

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/21

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Меньше мигрени.
Больше радостных
моментов!

АДЖОВИ

фреманезумаб

раствор для подкожного
введения, 150 мг/мл



АДЖОВИ – первый в России таргетный препарат, созданный специально для профилактики мигрени^{1-3, *}

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследования HALO⁴**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза^{4, **}**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения^{5-8, **}**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-006070 от 04.02.2020. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие: боль, уплотнение, эритема; зуд и др. (полную информацию о побочном действии см. в инструкции по применению). С осторожностью: Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. AJO-RU-NP-00006-DOC

* Аджови (фреманезумаб) первое в России зарегистрированное анти-CGRP -моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

** Согласно данным клинического исследования HALO⁽⁵⁻⁸⁾

1. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (Фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. 3. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2019 Aug;19(8):763-771. doi: 10.1080/14712598.2019.1627323. 4. Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>. 5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113-2122. 6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999-2008. 7. Yeung Paul P. et al. Early Onset of Action With Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy. December 1-3, 2017 (P114). 8. Yeung Paul P. et al. Early Onset of Action of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy. December 1-3, 2017 (P53).

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. AJO-RU-00011-DOK.

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ ДОСТУПНОГО ЗДОРОВЬЯ

teva

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/21

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Клинические проявления боли у пациентов с инфекцией COVID-19 3
SadiyeMurat, Bilinc Dogruoz Karatekin, Afitap Icgasioglu, Celal Ulasoglu, Sacitçten, Onur Incealtin

Обзор

Адждови (фреманезумаб) в терапии мигрени: обзор литературы
и опыт использования в реальной клинической практике 8
Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, Н. В. Ващенко, А. М. Ужахов, Д. З. Коробкова, В. В. Осипова, М. Л. Кукушкин

НПВП и COVID-19: систематический обзор и мета-анализ. 16
Nicholas Moore, Pauline Bosco-Levy, Nicolas Thurin, Patrick Blin, Cécile Droz-Perroteau

Лекарства

Ибупрофен и COVID-19: от истории вопроса до клинических обзоров.
Дайдждест исследований. 26
Ан. Б. Данилов

Напроксен. Обезболивающая эффективность и кардиоваскулярная безопасность 30
Ан. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Конференции и конгрессы

Место витаминов группы В в лечении заболеваний периферической
нервной системы на фоне эпидемии COVID-19 36
*Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов, В. В. Захаров, И. В. Гурьева, А. В. Наумов, Т. А. Захарычева, О. В. Курушина, А. Е. Барулин,
М. И. Карпова, Г. Р. Иксанова, Ф. И. Девликамова, И. А. Сафонова, Р. И. Мухамедзянова, В. А. Куташов, М. Л. Чухловина,
Е. Л. Пугачева, И. А. Грибачева, Л. Н. Шпагина, Э. П. Яковенко, А. Е. Хрулев*

В помощь врачу

Нейромидин® в практике обезболивания 43
Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов

Главный редактор

Данилов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Редакционный совет

Голубев Валерий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

Иваничев Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Курушина Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

Шишков Василий Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

Ральф Барон (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

Рудольф Ликар (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

Рейнхард Ситтль (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

Дэвид Паттерсон (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

Роберто Казале (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Рафаиловна — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

Данилов Алексей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Рачин Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Шаров Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор ИД: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Клинические проявления боли у пациентов с инфекцией COVID-19

Реферативный перевод

Источник: Irish Journal of Medical Science (1971–) <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02433-x>

Sadiye Murat¹, Bilinc Dogruoz Karatekin¹, Afitap Icgasioglu², Celal Ulasoglu³, Sacitlçten⁴, Onur Incealtin⁵

¹Клиника физиотерапии и реабилитации, учебный и исследовательский госпиталь Гёzteпе, Стамбульский Университет Медениет, Стамбул, Турция

²Кафедра физиотерапии и реабилитации, медицинский факультет, Стамбульский Университет Медениет, Стамбул, Турция

³Кафедра гастроэнтерологии, медицинский факультет, Стамбульский Университет Медениет, Стамбул, Турция

⁴Клиника торакальной медицины, учебный и исследовательский госпиталь Гёzteпе, Стамбульский Университет Медениет, Стамбул, Турция

⁵Клиника экстренной медицины, учебный и исследовательский госпиталь Гёzteпе, Стамбульский Университет Медениет, Стамбул, Турция

ВВЕДЕНИЕ

Боль является одной из наиболее важных и распространенных причин поступления в отделение неотложной помощи [1]. Боль является одним из самых частых начальных симптомов инфекции COVID-19 во всем мире с 2019 г., которая имеет широчайший спектр клинических проявлений, от бессимптомного течения или легких форм до состояний, способных привести к полиорганной недостаточности. Боли в мышцах и головные боли являются наиболее распространенными болезненными симптомами COVID-19, тогда как менее распространенные проявления включают боль в горле, боль в животе и груди [2]. Исследования показали, что среди пациентов с COVID-19 боль в мышцах является наиболее распространенным симптомом со стороны опорно-двигательного аппарата, который встречается с частотой от 30 до 36 % [3–6]. Количество COVID-19-положительных пациентов, жаловавшихся на боль без каких-либо начальных респираторных симптомов, было значительным. Таким образом, боль можно считать ранним симптомом инфекции COVID-19 [7]. Целью этого исследования была оценка частоты, локализации и тяжести боли, которая входила в число проявлений и симптомов у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были проанализированы данные пациентов с диагнозом COVID-19, поступивших в больницу и проходивших лечение амбулаторно или стационарно с марта 2020 г. по июнь 2020 г. Всем пациентам был поставлен диагноз COVID-19 по ре-

зультатам исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критериями включения были положительный результат исследования на COVID-19 и выписка из больницы. Критериями исключения были возраст менее 18 лет, беременность и смерть в период проведения опроса. Записывали данные о возрасте, поле, росте, весе, дополнительных заболеваниях, лекарствах, наличии хронической боли и курении. Общие симптомы пациентов при первом поступлении в больницу, наличие боли при поступлении, ее локализацию, тяжесть и длительность узнавали по телефону с согласия пациентов. Интенсивность боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS v22.0. Описательная статистика представлена как среднее \pm стандартное отклонение (минимум-максимум) для непрерывных переменных. Данные о частоте (число случаев) для категориальных переменных показаны вместе с процентными значениями. Для оценки нормального распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Степень корреляции между переменными определяли с помощью коэффициентов корреляции ρ Спирмана, так как распределение данных было нормальным. Величину эффекта зависимости определяли как коэффициент корреляции по классификации Коэна: значение от 0,10 до 0,29 соответствует низкой корреляции; от 0,30 до 0,49 — средней; и от 0,50 до 1,0 —

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с инфекцией COVID-19

Симптом	Усталость	Боль	Лихорадка	Кашель	Потеря вкуса и обоняния	Диарея	Поражения кожи
n	147	133	119	87	83	48	1
(%)	(76,6)	(69,3)	(62,0)	(45,3)	(43,5)	(25,0)	(0,5)

высокой [8]. Результаты оценивали с 2-сторонним доверительным интервалом 95 %, уровнем значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в больничной базе данных было найдено 210 пациентов с диагнозом COVID-19, выписанных после лечения. Из них 17 (8,1 %) умерли после первой выписки из больницы. Оставшихся 193 пациентов с диагнозом COVID-19, поставленным по результатам ПЦР между мартом и июнем 2020 г., опросили по телефону и включили в анализ. 48,7 % пациентов были мужчинами и 51,3 % — женщинами. Сред-

ний возраст составил 48,5 (19,0) лет, средний вес 78,3 (16,0) кг, а среднее время от развития болезни до опроса — 81,4 (20,4) дня. 5,7 % пациентов курили, 36,5 % имели сопутствующие заболевания и у 48,7 % было поражение легких вследствие COVID-19.

Жалобы пациентов включали утомляемость в 76,6 % случаев, боль в 69,3 % случаев, лихорадку в 62 % случаев, кашель в 45,3 % случаев, потерю вкуса и/или обоняния в 43,5 % случаев, диарею в 25 % случаев и поражения кожи в 0,5 % случаев (табл. 1).

Боль была основной жалобой у 46,61 % пациентов, при этом у 92,58 % пациентов с болью ранее не было жалоб на боль. 46,61 % пациентов с болью

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа Спирмана переменных, связанных с болью

		Боль (+)	Боль как основной симптом	Время возникновения боли	Имеющаяся боль	Распространенная боль	ВАШ
Боль (+)	ро	1	0,460**	0,801**	0,110	0,587**	0,816**
	P		0,000	0,000	0,131	0,000	0,000
Боль как основной симптом	ро	0,460**	1	0,528**	0,166*	0,356**	0,556**
	P	0,000		0,000	0,021	0,000	0,000
Время возникновения боли	ро	0,801**	0,528**	1	0,163*	0,488**	0,741*
	P	0,000	0,000		0,029	0,000	0,000
Текущая боль	ро	0,110	0,166*	0,163*	1	0,055	0,190**
	P	0,131	0,021	0,029		0,452	0,009
Распространенная боль	ро	0,587**	0,356**	0,488**	0,055	1	0,531**
	P	0,000	0,000	0,000	0,452		0,000
ВАШ	ро	0,816**	0,556**	0,741*	0,190**	0,531**	1
	P	0,000	0,000	0,000	0,009	0,000	

* Значимость на уровне 0,05. ** Значимость на уровне 0,01.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа Спирмана переменных, связанных с болью, и клинических характеристик

		Боль	Боль в качестве основного симптома	Время возникновения боли	Головная боль	Боль в спине	Боль в животе
Возраст	ро	-0,127	-0,076	-0,061	-0,212**	0,052	-0,005
	P	0,080	0,292	0,415	0,003	0,477	0,943
Пол	ро	0,070	0,186**	0,046	0,039	0,213**	0,171*
	P	0,332	0,010	0,537	0,587	0,003	0,018
Утомляемость	ро	0,378**	0,172*	0,295**	0,328**	0,203**	0,095
	P	0,000	0,017	0,000	0,000	0,005	0,193
Потеря вкуса/обоняния	ро	0,335**	0,182*	0,331**	0,407**	0,271**	0,259**
	P	0,000	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000

* Уровень значимости 0,05. ** Уровень значимости 0,01.

были мужчинами, а 53,29 % — женщинами, 5,6 % курили, 36,09 % имели сопутствующие заболевания, а 49,61 % имели связанные с COVID-19 поражения легких.

Жалобы на боль начинались в среднем за 2,2 (2,8) дней до поступления в больницу. У 63,2 % пациентов боль была распространенной и у 36,8 % — локальной. Кроме того, 58,3 % пациентов с распространенной болью были женщинами, а с локальной болью большинство были мужчинами (55,0 %).

Среди 133 пациентов, жаловавшихся на боль при поступлении или во время болезни, ее локализация была следующей: боль в мышцах / суставах у 92 (69,2 %) головная боль у 67 (50,4 %); боль в спине у 58 (43,6 %); боль в поясничной области у 44 (33,1 %); боль в груди у 33 (25,0 %); боль в горле у 28 (21,1 %); и боль в животе у 18 (13,6 %) (рис. 1).

Среди пациентов с жалобами на боль средняя оценка по ВАШ составила 4,8 (3,7). 96,2 % из пациентов с симптомами боли в острый период не жаловались на какую-либо боль во время опроса.

Корреляционный анализ показал статистически значимую связь между наличием боли при поступлении и женским полом, утомляемостью, потерей чувства вкуса и обоняния, интенсивностью боли и генерализованной болью. Была обнаружена статистически значимая корреляция между болью в спине и болью в животе и женским полом, а также между головной болью и возрастом. Была обнаружена статистически значимая связь между длительностью пе-

риода от возникновения боли до поступления в днях и тяжестью боли, распространенной болью, текущей болью и поражением легких. Не было выявлено значимой связи между текущей болью и интенсивностью боли. Статистически значимые результаты корреляционного анализа показаны в табл. 2 и 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распознавание симптомов инфекции COVID-19 имеет решающее значение для раннего обнаружения болезни, однако симптомы часто неспецифичны. Распространенные симптомы включают лихорадку, кашель и боль в мышцах / суставах или утомляемость. Иногда у пациентов изначально проявляется диарея, тошнота или мышечная боль, а лихорадка появляется через несколько дней. У некоторых пациентов возможны головные боли или кровохарканье [2, 9] и они также могут быть относительно бессимптомными [10].

Мета-анализ показал, что боль в мышцах является наиболее распространенным симптомом со стороны опорно-двигательного аппарата, который встречается у 30–36 %, а головная боль — одним из самых распространенных неврологических симптомов, затрагивающим 58,33 % пациентов с COVID-19 [3–6, 11–13]. У пациентов с распространенной болью тесты на COVID-19 оказались положительными при отсутствии известных симптомов респираторного вирусного заболевания. Таким образом, боль можно считать ранним симптомом инфекции COVID-19.

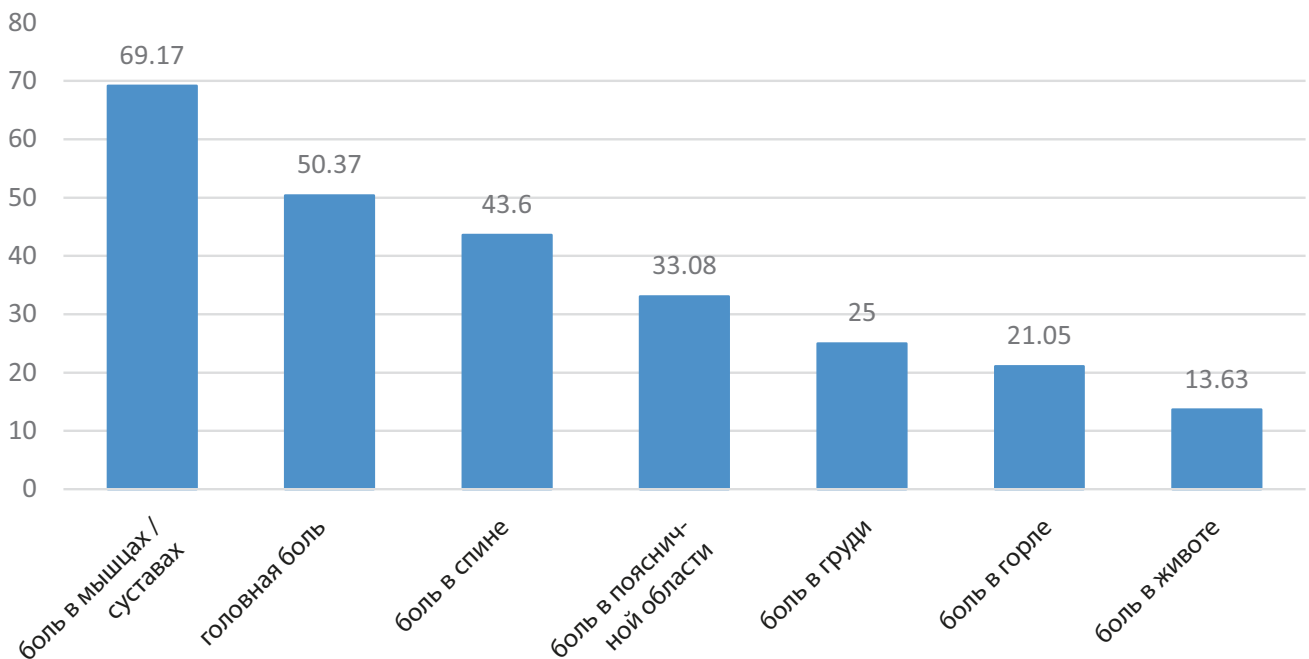


Рис. 1. Распределение локализации боли (%)

По данным литературы, интенсивность боли, связанной с COVID-19, оценивается от легкой до умеренной, сходно с другими моделями боли при вирусных заболеваниях [7]. В нашем исследовании тяжесть боли оценивали с помощью ВАШ, и средняя оценка по ВАШ соответствовала умеренной боли, в соответствии с литературой.

В исследовании Guan и соавт. наиболее распространенными болезненными проявлениями COVID-19 были боль в мышцах / суставах (14,9 %) и головная боль (13,6 %), однако также встречались и другие жалобы, в том числе боль в горле, в животе и груди [2]. В литературе также опубликованы исследования с более высокой частотой болей в мышцах и суставах, до 59 % [14–16].

В нашем исследовании наиболее распространенными болезненными симптомами были боль в мышцах / суставах и головная боль (69,17 % и 50,37 %, соответственно), которые оказались намного более распространенными, чем сообщалось ранее.

Исследования показали, что частота боли в груди варьирует от 0 до 34 % и что этот симптом может быть фактором риска тяжелой пневмонии при COVID-19 [17–19]. В нашем исследовании, хотя частота боли в груди доходила до 25 %, не было обнаружено связи с инфекцией легких. Обнаружена значимая взаимосвязь между лихорадкой, кашлем, курением, весом тела и поражением легких.

У некоторых пациентов во время инфекции наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, такие как анорексия, тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Сообщается, что частота боли в животе, сопровождающей заболевание, составляет 2–8 % [9, 17]. Хотя боль в животе была наименее распространенным типом боли при поступлении, в нашем исследовании ее частота составила 13,63 %.

Боль — одна из самых распространенных жалоб пациентов с COVID-19 при поступлении в больницу, от нее страдает примерно половина пациентов, и она возникает примерно за 2 дня до поступления. Результаты этого исследования показывают, что пациентов, обращающихся в медицинские учреждения с жалобами на боль, следует обследовать и опросить в связи с подозрением на COVID-19.

Корреляционный анализ показал значимую зависимость между временем возникновения боли и ее интенсивностью. Генерализованная боль и интенсивность боли также значимо коррелировали с текущей болью. Боль может быть распространенной, и в некоторых тяжелых случаях может быть основной жалобой. Чем раньше начинается боль, тем более сильной и распространенной она может стать, а также перейти в хроническую форму. Кроме того, интенсивность боли и распространенная боль были

связаны с наличием боли при поступлении. Наличие боли при поступлении и то, насколько рано она появилась, позволяет судить о характере и прогнозе боли.

Что касается зависимости между болью и другими клиническими особенностями, локальная боль более распространена у мужчин, тогда как распространенная — у женщин. Женщины чаще поступают с болью, и у пациентов с болью чаще встречаются такие симптомы, как потеря чувства вкуса и обоняния и утомляемость.

В литературе описана хроническая боль и утомляемость после инфекции SARS [20]. По-прежнему неизвестно, становится ли боль после инфекции COVID-19 хронической. В наше исследование включали пациентов с инфекцией COVID-19, которые завершили свое амбулаторное лечение или были выписаны после завершения стационарного лечения. Хотя в нашем исследовании частота встречаемости боли в ходе болезни была очень высокой, процент пациентов с постоянной болью составил 3,79 %. На основании наших результатов мы пришли к заключению, что боль, на которую жаловались пациенты с COVID-19, не перешла в хроническую в этой выборке пациентов.

Тем не менее, обобщить это заключение на всех нельзя, так как пациенты, умершие в отделении интенсивной терапии, не были включены в наше исследование.

Основным недостатком этого исследования было исключение смертельных случаев в стационаре и после выписки. Кроме того, поскольку данные собирали ретроспективно с помощью анкет, пациенты могли упустить или перепутать свои воспоминания. Хотя тяжесть боли оценивали по ВАШ, ее особенности, такие как непрерывный или периодический характер, не исследовали.

Не следует игнорировать возможность инфекции COVID-19 у пациентов, которые жалуются только на боль, и врачи должны быть внимательны в этом отношении.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить, как характер боли меняется со временем, в частности, при разных способах лечения COVID-19, а также влияние тяжести и особенностей заболевания на характер боли.

Литература

1. Kamberi F, Sinaj E, Ndreu V (2017) Pain the most common symptom in the emergency department: an observational study
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382 (18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Huang X, Wei F, Hu L et al (2020) Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med* 23 (4):268–271. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>

4. Feng Y, Ling Y, Bai T et al (2020) COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 201 (11):1380–1388. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>
5. Lian J, Jin X, Hao S et al (2020) Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. *Clin Infect Dis* 71 (15):740–747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
6. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al (2020) Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 382 (24):2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
7. Song XJ, Xiong DL, Wang ZY et al (2020) Pain management during the COVID-19 pandemic in China: lessons learned. *Pain Med* 21 (7):1319–1323. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa143>
8. Cohen J *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second edition edn,
9. Wang D, Hu B, Hu C et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323:1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
10. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395 (10223):514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
11. Qian GQ, Yang NB, Ding F et al (2020) Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM* 113 (7):474–481. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>
12. Wang X, Fang J, Zhu Y et al (2020) Clinical characteristics of noncritically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang hospital. *Clin Microbiol Infect* 26 (8):1063–1068. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.032>
13. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA et al (2020) Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 11:687. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00687>
14. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG et al (2020) Clinical features of covid-19. *BMJ* 369: m1470. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
15. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A et al (2020) Clinical features of the first cases and a cluster of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Med Infect Dis* 35:101653. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101653>
16. Cipollaro L, Giordano L, Padulo J et al (2020) Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res* 15 (1):178. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01702-w>
17. Li K, Wu J, Wu F et al (2020) The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investig Radiol* 55 (6):327–331. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
18. Chen N, Zhou M, Dong X et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395 (10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
19. Xu XW, Wu XX, Jiang XG et al (2020) Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 368: m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
20. Moldofsky H, Patcai J (2011) Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol* 11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>

Аджови (фреманезумаб) в терапии мигрени: обзор литературы и опыт использования в реальной клинической практике

Ю. Э. Азимова^{1,2}, К. В. Скоробогатых¹, Н. В. Ващенко^{1,3}, А. М. Ужахов^{1,2}, Д. З. Коробкова¹, В. В. Осипова¹, М. Л. Кукушкин²

¹ ООО «Университетская клиника головной боли», Москва.

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва.

³ ФGAOU ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Москва.

Распространенность мигрени в Российской Федерации велика и составляет 20,8 %. До недавнего времени профилактическая фармакотерапия мигрени включала назначение бета-блокаторов, антиконвульсантов, антидепрессантов, онаботулотоксина А. Назначение этих препаратов может быть сопряжено с развитием нежелательных явлений. Кальцитонин-ген родственный пептид (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) — мишень для специфической терапии мигрени. Обзор посвящен анализу клинических исследований, а также исследований в условиях реальной клинической практики, проведенных с моноклональным антителом к CGRP, фреманезумабом. Приведены собственные клинические наблюдения использования фреманезумаба при различных типах мигрени.

Мигрень — распространенное неврологическое заболевание, занимающее второе место среди всех нозологий как причина нетрудоспособности в течение жизни [26]. В Российской Федерации мигрень встречается у 20,8 % населения [5].

Критерии мигрени, согласно Международной классификации головной боли III 2018 г. (МКГБ-3 [2018]) [17], представлены в таблице 1.

При хронификации мигрени, когда приступы учащаются, и заболевание осложняется развитием лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), приступы могут трансформироваться. Появляется фоновая ГБН-подобная цефалгия. Развернутые приступы мигрени могут не возникать в силу частого использования обезболивающих средств. Если при-

Таблица 1. Критерии мигрени согласно МКГБ-3 (2018).

- | |
|--|
| A. По меньшей мере 5 приступов |
| B. Длительность приступа без купирования или при неэффективном купировании 4–72 часа |
| C. Две из четырех характеристик головной боли (ГБ): |
| 1. Односторонняя |
| 2. Пульсирующая |
| 3. Умеренная или интенсивная |
| 4. Усиливается при физической нагрузке |
| D. Один из двух сопровождающих симптомов: |
| 1. Тошнота и/или рвота |
| 2. Фото- и фонофобия |

ступ возникает, то он зачастую переходит в мигренозный статус.

Несмотря на четкие клинические критерии, диагноз мигрени не всегда устанавливается верно, а терапия не всегда подбирается оптимально. Так, в недавно опубликованном проекте, включившем 7521 человек с мигренью из 10 европейских стран, показано, что у 47 % пациентов с мигренью проходит более трех лет от момента обращения до постановки корректного диагноза, у 31 % — более трех лет проходит от постановки диагноза до начала терапии мигрени. Лишь 58 % пациентов удовлетворены подобранной терапией мигрени. Также проект показал, что мигрень — стигматизирующее заболевание, и 63 % людей скрывают, что у них мигрень, как от коллег, так и от родственников [21].

В другом эпидемиологическом исследовании, включившем 20756 пациентов, показано, что 73 % людей с частой мигренью и 62 % — с хронической мигренью никогда не получали профилактической терапии. Наиболее частыми причинами отказа от профилактики были неплохая эффективность купирования, отсутствие органического повреждения мозга при мигрени, страх побочных эффектов от профилактики [11].

До недавнего времени профилактическая фармакотерапия мигрени включала назначение бета-блокаторов (метопролол, пропранолол), антиконвульсантов (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессантов (амитриптилин, венлафаксин), онаботулотоксина А (при хронической мигрени) [2]. Назначение этих препаратов, которые разрабатывались для лечения других заболеваний, может быть сопряжено с развитием нежелательных явлений — снижением артериального давления, сонливостью, заторможенностью, другими психотропными эффектами. Следовательно, поиск препаратов со специфическим противомигренозным действием был актуальной задачей.

В экспериментальных работах было показано, что введение кальцитонин-генродственного пептида (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) вызывает у людей мигренозную головную боль (ГБ) [15]. CGRP — пептид, широко представленный в тригеминальной системе и участвующий в регуляции проведения болевых импульсов [10].

CGRP является мощным вазодилататором и, как предполагается, участвует в регуляции кровотока по коллатералям при возникновении ишемических событий в головном мозге [12]. При мигрени уровень CGRP повышен, как в тригеминальной системе, так и биологических жидкостях [3]. Таким образом, CGRP и его рецепторы явились первой мишенью для создания специфических средств терапии мигрени. Разработано несколько препаратов, воздействующих на эту систему:

1. Моноклональные антитела к CGRP (фреманезумаб, эптинезумаб*, галканезумаб*)
2. Моноклональные антитела к рецептору CGRP (эренумаб)
3. Блокаторы CGRP-рецепторов (атогепант*, уброгепант*)

* — не зарегистрированы в РФ.

В данном обзоре мы подробнее остановимся на научных исследованиях и практическом опыте применения фреманезумаба (Адживи).

Фреманезумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG2Δα/κ, которое высокоспецифично связывается с лигандом кальци-

тонин-ген родственного пептида. После однократного подкожного введения в дозе 225 мг и 675 мг медиана времени достижения максимальной концентрации (Tmax) фреманезумаба составляет от 5 до 7 дней, период полувыведения (T1/2) — 30 дней. Аналогично другим моноклональным антителам, фреманезумаб распадается под действием протеолитических ферментов до низкомолекулярных пептидов и аминокислот [1].

Основное исследование, на основании которого был зарегистрирован фреманезумаб, называлось HALO. Эта исследовательская программа состояла из трех частей: HALO эпизодическая мигрень, HALO хроническая мигрень и HALO долгосрочное исследование, проходила в 123 центрах в 9 странах, включая Россию. В исследовании HALO эпизодическая мигрень — 875 пациентов с частотой 4–14 дней с мигренью в месяц в течение 12 недель получали фреманезумаб 675 мг ежеквартально, либо фреманезумаб 225 мг ежемесячно, либо плацебо. Снижение дней с мигренью на 50 % и более было отмечено у 44,4 % пациентов, получавших фреманезумаб ежеквартально, у 47,7 % — получавших фреманезумаб ежемесячно и у 27,9 % — в группе плацебо (p < 0,001 для каждой дозы по сравнению с плацебо) [9]. В данном исследовании была продемонстрирована высокая безопасность фреманезумаба: в группах с активным препаратом чаще отмечались лишь местные реакции на введение. Данные о высокой эффективности и безопасности фреманезумаба воспроизводятся в реальной клинической практике.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Е., 31 год, врач.

Жалобы на ГБ в среднем 6 дней в месяц.

Анамнез. Приступы ГБ беспокоили Е. с подросткового возраста. В дебюте купировались комбинированными анальгетиками, сном. На фоне нагрузок в институте и затем интенсивной работы приступы участились и стали тяжелее. На момент обращения у Е. было два приступа в месяц длительностью по 3 суток (всего 6 дней с ГБ в месяц). Остальные дни были без ГБ.

ГБ была с чередованием сторон, при усилении болела вся голова. По характеру боль пульсирующая, интенсивная, усиливалась при физической нагрузке. Сопутствующие симптомы — тошнота, фотофобия. Отмечалась связь с менструальным циклом, один из приступов выпадал на перименструальный период. Во время двух беременностей приступы не беспокоили. У бабушки по материнской линии и тети — ГБ. Для купирования приступа пациентка принимала элетриптан 40 мг 1–2 таблетки в сутки в среднем 6 дней в месяц и ибупрофен в среднем

600 мг в сутки 6 дней в месяц. Препараты облегчали состояние, но боль возвращалась через несколько часов вновь. В период приступов Е. было затруднительно выполнять работу. Если она находилась дома, то предпочитала лечь. МРТ головы (пациентка сделала обследование ранее самостоятельно) без значимых структурных изменений.

Соматический и неврологический статус — норма. Тяжесть мигрени по шкале МИДАС (Migraine Disability Assessment), оценки влияния мигрени на повседневную активность — 45 баллов (тяжелая степень).

Диагноз. На основании критериев МКГБ-3 (2018) [17] был выставлен диагноз эпизодической мигрени без ауры.

Лечение. Пациентке была предложена стандартная терапия мигрени (бета-блокаторы или топирамат) или терапия моноклональными антителами к CGRP. Пациентка выбрала введение Аджови (фреманезумаб). Для оценки динамики эффективности был выбран ежемесячный паттерн введения по 225 мг. Назначено ведение дневника ГБ.

На повторном визите через месяц после первой инъекции пациентка Е. сообщила, что в течение данного периода ГБ не отмечала. В настоящее время пациентка на терапии фреманезумабом 13 месяцев, приступов мигрени не отмечалось. Периодически, после стресса или напряженной работы, Е. отмечает небольшую тяжесть в голове, не требующую приема обезболивающих средств. Тяжесть мигрени по шкале МИДАС — 0 баллов. Побочных эффектов за время лечения отмечено не было. Принято решение об окончании профилактической терапии и последующем наблюдении.

У пациентки Е. отмечался 100 % регресс приступов мигрени, такие пациенты считаются супер-ответчиками. По результатам долгосрочного исследования HALO, где пациенты с эпизодической мигренью получали активный препарат в течение 1 года, к концу терапии супер-ответчиками были 18 % людей, получавших фреманезумаб в дозе 675 мг один раз в 3 месяца, и 21 % — получавших фреманезумаб в дозе 225 мг ежемесячно [16].

У пациентки Е. наблюдался, несомненно, самый благоприятный исход терапии. Тем не менее, если частота дней с мигренью сокращается более, чем наполовину, терапия может считаться успешной. Кроме снижения частоты дней с мигренью пациенты отмечают и уменьшение выраженности боли, потребности в приеме триптанов, о чем будет говориться ниже.

У пациентки Е. отмечалась менструально-ассоциированная мигрень, так как один из двух приступов в месяц приходился на перименструальный период.

Терапия препаратами моноклональных антител менструальной, менструально-ассоциированной мигрени, а также мигрени с аурой осуществляется по общим правилам лечения мигрени. Исключение составляют семейная гемиплегическая мигрень, базиллярная мигрень, при которых новая терапия пока не изучена.

В рамках исследования HALO хроническая мигрень 1130 пациентов получали фреманезумаб 675 мг ежеквартально, или фреманезумаб 225 мг ежемесячно, или плацебо в течение 12 недель. Редукция дней с ГБ на 50 % и более отмечалась у 38 % пациентов, получавших фреманезумаб ежеквартально, у 41 % — получавших фреманезумаб ежемесячно и у 18 % — в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [23]. У пациентов с хронической мигренью также отмечалась хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления были связаны в основном с местными реакциями на введение фреманезумаба.

Следует особо отметить быстрое начало действия фреманезумаба даже при хронической мигрени. Дополнительный анализ данных, полученных в результате исследования HALO хроническая мигрень, показал, что различия с плацебо отмечаются уже на второй день после инъекции препарата [29].

Долгосрочное исследование HALO включило в себя пациентов с хронической и эпизодической мигренью, завершивших двойную-слепую часть с плацебо, всего 1890 человек. В долгосрочном исследовании все пациенты получали активный препарат, однако часть из них — 675 мг ежеквартально, часть — 225 мг ежемесячно на протяжении 52 недель. Паттерн приема был заслеплен. Исследование показало стабильный долгосрочный эффект фреманезумаба, а также благоприятный профиль безопасности обоих режимов дозирования [14].

Особый интерес представляет терапия пациентов, ранее не ответивших на стандартное лечение, либо у пациентов имеются противопоказания к ее назначению. С фреманезумабом было проведено исследование FOCUS, в которое было включено 838 пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Включенные в исследование пациенты в течение десяти предыдущих лет не ответили на терапию 2–4 классами препаратов для стандартной противомигренозной терапии, либо не смогли принимать эти препараты из-за побочных эффектов. Пациенты получали фреманезумаб 675 мг ежеквартально, или фреманезумаб 225 мг ежемесячно, или плацебо в течение 12 недель. Редукция дней с мигренью на 50 % и более отмечалась у 34 % пациентов, получавших фреманезумаб ежеквартально, у 34 % — получавших фреманезумаб ежемесячно и у 9 % — в группе

плацебо ($p < 0,0001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [13]. Важно отметить, что в данной популяции пациентов эффективность плацебо была очень низкой, по-видимому, в результате низких ожиданий пациентов, тогда как фреманезумаб показал эффект, сопоставимый с результатами, полученными в исследовании HALO.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка А., 43 года, менеджер.

Жалобы на ГБ в среднем 20 дней в месяц последние 3 месяца.

Анамнез. Наблюдается в Университетской клинике головной боли с 2014 г. Приступы ГБ беспокоили А. с 16 лет. В 33 года приступы участились от 1–2 в месяц до 20–25 в месяц. В 2014 г. проводились инъекции онаботулотоксина А в дозе 195 ЕД дважды с интервалом в 2 месяца, без эффекта. В 2015 г. принимала amitriptilin 37,5 мг в течение трех месяцев, без эффекта. Нарастить дозу не удалось из-за побочных эффектов. В 2015 г. принимала топирамат 100 мг в сутки, без эффекта.

ГБ чаще справа, пульсирующая, умеренной или высокой интенсивности, усиливалась при физической нагрузке; сопровождалась тошнотой, при усилении — рвотой, фоно- и фотофобией. Из 20 дней с ГБ во все дни цефалгия имела мигренозные характеристики. В остальные дни отмечалась либо тяжесть в голове, либо симптомы отсутствовали.

Для купирования боли А. принимала элетриптан 40 мг 1 таблетку в сутки в среднем 20 дней в месяц. Элетриптан купировал боль. Пациентка продолжала работать или заниматься делами, купировав приступ, однако продуктивность была, несомненно, снижена. 2–3 дня в месяц отмечались тяжелые приступы, когда А. теряла полностью функциональную активность. МРТ головы (пациентка сделала обследование ранее самостоятельно) без значимых структурных изменений.

Соматический и неврологический статус — норма. Тяжесть мигрени по шкале МИДАС — 120 баллов (тяжелая степень).

Диагноз. На основании критериев МКГБ-3 (2018) [17] был выставлен диагноз хронической мигрени, ЛИГБ.

Лечение. После того, как Аджови (фреманезумаб) стал доступен в России, пациентке было рекомендовано новое лечение. Был выбран ежемесячный паттерн введения по 225 мг. Назначено ведение дневника ГБ.

На повторном визите через месяц после первой инъекции пациентка А. сообщила, что в течение первого месяца после первой инъекции у нее отмечалось 4 дня с мигренью. В настоящее время пациент-

ка получает терапию фреманезумабом 12 месяцев, в среднем 5 дней с мигренью в месяц, остальные дни без ГБ. Пациентка принимает элетриптан 40 мг 1 день в месяц, в остальные дни купирует приступ напроксеном 550 мг или ибупрофеном 400 мг, в среднем 4 дня в месяц. Тяжесть мигрени по шкале МИДАС — 5 баллов (легкая степень). Побочных эффектов за время лечения отмечено не было. Принято решение об окончании профилактической терапии и последующем наблюдении.

Клинический пример пациентки А. подтверждает данные исследования FOCUS, где у пациентов, ранее не ответивших на терапию мигрени, продемонстрирован значимый эффект фреманезумаба. На примере данной пациентки важно обсудить терапию сопутствующей мигрени ЛИГБ. В исследованиях и реальной практике мы видим, что для большинства пациентов, которым назначаются моноклональные антитела, нет необходимости в проведении активной детоксикации ЛИГБ. Эффективная и быстросодействующая профилактика мигрени снижает потребность пациента в агрессивном купировании приступа. Достаточно сообщить пациенту о безопасном режиме купирования приступов — принимать обезболивающие средства или триптаны не чаще 2 дней в неделю. В случае недостаточного эффекта моноклональных антител в отношении ЛИГБ можно рекомендовать активную отмену «виновного» препарата на 2 месяца, добавление «медикаментозного мостика» для лечения симптомов отмены. Эффект фреманезумаба в отношении ЛИГБ также проиллюстрирован в следующем клиническом примере.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентка Ф., 32 года, программист.

Жалобы на ежедневную ГБ.

Анамнез. Наблюдается в Университетской клинике головной боли с 2017 г. Приступы ГБ с детства. Родители при ГБ давали Ф. комбинированные анальгетики. В последних классах школы приступы были очень частыми, пациентка практически ежедневно принимала кофеин-содержащие обезболивающие средства. В 2009 г., когда пациентке был 21 год, ей порекомендовали триптаны. Триптаны купировали боль гораздо лучше анальгетиков, и месяцы пациентка чувствовала себя хорошо. Со временем эффективность триптанов стала падать. Пациентка принимала их ежедневно. Ежедневно отмечала фоновую умеренную боль. Однако, если она не принимала триптан, то боль усиливалась до интенсивнейшей и могла сохраняться несколько суток. Многократные попытки отмены триптанов были неэффективны.

ГБ у пациентки постоянная, умеренной или высокой интенсивности, распирающая или пульсирующая.

щая, двусторонняя, при усилении с акцентом справа, усиливается при физической нагрузке. При усилении боли развиваются сопутствующие симптомы: тошнота, иногда рвота, фото- и фонофобия. Количество дней с любой болью — 30 в месяц, количество дней с мигренозной болью в среднем 10 в месяц.

В 2015 г. проводились инъекции онаботулоксина А в дозе 195 ЕД по протоколу PREEMPT дважды с интервалом в 2 месяца, без эффекта. В 2019 г. удалось получить некоторый клинический эффект (уменьшение интенсивности боли, появление дней без боли и без приема триптанов) на фоне терапии топираматом 100 мг в сутки, амитриптилином 100 мг в сутки, кандесартаном 16 мг в сутки, смены триптана и ограничения его приема, детоксикации с «медикаментозным мостиком».

На фоне приема топирамата у пациентки возникла когнитивная дисфункция, стали возникать проблемы с начальством и угроза увольнения. Возник депрессивный эпизод, пациентка наблюдалась у психотерапевта, принимала сертралин 150 мг в сутки. Амитриптин и топирамат были отменены. Затем в жизни Ф. последовал развод. Пациентка продолжала работать, хотя продуктивность ее была минимальной.

Соматический и неврологический статус — норма. Тяжесть мигрени по шкале МИДАС — 189 баллов (тяжелая степень).

Диагноз. На основании критериев МКГБ-3 (2018) [17] был выставлен диагноз хронической мигрени, ЛИГБ.

Лечение. Пациентке была рекомендована терапия фреманезумабом. Был выбран ежемесячный паттерн введения по 225 мг. Назначено ведение дневника ГБ. Пациентка продолжала прием кандесартана 16 мг в сутки.

На повторном визите через месяц после первой инъекции пациентка Ф. сообщила, что в течение первого месяца после первой инъекции у нее отмечалось 8 дней с мигренью. Кандесартан был отменен. В настоящее время пациентка получает терапию фреманезумабом 12 месяцев, у нее в среднем 4 дня с мигренью в месяц, остальные дни без ГБ. Пациентка принимает золмитриптан 2,5 мг для купирования приступов мигрени в среднем 4 дня в месяц. Тяжесть мигрени по шкале МИДАС — 27 баллов. Побочных эффектов за время лечения отмечено не было. Спустя 12 месяцев с пациенткой обсуждался вопрос об отмене терапии, однако она приняла решение продолжить лечение фреманезумабом. Был выбран ежеквартальный паттерн инъекций фреманезумаба в дозе 675 мг.

Клинические наблюдения ведения пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ подтверждаются

данными контролируемых исследований. В субанализе данных исследования HALO хроническая мигрень, было получено, что регресс ЛИГБ через 12 недель отмечался у 55 % пациентов, получавших фреманезумаб ежеквартально, у 60,6 % — получавших фреманезумаб ежемесячно и у 46 % — в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [24].

Моноклональные антитела доступны в течение трех лет в США и части европейских стран, в течение одного года — в России. В условиях реальной клинической практики мы видим, несомненно, более высокий эффект фреманезумаба, чем в плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в открытом исследовании, проведенном в США, участвовало 1003 пациента (587 с хронической мигренью, 416 — с эпизодической). Через 6 месяцев терапии фреманезумабом снижение дней с мигренью более, чем наполовину, отмечалось у 72,4 % всех пациентов, у 68,7 % — при хронической мигрени и у 77 % — при эпизодической мигрени [7].

В Европейских странах в настоящее время ведется крупное исследование PEARL, целью которого является изучить эффективность и безопасность фреманезумаба в условиях реальной практики [4]. Исследование будет продолжаться 24 месяца в 100 центрах в 11 странах.

Основным показателем эффективности, на который мы должны ориентироваться в клинической практике, является не только количество дней с мигренью, но и качество жизни пациентов. По данным, полученным в нашей клинике, среди 70 пациентов с мигренью, предпочитающих терапию моноклональными антителами, 61 % были с хронической мигренью, 39 % — с эпизодической. Большинство характеризовалось тяжелым течением мигрени, средний балл по шкале МИДАС составил 47,6 баллов. У 81 % были неудачные попытки предыдущей терапии, хотя многие пациенты, впервые обратившись за медицинской помощью, начинали профилактическую терапию с применением фреманезумаба. У большинства (86 %) мигрень значительно снижала продуктивность работы, и терапия фреманезумабом была возможностью вернуться к полноценной жизни [28].

В отличие от клинических исследований, которые проводятся со строгим соблюдением критериев включения-невключения, пациенты в реальной клинической практике могут иметь коморбидные и сопутствующие состояния, принимать другую терапию, не придерживаться схемы лечения. Масштабное исследование фреманезумаба в условиях реальной практики, проведенное в США, подтвердило благоприятный профиль безопасности фреманезумаба [7].

В обзоре Ray J.C. с соавт. [20] приведены гипотетические нежелательные эффекты анти-CGRP терапии. К ним относятся снижение мозгового кровотока и дефицит протективной вазодилатации, влияние на вестибуло-окулярный рефлекс, артериальная гипертензия, нарушение заживления ран, влияние на секрецию инсулина, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, остеопороз, влияние на формирование плаценты. В клинических исследованиях и в повседневной практике мы не видим этих побочных эффектов. Тем не менее, у людей со значимыми сопутствующими заболеваниями необходим мониторинг их состояния. Моноклональные антитела противопоказаны при высоком риске инсульта или инфаркта, а также людям, перенесшим сосудистую катастрофу [1]. При планировании беременности следует учитывать 5 периодов полувыведения фреманезумаба (5 месяцев) после последней инъекции.

Еще один важный клинический вопрос — это лекарственные взаимодействия с моноклональными антителами. Как обсуждалось, моноклональные антитела не метаболизируются в печени, а расщепляются под действием протеолитических ферментов до низкомолекулярных пептидов и аминокислот [1]. Поэтому межлекарственные взаимодействия маловероятны. В европейских рекомендациях по анти-CGRP терапии указаны алгоритмы переключения со стандартной терапии на моноклональные антитела. Так, при эпизодической мигрени возможна одномоментная отмена предыдущей стандартной терапии и назначение антител. При хронической мигрени, либо если хроническая мигрень была в анамнезе, рекомендовано назначить антитела на фоне проводящейся стандартной терапии. Затем, после достижения клинического эффекта, стандартную терапию возможно отменить. Если пациент получал ранее ботулинотерапию, то перед введением антител она прекращается. Наконец, если эффект моноклональных антител недостаточный, то возможно добавление стандартной терапии. Опубликованы небольшие открытые исследования, показавшие преимущество назначения анти-CGRP в сочетании с онаботулотоксином А по сравнению с монотерапией [27]. Назначение моноклональных антител к CGRP безопасно сочетать с приемом триптанов в терапевтических дозировках [22].

Несомненно, те клинические случаи, что были описаны в данном обзоре, являются примерами успешной терапии. Перед началом терапии необходимо обсуждать с пациентами, что считается эффективным лечением. Многие ожидают полного исчезновения ГБ. Необходимо сообщить, что лечение считается эффективным, если количество дней с ми-

гренозной ГБ становится реже более, чем наполовину. Кроме этого, мы ожидаем от лечения повышения качества жизни, увеличения функциональной активности пациента.

Возможно и необходимо ли переключение с одного моноклонального антитела на другое при недостаточной эффективности? Исследования в реальной клинической практике показывают, что переключение с одного препарата на другой может дать клиническое улучшение у 30–50 % пациентов [6, 18]. В случае отсутствия эффекта от двух или трех анти-CGRP моноклональных антител обсуждается значимая роль дисфункции дофаминергической системы в патогенезе рефрактерной мигрени. Добавление к схемам лечения оланзапина дает клиническое улучшение у 67 % таких пациентов [25].

Каков прогноз пациентов после 6–12 месячного курса анти-CGRP терапии? Первые долгосрочные исследования после отмены препаратов [8, 19] показывают, что приступы вновь могут учащаться, по крайней мере, у половины пациентов. Обсуждается возможность более длительных курсов для таких пациентов.

Таким образом, фреманезумаб (Аджови) — это новый препарат для таргетной терапии мигрени. Показатели эффективности и безопасности фреманезумаба изучены в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и подтверждены в открытых наблюдениях в условиях реальной клинической практики. Препарат предназначен для широкого круга пациентов с мигренью, у которых заболевание значимо влияет на качество жизни. Фреманезумаб может использоваться как для стартовой профилактики мигрени, так и у пациентов с предыдущим неуспехом превентивной терапии.

Литература

1. Аджови. Инструкция по применению. Регистрационный номер: ЛП-006070 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=57e161c7-478a-4318-ad9e-1f09db55620a&t=
2. Филатова Е. Г., Осипова В. В., Табеева Г. Р., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Том 12, № 4 (2020).
3. Alpuente A., Gallardo V. J., Asskour L. et al. Salivary CGRP can monitor the different migraine phases: CGRP (in) dependent attacks. Cephalalgia. 2021 — in print.
4. Ashina M, Amin F. M., Kokturk P., et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. Pain Manag. (2021) 11 (6), 647–654.
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia 2012;32 (5):373–81.
6. Castellanos C. N. et al Treatment failure with anti-CGRP therapy: should we discontinue the treatment or switch it? HIS-EHF Congress, 2021, P0311.
7. Cohen J. M., Thompson S., Patterson-Lomba O., et al. Real-world Reductions in Migraine and Headache Days for Patients With Chronic and Episodic Migraine Initiating Fremanezumab in the US. Neurology 2021, 96 (15 Suppl) 4171.
8. De Matties E. et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. NeurolSci 2021;42 (8):3297–3303.
9. Dodick D. W., Silberstein S. D., Bigal M. E., et al. Effect of fremanezumab compared with placebo on prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018; 319: 1999–2008.

10. Edvinsson L., Haanes K. A., Warfvinge K., et al. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14 (6): 338–350.
 11. Evers S. et al. Clinical Characteristics, Treatment Satisfaction and Barriers to Treatment for Patients with Migraine: Results from OVERCOME (EU), the European Observational Survey of the Epidemiology, Treatment and Care of Migraine. EHF&HIS congress 2021, P0443.
 12. Favoni V., Gianil., Al-Hassany L. et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP?. *J Headache Pain* 20, 27 (2019).
 13. Ferrari M. D., Diener H. C. Ning X. et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*, 2019, v 394, p1030–1040.
 14. Goadsby P. J., Silberstein S. D., Yeung P. P., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine. A randomized study. *Neurology* 2020, 95 (18) e2487–e2499.
 15. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30:1179–1186.
 16. Newman L, Cohen J, Yeung P, et al. Long-term impact of fremanezumab on response rates: results of a 1-year study. *Neurology*, 2019, 92 (15).
 17. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1–211.
 18. Overeem L. H., Peikert A., Hofacker M. D. et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia.* 2021;3331024211048765.
 19. Raffaelli B., Terhart M., Overeem L. H. et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP (-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*, 2021 Sep 27;3331024211046617.
 20. Ray J. C., Kapoor M., Stark R. J., et al. Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*, 2021; jnnp-2020–324674.
 21. Reuter U. et al. The patient-perceived burden and impact Survey Results From 10 European Countries. EHF&HIS congress 2021, P0229.
 22. Sacco S et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain.* 2019;20 (1):6.
 23. Silberstein S. D., Dodick D. W., Bigal M. E., et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377:2113–2122.
 24. Silberstein, S. D., Cohen, J. M., Seminerio, M. J. et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 21, 114 (2020).
 25. Silvestro M., et al. Refractory migraine profile in CGRP-monoclonal antibodies scenario. V. 144, 2021, 325–333.
 26. Steiner T. J, Stovner L. J, Jensen R., et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21, 137.
 27. Toni T, Tamana R, Newman B, et al. Effectiveness of dual migraine therapy with CGRP inhibitors and onabotulinumtoxin A injections: case series. *NeuroSci*, 2021.
 28. Vashchenko N. V. et al. Clinical characteristics of patients who preferred migraine prevention treatment with CGRP monoclonal antibodies. HIS-EHF Congress, 2021, P0341.
 29. Winner P, Spierings E, I, H, Yeung P. P. et al. Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache* 2019;59 (10):1743–1752.
- AJO-RU-00181-DOC-10.2021

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валуевая, д. 35.
Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35.



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

[INTERMEDA.RU](https://intermeda.ru)



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

НПВП и COVID-19: систематический обзор и мета-анализ

Реферативный перевод

Источник: Drug Safety <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5>

Nicholas Moore, Pauline Bosco-Levy, Nicolas Thurin, Patrick Blin, Cécile Droz-Perroteau

Университет Бордо, Бордо, Франция

Резюме

Предпосылки. Некоторые не рекомендуют применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при лечении тяжелого острого респираторного коронавирусного синдрома 2 (SARS-CoV-2) из-за опасений, что они могут повысить риск инфекции или тяжесть SARS-CoV-2.

Методы. Результаты оригинальных исследований, в которых были представлены данные о применении НПВП и исходе коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), включали в описательную статистику и мета-анализ с помощью менеджера коокрановских обзоров (REV-MAN 5.4), используя отношение рисков (ОР) по методу обратной дисперсии с моделями случайных или фиксированных эффектов.

Результаты. Из 92 853 работ, в которых упоминается COVID-19, в 266 упоминались НПВП и в 61 — ибупрофен; в 19 работах были представлены данные, пригодные для анализа. В трех публикациях описывалось воздействие НПВП и риск обнаружения SARS-CoV-2, в пяти был описан риск госпитализации положительных пациентов, в 10 были описаны смертельные исходы и в шести — тяжелые составные исходы. В пяти работах изучалось воздействие ибупрофена и смертельные исходы. При использовании моделей со смешанными эффектами не было обнаружено избыточного риска положительного результата анализа на SARS-CoV-2 (ОР 0,86, 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,71–1,05). У SARS-CoV-2-положительных пациентов не было обнаружено связи НПВП с повышением риска госпитализации (ОР 0,90, 95 % ДИ 0,80–1,17), смерти (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,80–0,98) или тяжелыми исходами (ОР 1,14, 95 % ДИ 0,90–1,44). При применении ибупрофена не было обнаружено

повышения риска смерти (ОР 0,94, 95 % ДИ 0,78–1,13). Использование модели фиксированных эффектов не изменило результаты, как и анализ чувствительности.

Заключение. Теоретические риски НПВП или ибупрофена при инфекции SARS-CoV-2 не подтверждены данными наблюдения.

Ключевые моменты

Связи между применением НПВП и повышением риска положительного теста на SARS-CoV-2, госпитализацией SARS-CoV-2-положительных пациентов или тяжелым течением COVID-19, или смертью не выявлено, и статистическая мощность была достаточной, чтобы достоверно исключить значимый риск.

При инфекции SARS-CoV-2 нет причин отказываться от НПВП для облегчения симптомов.

1. ВВЕДЕНИЕ

На основании отдельных сообщений о том, что в тяжелых случаях коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) применялся ибупрофен (нестероидный противовоспалительный препарат [НПВП]) [1], и на основании теорий, например, об активации ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2, который является мишенью коронавируса, вызывающего острый тяжелый респираторный синдром 2 (SARS-CoV-2) [2, 3], в апреле 2020 г. французские контролирующие органы предостерегли от использования ибупрофена, продающегося без рецепта, а также других НПВП, для пациентов с симптомами COVID-19 [1, 4]. Через год после этого предостережения настало время собрать доказательства, относящиеся к возможным рискам применения НПВП при COVID-19. Мы попытались ответить

на вопросы о том, повышают ли НПВП риск постановки диагноза SARS-CoV-2, а также может ли у таких пациентов инфекция SARS-CoV-2 привести к более тяжелому заболеванию COVID-19, в частности, требующему госпитализации, лечения в отделении интенсивной терапии или искусственной вентиляции, либо со смертельным исходом. Это не имеет отношения к гипотетическому влиянию НПВП на иммунный ответ на вакцинацию [5].

В отсутствие клинических исследований НПВП при COVID-19 в настоящий обзор включены только наблюдательные исследования независимо от их плана и выборки пациентов.

2. МЕТОДЫ

Мы выполнили обзор и мета-анализ публикаций, в которых упоминается применение НПВП и исходы COVID-19, найденные в базе данных PubMed MEDLINE с помощью EndNote 20 (Clarivate Analytics, Филадельфия, Пенсильвания, США), с любым упоминанием COVID или SARS-CoV-2 в заголовке и в любых полях, а также любым упоминанием НПВП или ибупрофена в заголовке или любых полях, и опубликованные в 2020 или 2021 гг. (по состоянию на 1 марта 2021 г.). В публикациях, в которых упоминаются факторы риска COVID-19 или его исходы, искали информацию о НПВП среди описанных факторов. Оставляли только исследования, в которых были описаны НПВП или ибупрофен, и оригинальные исследования, опубликованные или в форме предварительной публикации. Работы, описывающие мнение специалистов или редакторские статьи, проверяли на наличие актуальных ссылок на литературу. Публикации выбирали по названию и резюме, а затем тщательно анализировали весь текст, чтобы убедиться в наличии требуемых данных. Такие данные включали количество участников, получавших НПВП, и контрольных участников, число явлений и меры оценки связи (относительный риск, отношение рисков [ОР] или отношение шансов [ОШ]) в соответствии с планом исследования, с доверительными интервалами (ДИ) и методами корректировки или сопоставления. Из оригинальных статей извлекали выдержки и представляли в табличной форме. Затем, оценки, связанные со значимыми явлениями и экспозицией, включали в мета-анализ с использованием программного обеспечения Cochrane RevMan 5.4 (менеджер обзоров [RevMan; компьютерная программа]. Версия 5.4. Кокрановское сотрудничество, 2020), вычисляя ОШ с помощью обратной дисперсии в моделях случайных эффектов для каждого исхода, представляющего интерес. Log (ОШ) и стандартную ошибку (СО) вычисляли повторно из ОШ и ДИ. Также проверяли модель фиксированных эффектов. Исходами, пред-

ставляющими интерес, были положительный тест на SARS-CoV-2 в целом или в отдельных выборках (например, пациенты с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями); госпитализация пациентов с положительным тестом; смертельный исход у таких пациентов, независимо от госпитализации; и другие исходы, такие как составные исходы, указывающие на тяжелую инфекцию, если отдельные исходы не были указаны, либо необходимость в интенсивной терапии. Публикации, в которых упоминалось применение ибупрофена и смерть, оценивали отдельно. Данные об исходах брали в том виде, в каком они были представлены в публикации, без попыток переоценки.

Время применения препаратов не дифференцировали, не принимая во внимание, было ли применение недавним или длительным, учитывая малое число публикаций; они описаны в основной таблице результатов. Публикации включали в основном когортные исследования на популяционных базах данных или апостериорные исследования на пациентах, в которые включили получавших препараты и контрольных пациентов с корректировкой или сопоставлением, в том числе с показателями предрасположенности. Данные из публикаций, касающиеся ОР, относительного риска или ОШ использовали в том виде, в каком они были представлены. Стандартные ошибки вычисляли заново из указанных ДИ. Специальную количественную оценку риска систематической погрешности в этих наблюдательных исследованиях не проводили, и все их считали потенциально содержащими систематическую погрешность. Отдельные данные исследования показаны в табл. 2, тогда как вычисленные заново СО в форме лесовидных диаграмм показаны на рис. 1, 2, 3, 4 и 5. Вычисление по результатам мета-анализа включало стандартную статистику, вычисляемую программой, как показано на рис. 1, 2, 3, 4 и 5, в том числе меры неоднородности.

По смертельным исходам был построен воронкообразный график.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Поиск литературы

Из 92853 работ, найденных в базе данных Pubmed MEDLINE, в заглавии которых упоминался COVID-19 (табл. 1), в 14 также упоминались НПВП в заглавии и в 21 упоминался ибупрофен; 266 содержали упоминание НПВП в любых полях (заглавие, ключевые слова, резюме) и 61 включали ибупрофен; и 2292 включали упоминание смертности в заголовке и 11616 — во всех полях. Из последних 141 содержали упоминание факторов риска в заголовке и 114 — упоминание о госпитализации. В целом, 18 работ

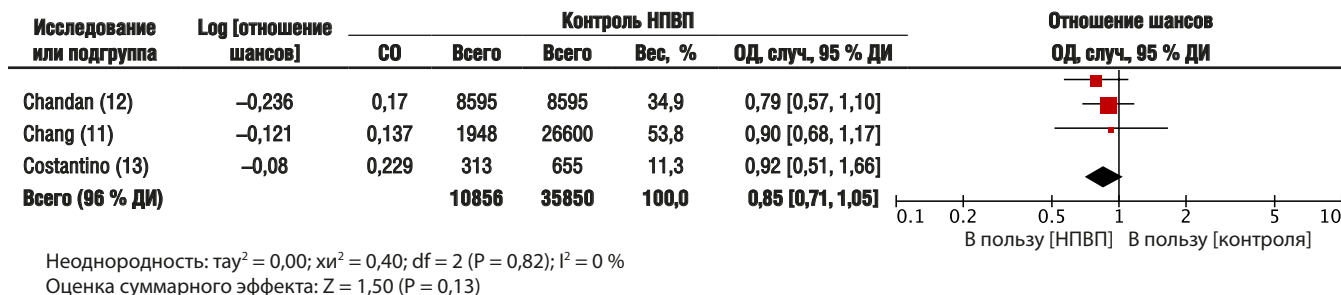


Рис. 1. Лесовидная диаграмма по данным наблюдательных исследований положительности на SARS-CoV-2 у лиц, получавших или не получавших НПВП. Отношение шансов по методу обратной дисперсии, модель случайных эффектов. SARS-CoV-2 — коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром 2, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОД — обратная дисперсия, ДИ — доверительный интервал, CO — стандартная ошибка, df — степени свободы.



Рис. 2. Лесовидная диаграмма наблюдательных исследований госпитализации SARS-CoV-2-положительных пациентов, получавших и не получавших НПВП. Отношение шансов по методу обратной дисперсии, модель случайных эффектов. SARS-CoV-2 — коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром 2, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОД — обратная дисперсия, ДИ — доверительный интервал, CO — стандартная ошибка, df — степени свободы.

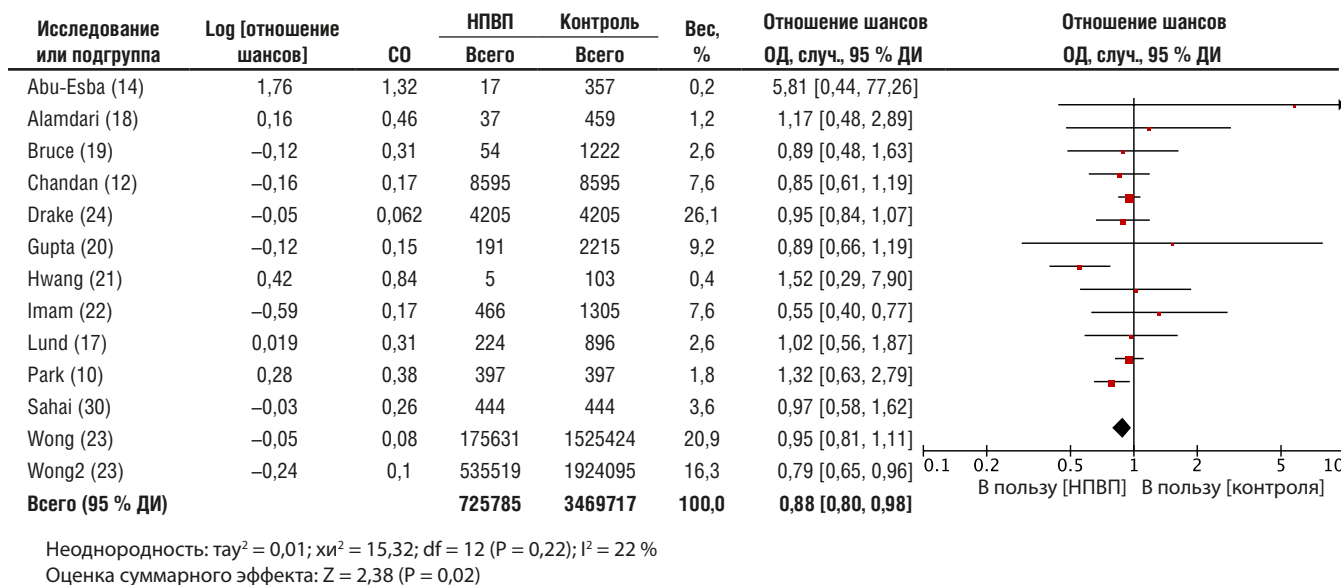


Рис. 3. Лесовидная диаграмма наблюдательных исследований смерти у лиц, получавших или не получавших НПВП. Отношение шансов по методу обратной дисперсии, модель случайных эффектов. SARS-CoV-2 — коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром 2, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОД — обратная дисперсия, ДИ — доверительный интервал, CO — стандартная ошибка, df — степени свободы.

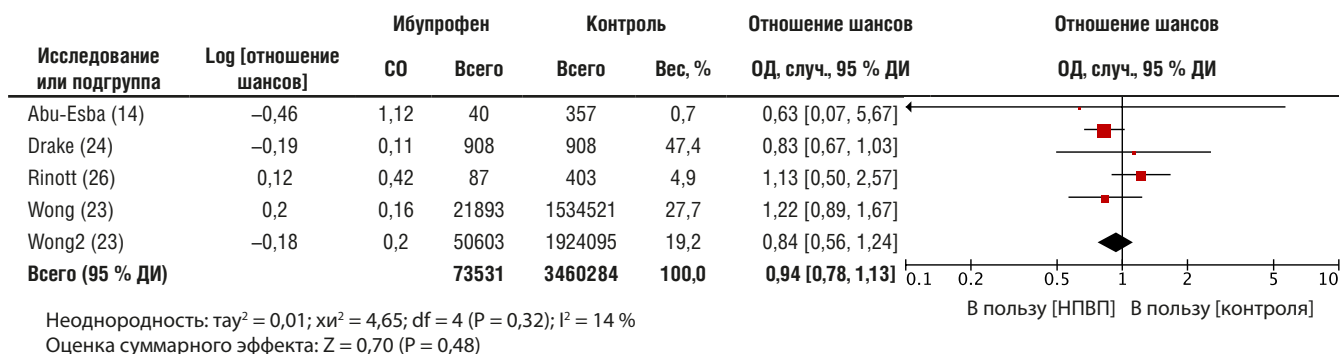


Рис. 4. Лесовидная диаграмма наблюдательных исследований смерти пациентов с SARS-CoV-2-положительных пациентов, получавших и не получавших ибупрофен. Отношение рисков по методу обратной дисперсии, модель случайных эффектов. SARS-CoV-2 — коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром 2, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОД — обратная дисперсия, ДИ — доверительный интервал, СО — стандартная ошибка, df — степени свободы.

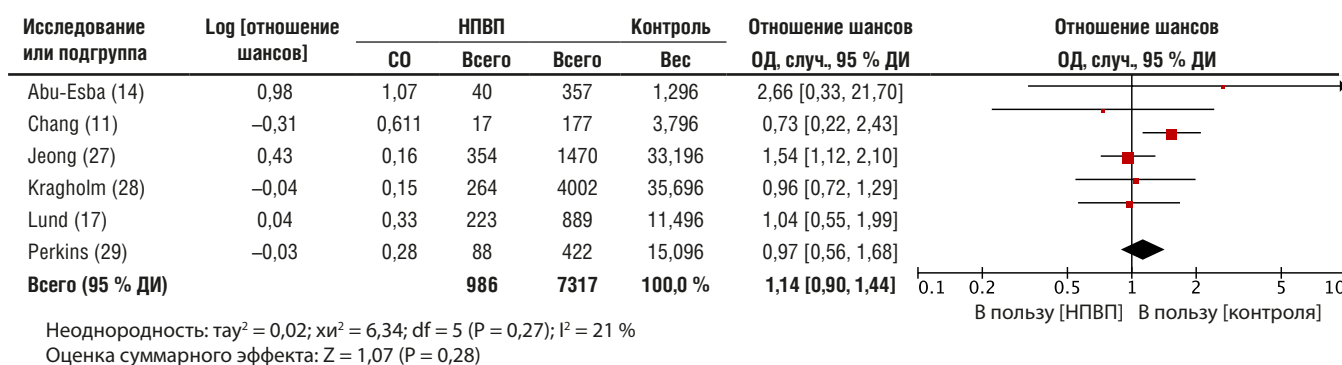


Рис. 5. Лесовидная диаграмма наблюдательных исследований тяжелых исходов у пациентов с SARS-CoV-2, получавших и не получавших ибупрофен. Ссылки на исследования см. в табл. 2. Отношение шансов по методу обратной дисперсии, модель случайных эффектов. SARS-CoV-2 — коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром 2, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОД — обратная дисперсия, ДИ — доверительный интервал, СО — стандартная ошибка, df — степени свободы.

содержали данные, пригодные для оценки (табл. 2). «Прочие» работы представляли собой редакционные статьи или описания мнений специалистов. Было найдено две работы с упоминанием обзоров в заголовке: одна связанная с ибупрофеном и острыми бактериальными или вирусными инфекциями нижних дыхательных путей [6], а другая представляла собой текстовый обзор проблем [7]. Мы не обнаружили других систематических обзоров на эту тему, при этом некоторые статьи, представлявшие потенциальный интерес, не содержали полезных данных [8, 9].

На сайте ClinicalTrials.gov было найдено 22 исследования с упоминанием COVID и НПВП, некоторые из которых могли бы представлять интерес в случае завершения и публикации, например, одно наблюдательное исследование безрецептурных препаратов и COVID (NCT04500639), результаты ожидаются в марте 2023 г.; одно рандомизированное исследование (LIBERATE, NCT04334629),

результаты ожидаются в сентябре 2021 г.; и наблюдательное исследование влияния воздействия НПВП на пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [NCT04757792], которое указано как завершённое в 2021 г., однако результаты не приводятся и публикаций не найдено. Одно клиническое исследование напроксена (ENACOVID, NCT04325633) было прекращено, так как не удалось набрать участников.

В Кокрановской библиотеке найдена еще одна ранее неизвестная статья; в Корее, Park и соавт. [10] описали пациентов с положительным тестом на COVID-19 и исходы (смерть) в когортах пациентов, которым были назначены НПВП или парацетамол в течение 14 дней до положительного теста [10].

• В трех работах сообщается о положительном тесте на SARS-CoV-2 у пациентов, получавших НПВП, среди населения в целом [11], среди больных остеоартритом [12] и среди больных ревматическими заболеваниями (табл. 2а) [13].

Таблица 1. Стратегия поиска литературы и результаты (последнее обновление 10 мая 2021 г.)

Стратегия поиска	
COVID-19 (заглавие)	92 853
И (заглавие)	
НПВП	14
Ибупрофен	21
И (все поля)	
НПВП	266
Ибупрофен	61
COVID (все поля)	
И (все поля)	
НПВП	393
Ибупрофен	79
COVID (заглавие)	
И	
Смертность (все поля)	11 616
Смертность (заглавие)	2292
Смертность (заглавие) и факторы риска (заглавие)	141
COVID (заглавие)	
И	
Госпитализация (заглавие)	114
Факторы риска (заглавие)	5
COVID (заглавие) и НПВП (все поля) и смерть (все поля)	23

COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019,
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

• В пяти публикациях описывалась госпитализация у пациентов с COVID-19, получавших НПВП (табл. 2b) [11, 14–17].

• В 10 публикациях описана смерть пациентов, получавших НПВП [12, 14, 17–24], с разными периодами воздействия, в том числе применение в настоящее время и кратковременное [12, 14, 25], или в течение 30 дней [17], или 4 месяцев [23].

В прочих исследованиях упоминается применение НПВП перед заболеванием [16, 18, 19, 21] или в прошлом [20]. Abu Esba и соавт. также включили пациентов, применявших препараты кратковременно и длительно, однако были включены только случаи кратковременного применения [14]. Wong и соавт. включили две выборки пациентов в исследовании Open-SAFELY: общая выборка и пациенты с ревматическими заболеваниями, и два типа воздействия, всех НПВП и только ибупрофена.

Исследования, проводившиеся в разных выборках пациентов, такие как Open-SAFELY, учитывали как отдельные исследования в каждой выборке. Пациенты не дублировались (Wong и соавт. [23]).

В четырех исследованиях изучались смертельные исходы среди пациентов, применявших ибупрофен [14, 24] < 7 дней [26] или < 4 месяцев, в связи с рев-

матоидным артритом и в популяции в целом [23] (табл. 2d). Исследование Wong и соавт., проведенное в популяции в целом и среди пациентов с ревматоидным артритом, рассматривали как два разных исследования [23].

Кроме того, в шести публикациях изучались связи между применением ибупрофена или НПВП и тяжелым заболеванием COVID-19, использовали составной исход: поступление в ОИТ, ИВЛ и смерть [11, 14, 17, 27–29]. Jeong и соавт., Kragholm и соавт. и Perkins и соавт. представили только результаты для сочетанного исхода [27–29]. Jeong и соавт. [27] и Rinott и соавт. [26] представили данные о пациентах, применявших только НПВП или ибупрофен в сравнении с парацетамолом, и данные о частоте смертельных исходов, но без указания размера групп воздействия или мер связи. В обоих случаях среди пациентов, получавших только НПВП, не было смертельных случаев, в сравнении с 3–4 % при применении парацетамола.

С авторами исследования связались, чтобы проверить состояние исследования NCT04325633 (из ClinicalTrials.gov), клинического исследования напроксена. Кроме того, была предпринята попытка получить данные от Jeong о количестве пациентов, получавших ибупрофен [27], и уточнить информацию в связи с обратным расположением столбцов таблицы в исследовании Drake и соавт. [24], а также выяснить число случаев в исследовании Sahai и соавт. [30].

Исследований не на английском языке не найдено (краткие сведения об исследованиях см. в табл. 2).

3.2 Мета-анализ

Результаты мета-анализа показаны на рис. 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Связи между выбранными исходами и предшествующим применением НПВП в модели случайных эффектов не выявлено. Неоднородность была в целом низкой (I^2 от 0 % до 32 %, все $p > 0,05$).

Избыточного риска выявления SARS-CoV-2 у пациентов, принимавших НПВП или ибупрофен, не выявлено (ОШ 0,86, 95 % ДИ 0,80–1,05) (рис. 1). У пациентов с положительным результатом анализа на SARS-CoV-2 не было выявлено связи между применением НПВП и повышением риска госпитализации (ОШ 0,97, 95 % ДИ 0,80–1,17) (рис. 2), смерти после применения НПВП (ОШ 0,88, 95 % ДИ 0,80–0,98) (рис. 3) или ибупрофена (ОШ 0,94, 95 % ДИ 0,78–1,13) или тяжелых исходов (ОШ 1,14, 95 % ДИ 0,90–1,44) (рис. 5).

Представлен воронковидный график исследований, в которых оценивались смертельные исходы. Он говорит об отсутствии мелких исследований, показывающих более низкий или отсутствующий риск, связанный с НПВП (рис. 6).

Табл. 2. Риски SARS-CoV-2 при применении НПВП

Исследование (ссылка)	Пациенты	Применяющиеся препараты	Время	Учитываемый исход	Контроль		НПВП / ибупрофен		Отношение шансов, отношение рисков, относительный риск ^e
					Число	Исходы	Число получавших препарат	Число исходов	
<i>(a) Положительный результат анализа на SARS-CoV-2</i>									
Chandan et al. [12]	ОА	НПВП в сравнении с кодамолом		COVID+	8595	76	8595	63	0,79 [0,57–1,11]
Chang et al. [11]	Популяция в целом	НПВП	< 90 дней	COVID+	26 600	992	1948	58	0,89 [0,65–1,10]
Costantino et al. [13]	Ревматические заболевания	НПВП	Настоящее время	COVID+	655	45	313	16	0,92 [0,50–1,69]
<i>(b) Госпитализации</i>									
Abu Esba et al. [14]	C+	НПВП в сравнении с не-НПВП	Настоящее время	Госпитализация	357	62	40	9	1,27 [0,55–2,95]
Chang et al. [11]	COVID+ (C+)	НПВП	< 90 дней	Госпитализация	843	177	58	17	1,00 [0,48–2,10]
Gianfrancesco et al. [15]	РА	НПВП	В прошлом	Госпитализация	600	277	111	39	0,64 [0,39–1,06]
Imam et al. [16]	C+	НПВП	В прошлом	Госпитализация	2040	1305	714	466	1,00 [0,85–1,20]
Lund et al. [17]	C+	НПВП	< 30 дней	Госпитализация	896	175	224	50	1,16 [0,87–1,53]
<i>(c) Смертельные исходы</i>									
Abu Esba et al. [14]	C+	НПВП в сравнении с не-НПВП	Настоящее время	Смерть	357	11	17	1	5,81 [0,43–77,8]
Alamdari et al. [18]	Стационарные C+	НПВП	В прошлом	Смерть	459	63	37	6	1,18 [0,48–2,91]
Bruce et al. [19]	Стационарные C+	НПВП	В прошлом	Смерть	1222	358	54	14	0,89 [0,52–1,53]
Chandan et al. [12]	Соответствующая когорта (THIN)	НПВП в сравнении с парацетамолом	Настоящее время	Смерть	8595	76	8595	63	0,85 [0,61–1,20],
Drake et al. [24]	Стационарные C+	НПВП	14 дней	Смерть	4205	1324	4205	1273	0,95 [0,84–1,07]
Gupta et al. [20]	Пациенты ОИТ	НПВП	Раннее	Смерть	2215	784	191	61	0,89 [0,66–1,20]
Hwang et al. [21]	Стационарные	НПВП	В прошлом	Смерть	103	26	5	2	1,52 [0,29–8,63]
Imam et al. [22]	Стационарные C+	НПВП	В прошлом	Смерть	1305	200	466	38	0,55 [0,39–0,78]
Lund et al. [17]	C+	НПВП	< 30 дней	Смерть	896	55	224	14	1,02 [0,56–2,30]
Park et al. [10]	C+	НПВП в сравнении с парацетамолом	14 дней	Смерть	397	12	397	16	1,33 [0,67–2,88]
Sahai et al. [30]	Стационарные C+	НПВП	< 90 дней	Смерть	444	32	444	31	0,97 [0,58–1,62]
Wong et al. [23]	Популяция в целом	НПВП	< 4 мес.	Смерть	1 924 095	611	535 519	218	0,95 [0,80–1,13]
Wong et al. [23]	РА	НПВП	< 4 мес.	Смерть	1 525 421	2441	175 631	123	0,79 [0,65–0,94]
<i>(d) Ибупрофен и смерть</i>									
Abu Esba et al. [14]	C+	ИБУ в сравнении с не-НПВП	Настоящее время	Смерть	357	11	40	1	0,63 [0,07–5,44]
Drake et al. [24]	C+	ИБУ в сравнении с не-НПВП	Настоящее время	Смерть	721	НД	721	НД	0,90 [0,71–1,13]
Drake et al. [24]	C+	ИБУ в сравнении с другими НПВП	Настоящее время	Смерть	908	НД	908	НД	0,82 [0,66–1,03]
Rinott et al. [26] ^b	C+	ИБУ	< 7 дней	Смерть	403	12	87	3	1,13 [0,49–2,63]
Wong et al. [23]	Популяция в целом	ИБУ	< 4 мес.	Смерть	1 924 095	611	50 603	46	1,23 [0,90–1,67]
Wong et al. [23]	РА	ИБУ	< 4 мес.	Смерть	1 535 421	2441	21 893	25	0,83 [0,59–1,25]

Окончание табл. 2

Исследование (ссылка)	Пациенты	Применяющиеся препараты	Время	Учитываемый исход	Контроль		НПВП / ибупрофен		Отношение шансов, отношение рисков, относительный риск ^c
					Число	Исходы	Число получавших препарат	Число исходов	
(e) Тяжелые исходы (ОИТ, ИВЛ или смерть)									
Abu Esba et al. [14]	C+	ИБУ в сравнении с не-НПВП	Настоящее время	Составной исход	357	40			2,69 [0,33–22,0]
Chang et al. [11]	Стационарные C+	НПВП	< 90 дней	Тяжелый COVID	177	56	17	5	0,73 [0,22–2,20]
Jeong et al. [27] ^b	Стационарные C+	НПВП	< 7 дней	Составной исход	1470	52	354	22	1,54 [1,13–2,11]
Kragholm et al. [28]	C+	ИБУ	< 90 дней	Составной исход	4002	646	264	42	0,96 [0,72–1,23]
Lund et al. [17]	C+	НПВП	< 30 дней	Поступление в ОИТ	889	175	223	11	1,04 [0,54–2,02]
Lund et al. [17] [*]	C+	НПВП	< 30 дней	Тяжелая	891	35	224	10	1,14 [0,56–2,30]
Perkins et al. [29]	C+	НПВП	Настоящее время	Составной исход	422	89	88	18	0,97 [0,56–1,69]

C+ — положительный результат анализа на SARS-CoV-2, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ИБУ — ибупрофен, SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный коронарусный синдром 2, OA — остеоартрит, COVID — коронавирусное заболевание, PA — ревматоидный артрит, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ИД — нет данных.

^aМера связи: относительный риск, отношение шансов или отношение рисков, как указано авторами.

^bСреди пациентов, получавших только ибупрофен, не было смертельных исходов (см. Rinott et al. [26]) или среди получавших только НПВП (см. Jeong et al. [27]).

^{*}Lund et al. включили несколько исходов

3.3 Анализ чувствительности

Модель фиксированных эффектов не изменила результаты.

COVID+: ОШ 0,86, 95 % ДИ 0,71–1,05; $I^2 = 0$ %.

Госпитализация: ОШ 0,98, 95 % ДИ 0,88–1,10; $I^2 = 32$ %.

Смерть: ОШ 0,90, 95 % ДИ 0,83–0,97; $I^2 = 22$ %.

Смерть при применении ибупрофена: ОШ 0,92, 95 % ДИ 0,79–1,08; $I^2 = 14$ %.

Тяжелый или составной исход: ОШ 1,15, 95 % ДИ 0,95–1,38; $I^2 = 21$ %.

Удаление самого крупного исследования (Wong и соавт. [23]) значительно не повлияло на результат (ОШ 0,89, 95 % ДИ 0,77–1,02; $I^2 = 23$ %) [не показано].

Для большинства исходов верхний предел 95 % ДИ ОШ мета-анализа был ниже 1,25, что в целом считается показателем эквивалентности и позволяет достоверно отвергнуть повышенный риск НПВП или ибупрофена в связи с положительным тестом на COVID-19, госпитализацией или смертью, как минимум в условиях охваченных этими исследованиями.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

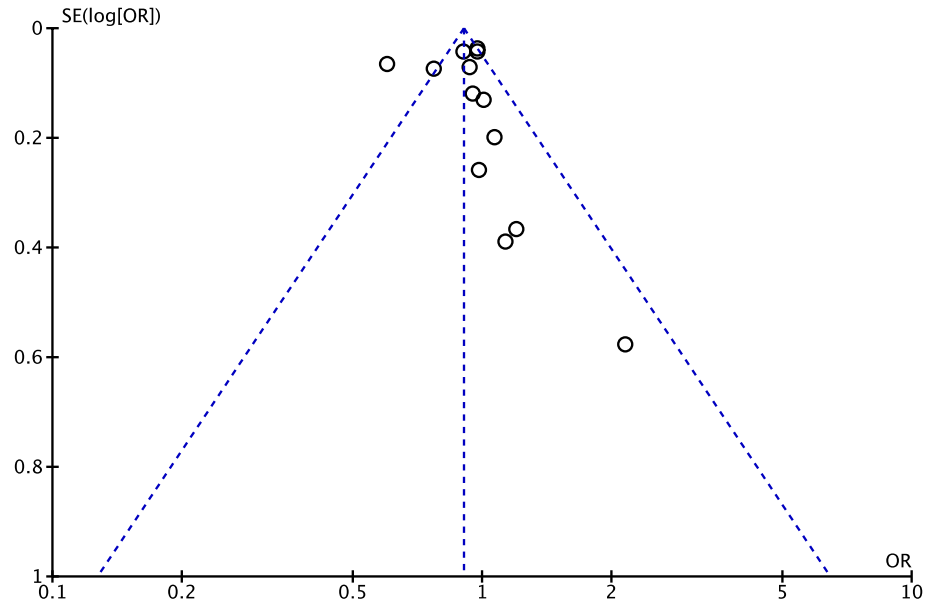
До настоящего времени мы не обнаружили какой-либо отрицательной связи применения НПВП, включая ибупрофен, с инфекцией SARS-CoV-2 или ее исходами.

Причины того, что ибупрофен не рекомендуется для облегчения боли (особенно головной) и лихорадки во время инфекции SARS-CoV-2, включали подозрение о возможном повышении риска заражения инфекцией SARS-CoV-2 за счет активации АПФ-2 [31] и риска большей тяжести болезни, включая повышенный риск смерти; теоретические аргументы, которые были расширены на все НПВП [1, 4, 32].

Значимость активации АПФ-2 для возникновения или тяжести COVID-19 спорна [33, 34]. Предшествующее применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецептора ангиотензина не влияло на риск заражения SARS-CoV-2 [35–39]. Активация АПФ-2 может ограничить тяжесть инфекции COVID-19 [40]. Описана меньшая частота смертельных случаев у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ [37]. Данные о том, что ибупрофен способен активировать АПФ-2, получены в единственном эксперименте на крысах с диабетом [31]; однако обнаружено, что ибупрофен не влияет на экспрессию АПФ-2 в клеточных линиях человека или тканях мыши, а также на вход SARS-CoV-2 в клетку или репликацию [41].

Мы не нашли повышенного риска инфекции SARS-CoV-2 в популяции в целом или в отдельных выборках пациентов, принимавших НПВП или ибупрофен. Кроме того, мы не обнаружили повышенного риска госпитализации или тяжелого течения COVID-19 у па-

Рис. 6. Воронкообразный график исследований связи между воздействием НПВП и риском смерти от COVID-19. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019 г.



циентов, принимавших ибупрофен или НПВП, а также повышенного риска смерти от COVID-19 у пациентов после воздействия НПВП или ибупрофена. Фактически, модель смешанных эффектов показала меньший риск смерти пациентов, получавших НПВП, и такие предположения высказывались в экспериментальных или теоретических работах [5, 41–43].

Воронкообразный график дает основания предполагать систематическую погрешность, связанную с публикацией, в пользу более мелких исследований, описывающих более высокий риск смерти при применении НПВП; маленьких исследований, которые бы обнаружили отсутствие эффекта или защитный эффект НПВП или ибупрофена, по-видимому, нет.

Применение ибупрофена для облегчения симптомов инфекции SARS-CoV-2, таких как лихорадка или боль, ожидаемо, как и наличие тяжелых случаев, в которых применялся ибупрофен или другие НПВП. Ибупрофен эффективен для облегчения боли [44–46]. В описании случаев, послуживших основанием для начального предостережения, обычно не обсуждалось воздействие других обезболивающих средств, таких как парацетамол [1]. Кроме того, в некоторых из этих сообщений не был подтвержден диагноз инфекции SARS или фактическое применение ибупрофена. Предполагаемое ухудшение течения бактериальных инфекций под действием ибупрофена или других НПВП не имеет отношения к тяжелым случаям COVID-19, не связанным с бактериальной суперинфекцией, что подтверждено отсутствием пользы азитромицина [47, 48], однако в случае цитокинового шторма и воспаления, НПВП могли бы помочь снизить или предотвратить эти явления [5, 42, 43]. Наши результаты также показывают возможное снижение риска смерти у пациентов с COVID-19 по-

сле воздействия НПВП, что согласуется с ролью воспаления и цитокинового шторма при COVID-19.

Кроме того, в двух исследованиях не было выявлено смертельных случаев у пациентов с COVID-19 при применении ибупрофена или НПВП по отдельности, в сравнении с 3 или 4 % при применении одного парацетамола [26, 27], что также было обнаружено при острой инфекции мягких тканей при ветряной оспе [49]. В двух исследованиях, в которых сравнивалось применение ибупрофена или НПВП во время инфекции COVID-19 с комбинациями парацетамола или препаратами, не относящимися к НПВП, обнаружена незначительно меньшая смертность среди пациентов, применявших НПВП [12, 14]. Некоторые исследователи также предположили, что за счет истощения глутатиона парацетамол может ухудшить исход COVID-19 [50–53].

Ограничения этого мета-анализа связаны с наблюдательной природой исследований, что не позволяет сделать твердые выводы о причинной связи; однако это относится скорее к подтверждению различий, то есть не к нашему случаю. Верхние пределы ДИ для обнаружения связи НПВП или ибупрофена с выбранными исходами входят в обычные пределы эквивалентности (0,80–1,25). Следовательно, мы решили, что это не просто отсутствие доказательств риска, а доказательство отсутствия риска.

Еще одним типичным ограничением таких систематических обзоров является систематическая погрешность, связанная с предпочтительной публикацией. Действительно, имеются признаки некоторой систематической погрешности, связанной с предпочтительной публикацией результатов, указывающих на повышенный риск смерти в связи с НПВП, что вносит в результаты систематическую погрешность против, а не в пользу наших данных.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы соглашаемся с контролирующими органами, научными сообществами и Всемирной Организацией Здравоохранения, которые в своем анализе пришли к заключению, что «В настоящее время нет доказательств, что кратковременное применение НПВП повышает риск возникновения COVID-19 или более тяжелой формы заболевания COVID-19» [54, 55]. Фактически, получено доказательство, что это не повышает риск. Решение контролирующих органов, основанное на неподтвержденных сообщениях и неприменимых экспериментальных данных, могло привести к тому, что пациенты были лишены эффективного препарата для облегчения боли и лихорадки.

Литература

- Micallef J, Soeiro T, Jonville-Bera AP, French Society of Pharmacology T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*. 2020;75(4):355–62.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
- Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does ibuprofen worsen COVID-19? *Drug Saf*. 2020;43(7):611–4.
- Chen JS, Alfajaro MM, Chow RD, Wei J, Filler RB, Eisenbarth SC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol*. 2021;95(7):e00014–21.
- Vaja R, Chan JSK, Ferreira P, Harky A, Rogers LJ, Gashaw HH, et al. The COVID-19 ibuprofen controversy: a systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):776–85.
- Pergolizzi JV Jr, Varrassi G, Magnussen P, LeQuang JA, Paladini A, Taylor R, et al. COVID-19 and NSAIDs: a narrative review of knowns and unknowns. *Pain Ther*. 2020;9(2):353–8.
- Reese JT, Coleman B, Chan L, Blau H, Callahan TJ, Cappelletti L, et al. Cyclooxygenase inhibitor use is associated with increased COVID-19 severity. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.13.21255438>.
- Samimigham HR, Arabi M, Hooshyar D, Kazemijahromi M. The association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with COVID-19 severity and mortality. *Arch Clin Infect Dis*. 2020;15(4):e106847.
- Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep*. 2021;11(1):5087.
- Chang TS, Ding Y, Freund MK, Johnson R, Schwarz T, Yabu JM, et al. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145581>.
- Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, Byne N, Dhalla S, Acosta-Mena D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):731–9.
- Costantino F, Bahier L, Tarancon LC, Leboime A, Vidal F, Bessalah L, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: clinical features, risk factors and treatment adherence. *Jt Bone Spine*. 2021;88(1):105095.
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alswaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):253–68.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–66.
- Imam Z, Odish F, Armstrong J, Elassar H, Dokter J, Langnas E, et al. Independent correlates of hospitalization in 2040 patients with COVID-19 at a large hospital system in Michigan, United States. *J Gen Intern Med*. 2020;35(8):2516–7.
- Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: a Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308.
- Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, Zali A, et al. Mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in a Major Referral Center in Iran. *Tohoku J Exp Med*. 2020;252(1):73–84.
- Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, et al. Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(8):2586.
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with Coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436–47.
- Hwang JM, Kim JH, Park JS, Chang MC, Park D. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neuro Sci*. 2020;41(9):2317–24.
- Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020;288(4):469–76.
- Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219517>.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC clinical characterisation protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1).
- Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41–51.
- Rinott E, Kozler E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.e5–1259.e7.
- Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Choe YJ, Filion KB, Shin JY. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: a nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1056>.
- Kragholm K, Gerdts TA, Fosbol E, Porsborg Andersen M, Phelps M, Butt JH, et al. Association between prescribed ibuprofen and severe COVID-19 infection: a nationwide register-based cohort study. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1103–7.
- Perkins SJ, Holmes AR, Nelson JR, Hirschl JR, Chopra Z, Medlin R, et al. Clinical outcomes among COVID-19 patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Emerg Med*. 2020;76(Suppl 4):S17.
- Sahai A, Bhandari R, Godwin M, McIntyre T, Chung MK, Iskandar JP, et al. Effect of aspirin on short-term outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Vasc Med*. 2021. <https://doi.org/10.1177/1358863X211012754>.
- Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97–106.
- Micallef J, Soeiro T, Jonville-Bera AP. COVID-19 and NSAIDs: primum non nocere. *Therapie*. 2020;75(5):514–5.
- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801–3.
- Trifiro G, Crisafulli S, Ando G, Racagni G, Drago F, Italian Society of P. Should patients receiving ace inhibitors or angiotensin receptor blockers be switched to other antihypertensive drugs to prevent or improve prognosis of novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf*. 2020;43(6):507–9.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–40.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441–8.
- Ip A, Parikh K, Parrillo JE, Mathura S, Hansen E, Sawczuk IS, et al. Hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20077388>.
- Dambha-Miller H, Albasri A, Hodgson S, Wilcox CR, Khan S, Islam N, et al. Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(9):e040644.
- Sriram K, Insel PA. Risks of ACE inhibitor and ARB usage in COVID-19: evaluating the evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2020. <https://doi.org/10.1002/cpt.186>.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653–9.
- Chen JS, Alfajaro MM, Wei J, Chow RD, Filler RB, Eisenbarth SC, et al. Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.24.312769>.
- Kelleni MT. ACEIs, ARBs, ibuprofen originally linked to COVID-19: the other side of the mirror. *Inflammopharmacology*. 2020;28(6):1477–80.
- Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110982.

44. Bailey E, Worthington H, Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J.* 2014;216(8):451–5.
45. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD008659.
46. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD010794.
47. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Correa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959–67.
48. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10274):605–12.
49. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics.* 2001;107(5):1108–15.
50. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J.* 2020;34(10):13185–93.
51. Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-induced glutathione consumption: is there a link with severe COVID-19 illness? *Front Pharmacol.* 2020;11:579944.
52. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):624.
53. Verd S, Verd M. Commentary: paracetamol-induced glutathione consumption: is there a link with severe COVID-19 illness? *Front Pharmacol.* 2020;11:625295.
54. Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ.* 2020;369:m1555.
55. WHO. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>. Accessed 1 Mar 2021.

Ибупрофен и COVID-19: от истории вопроса до клинических обзоров. Дайджест исследований

Ан. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

*«Это не отсутствие доказательств риска,
а доказательство отсутствия риска»*

Moore N. et al. NSAIDs and COVID-19:
A Systematic Review and Meta-analysis. Drug Safety
Published online 02 August 2021

2 августа 2021 г. был опубликован обзор коллектива авторов из Университета г. Бордо, посвященный анализу результатов всех доступных международных исследований по безопасности применения НПВП при COVID-19. Особое внимание было уделено безопасности ибупрофена. Опасения по поводу использования ибупрофена для купирования лихорадки при инфекции COVID-19 возникли после того, как 14 марта 2020 г. Министерство здравоохранения Франции издало рекомендацию избегать использования НПВП для лечения симптомов COVID-19. Примечательным является тот факт, что именно французские ученые опровергли заявление своего министра здравоохранения Оливье Верана, приведя неопровержимые доказательства не только отсутствия риска применения ибупрофена при COVID-19, но и его несомненной пользы для купирования чрезмерной активности «цитокиновой системы», снижая выработку медиаторов воспаления [1].

Как терапия ибупрофеном влияет на исход COVID-19?

Апрель 2020 [2].

Zolk O., Hafner S., Schmidt C. Q. et al. COVID-19 Pandemic and Therapy with Ibuprofen or Renin-Angiotensin System Blockers: no Need for Interruptions or Changes in Ongoing Chronic Treatments. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 393, 1131–1135 (2020).

Литературные источники, которые были рассмотрены в этой публикации, содержали противоречивые доказательства, которые ни поддерживали, ни отрицали влияние использования ибупрофена на исходы COVID-19. На данный момент не было выявлено научных доказательств, устанавливающих

четкую связь между ибупрофеном и ухудшением состояния при COVID-19, и поэтому авторы рекомендуют пациентам, принимающим ибупрофен по медицинским показаниям, не менять свои противовоспалительные препараты в свете пандемии COVID-19.

Ибупрофен и риск тяжелого течения COVID-19: отсутствие достоверной связи

Дания, июнь 2020 [3].

Kragholm K., Gerds Th., Fosbel E. et al. Association Between Prescribed Ibuprofen and Severe COVID-19 Infection: a Nationwide Register-Based Cohort Study. Citation: Clin Transl Sci, 13, 1103–1107 (2020).

Национальное масштабное регистровое исследование пациентов с COVID-19 в Дании в период с конца февраля 2020 г. по 16 мая 2020 г. (n = 4002), в котором изучали риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов, принимавших и не принимавших ибупрофен. Стандартизированные абсолютные риски комбинированного исхода для пациентов, которым назначен ибупрофен, по сравнению с пациентами, не принимающими ибупрофен, были 16,3 % (95 % ДИ) 12,1–20,6) по сравнению с 17,0 % (95 % ДИ 16,0–18,1), p = 0,74. Результаты общенационального датского исследования не выявили связи между ибупрофеном и тяжелым течением COVID-19.

Влияние НПВП на смертность у пациентов с COVID-19: не выявлено

Великобритания, июнь 2020 [4].

Bruce E., Barlow-Pay F., Short R. et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. Journal of Clinical Medicine. 9 (8), 2586 (2020).

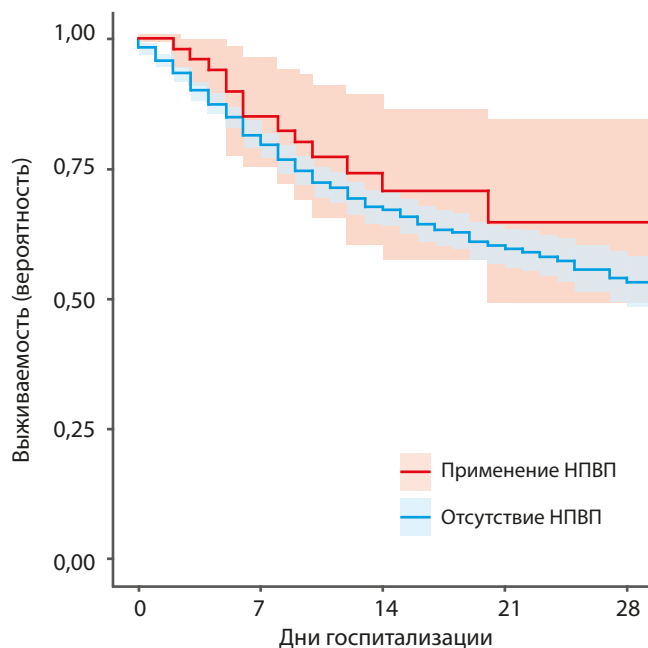


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера по выживаемости при применении НПВП и без НПВП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 (заштрихованные области указывают ДИ 95%; адаптировано [10]).

Многоцентровое наблюдательное исследование в Великобритании ($n = 1222$) не выявило достоверного негативного влияния рутинного применения НПВП на смертность пациентов с COVID-19. Внутрибольничная смертность составила 25,9 % ($n = 14$) среди пациентов, принимавших НПВП, и 29,5 % ($n = 344$) среди пациентов, не принимавших НПВП ($p = 0,578$) (рис. 1).

Возраст, коморбидность и применение НПВП у пациентов с COVID-19

США, июнь 2020 [5].

Imam Z., Odish F., Gill I. et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States (Rapid Communication). *J Intern Med*, 288, 469–476 (2020).

Популяционное когортное исследование медицинских данных из карт пациентов из 8 больниц Мичигана ($n = 1305$) показало, что предшествующий прием НПВП не был связан с ухудшением исходов среди пациентов, госпитализированных с COVID-19. Применение НПВП и ингибиторов АПФ-І/БРА до поступления в стационар не связывали с развитием почечной недостаточности в первые 48 ч после госпитализации или повышенной смертностью. Пациенты, принимавшие НПВП до госпитализации, имели более низкие шансы летального исхода (ОШ: 0,55, 95 % ДИ: 0,39–0,78). Коморбидность и старший возраст названы независимыми факторами риска летальности при COVID-19.

Ибупрофен и COVID-19: доказательства безопасности

Израиль, сентябрь 2020 [6].

Rinott E., Kozar E., Shapira Y., Bar-Haim A., & Youngster I. (2020). Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology And Infection*, 26 (9), 1259. e5–1259. e7. doi: 10.1016/j.cmi. 2020.06.003.

Израильское ретроспективное когортное исследование пациентов с COVID-19 показало, что применение ибупрофена не связано с более выраженным ухудшением клинических исходов, чем при применении парацетамола или при отсутствии жаропонижающего средства. В исследование было включено 403 подтвержденных случая COVID-19 (средний возраст пациентов 45 лет). Из всей когорты 44 пациента (11 %) нуждались в респираторной поддержке, а 12 (3 %) умерли. У 179 (44 %) пациентов была лихорадка, из них 32 % использовали парацетамол и 22 % использовали ибупрофен для облегчения симптомов. В группе ибупрофена умерли 3 пациента, тогда как в группе без ибупрофена умерли 9 пациентов ($p = 0,95$). Девять пациентов из группы ибупрофена нуждались в респираторной поддержке, по сравнению с 35 из группы без ибупрофена ($p = 1$). По сравнению

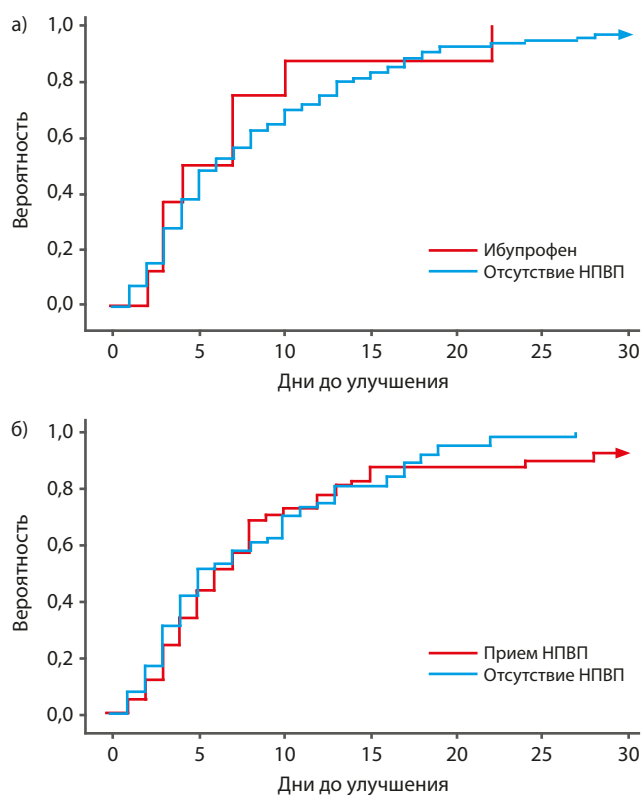


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера по вероятности клинического улучшения в период заболевания COVID-19: а — для случаев применения ибупрофена в ходе заболевания COVID-19; б — для случаев хронического применения НПВП за 7 дней до заболевания COVID-19 (адаптировано [16]).

с теми, кто принимал исключительно парацетамол, не наблюдалось различий в показателях смертности или необходимости респираторной поддержки среди пациентов, принимавших ибупрофен (рис. 2).

Саудовская Аравия, март 2021 [7].

Abu Esba L. A., Alqahtani R. A., Thomas A. et al. Ibuprofen and NSAID in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 10, 253–268 (2021).

Проспективное когортное исследование В Саудовской Аравии (n = 1015) — кратковременное употребление ибупрофена не было связано с большим риском смерти у взрослых пациентов с COVID-19 по сравнению с его неиспользованием (скорректированный коэффициент риска [HR] 0,632 [95 % ДИ 0,073–5,441; p = 0,6758]). Длительное использование НПВП также не было связано с большим риском смерти (скорректированный ОР 0,492 [95 % ДИ 0,178–1,362; p = 0,1721]).

Великобритания, июль 2021.

Wong AY. S., MacKenna B., Morton C. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an Open-SAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1–9.

Было проведено два когортных исследования. В исследование 1 включили 536 423 текущих потребителя НПВП и 1 927 284 не принимающих НПВП в общей популяции. Не обнаружено доказательств разницы в риске смерти, связанной с COVID-19 и текущим использованием НПВП (ОР 0,96, 95 % ДИ 0,80–1,14) в модели с многофакторной корректировкой. В исследование 2 включили 1 708 781 пациентов с ревматоидным артритом / остеоартритом, из которых 175 495 (10 %) в настоящее время принимали

НПВП. В модели с многофакторной корректировкой наблюдался более низкий риск смерти, связанной с COVID-19 (ОР 0,78, 95 % ДИ 0,64–0,94) на фоне текущего применения НПВП. На основании результатов проведенного исследования был сделан вывод — риски COVID-19 не должны влиять на решения о рутинном терапевтическом использовании НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных в 2020–21 гг. международных исследований позволяют сделать вывод, что применение ибупрофена не имеет рисков у пациентов с COVID-19.

Литература

1. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Safety*. Accepted: 5 June 2021. © The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5>.
2. Zolk, O., Hafner, S., Schmidt, C.Q. et al. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 393, 1131–1135 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01890-6>.
3. Kragholm K., Gerds Th., Fosbel E. et al. Association between prescribed ibuprofen and severe COVID-19 infection: a Nationwide Register-Based Cohort Study. *Citation: Clin Transl Sci*, 13, 1103-1107 (2020).
4. Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, Braude P, Stechman MJ, Moug S, McCarthy K, Hewitt J, Carter B, Myint PK. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8):2586. <https://doi.org/10.3390/jcm9082586>.
5. Imam Z., Odish F., Gill I. et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States (Rapid Communication). *J Intern Med* 2020; 288: 469–476. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>.
6. Rinott E., Kozer E., Shapira Y., Bar-Haim A., & Youngster I. (2020). Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology And Infection*, 26(9), 1259.e5-1259.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.003.
7. Abu Esba L.A., Alqahtani R.A., Thomas A. et al. Ibuprofen and NSAID in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 10, 253-268 (2021).
8. Wong AY.S., MacKenna B., Morton C. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219517.

НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС И НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС ФОРТЕ

ТАКИЕ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИБУПРОФЕНА, КАК КАПСУЛЫ С ЖИДКИМ НАПОЛНЕНИЕМ, СПОСОБСТВУЮТ БОЛЕЕ БЫСТРОМУ НАСТУПЛЕНИЮ ОБЛЕГЧЕНИЯ БОЛИ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ¹ ИБУПРОФЕНА²

ИБУПРОФЕН 200 МГ



ЖИДКОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ИМЕЕТ БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ АБСОРБЦИЮ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ^{1,3}



МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИБУПРОФЕНА ДОСТИГАЕТСЯ БЫСТРЕЕ⁴, ЧЕМ ПОСЛЕ ПРИЕМА ОБЫЧНЫХ ТАБЛЕТОК¹

ИБУПРОФЕН 400 МГ



НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС ФОРТЕ – СИЛА ДВОЙНОЙ ДОЗЫ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

Ибупрофен в дозе 400 мг (дозировка Нурофен® Экспресс Форте) рекомендуется Минздравом России в качестве препарата первого выбора при лечении головной боли напряжения (ГБН)⁵

Нурофен® Экспресс Форте обладает благоприятным профилем безопасности со стороны ЖКТ⁶ и ССС⁷



1. Обычные таблетки – Нурофен® и Нурофен® Форте в форме таблеток, покрытых оболочкой (200 мг и 400 мг), РУ № П N013012/01, № П N016033/01.

2. Мур Р. (Moore R.), Дерри С. (Derry S.), Штрауб С. (Straube S.) и др. et al. Быстрее, выше, сильнее? Данные об эффективности различных форм ибупрофена при острой боли. (Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain). Боль (Pain). 2014; 155(1):14–21.

3. Лайза Майлз (Lisa Miles), Джессика Холл (Jessica Hall), Бартош Дженнер (Bartosz Jenner), Ричард Аддис (Richard Addis), Саймон Хачингс (Simon Hutchings). Прогнозирование быстрого анальгетического действия солей ибупрофена по сравнению с кислотой ибупрофена: Tlag, Plov, Tmed и новый параметр TСmaxRef // Современные медицинские исследования и концепции (Current Medical Research and Opinion). 2017; FT-0204.R1/1466697:1–8.

4. После приема эквивалентной дозы препарата Нурофен®, таблетки, покрытые оболочкой 200 мг. Инструкция по применению Нурофен® Экспресс, капсулы 200 мг, РУ П N014560/01.

5. Головная боль напряжения (ГБН) у взрослых // Клинические рекомендации Минздрава России, 2016 г. (пересмотр каждые 3 года). <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=139#/text>

6. Кастельсаге Дж. и др. (Castellsague J. et al). Безопасность лекарственных средств (Drug Safety). 2012; 35(12):1127–1146.

7. Р.А. Мур (R.A. Moore), С. Дерри (S. Derry), П.Дж. Виффен (P.J. Wiffen), С. Штрауб (S. Straube), Д.Дж. Олдингтон (D.J. Aldington). Обзор: Сравнение эффективности ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена) в пероральных формах при острых и хронических болевых синдромах (Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions). 2014 Авторы. Европейский журнал боли, опубликованный ООО «Джон Вили и сыновья» от имени Европейской федерации боли – EFCC (The Authors. European Journal of Pain published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation – EFCC).

Нурофен® Экспресс капсулы, Нурофен® Экспресс Форте капсулы. МНН: ибупрофен. **Показания к применению:** головная боль, мигрень, зубная боль, болезненная менструация, невралгия, боль в спине, мышечные и ревматические боли; лихорадочные состояния при гриппе и простудных заболеваниях. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; сочетание бронхиальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ или язвенное кровотечение в активной фазе или в анамнезе; тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность; подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; цереброваскулярное или иное кровотечение; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; беременность (III триместр); детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Нурофен® Экспресс – внутрь по 200 мг. Нурофен® Экспресс Форте – по 400 мг. Интервал между приемами препарата должен составлять для Нурофен® Экспресс не менее 6–8 часов, для Нурофен® Экспресс Форте – не менее 4 часов. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Максимальная суточная доза для детей 12–17 лет для Нурофен® Экспресс составляет 1000 мг, для Нурофен® Экспресс Форте – 800 мг. **Возможно развитие нежелательных явлений:** повышение артериального давления, периферические отеки, повышение риска тромботических осложнений, изменение лабораторных показателей и другие. **Меры предосторожности:** принимать максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе; избегать одновременного применения с другими НПВП; учитывать лекарственные взаимодействия. Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии и других ССЗ необходимо оценить соотношение пользы-риска. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ П N014560/01; ЛСР-005587/10. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр», 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Дата выпуска рекламы: апрель 2020. Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Напроксен. Обезболивающая эффективность и кардиоваскулярная безопасность

Ан. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН

Боль — клинический симптом многих острых патологических состояний, травм и хронических заболеваний, снижающий качество жизни и негативно влияющий на трудоспособность и социальную активность пациентов. Лечение боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — универсальный инструмент, используемый в клинической практике для купирования острого и хронического болевого синдрома. В 2015 г. группой ведущих российских экспертов были разработаны Рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм индивидуального назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). В 2017 г. Рекомендации были обновлены и дополнены с учетом новых данных, которые расширили представления об эффективности и безопасности различных представителей этой группы лекарственных средств [1]. Современная концепция безопасного использования НПВП направлена на снижение риска лекарственных осложнений на фоне терапии основного заболевания. В рамках этой концепции, напроксен — «золотой стандарт НПВП» — заслуживает особого внимания. По данным клинических и популяционных исследований «традиционный» неселективный НПВП напроксен ассоциирован с наименьшим риском кардиоваскулярных катастроф, обладая высокой эффективностью обезболивания и противовоспалительного действия у пациентов с болевым синдромом различной степени тяжести и этиологии.

НПВП. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

При выборе НПВП необходимо учесть, что эффективность различных представителей этой группы лекарственных средств не отличается при использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивались анальгетическое и противовоспалительное действия неселективных и селективных НПВП (н-НПВП и с-НПВП) при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [2–4]. При определении оптимальной дозы препарата можно ориентироваться на результаты масштабного мета-анализа 76 исследований (n = 58451), в котором оценивалось терапевтическое действие НПВП при остеоартрите. Применение более высоких доз напроксена, диклофенака и эторикоксиба было ассоциировано с повышением уровня обезболивания [5].

При назначении НПВП особого внимания заслуживает тот факт, что таблетированные лекарственные формы предпочтительнее инъекционных. Хотя, существует устойчивое мнение, что внутримышечное введение обеспечивает более быстрый и выраженный обезболивающий эффект по сравнению с пероральным приемом. Этот вопрос рассматривался в систематическом обзоре 26 исследований (n = 2225), в котором сравнивали эффект различных методов введения НПВП — внутривенных (в/в) и внутримышечных инъекций, ректальных свечей и перорального приема. Показания для назначения НПВП включали скелетно-мышечную патологию, послеоперационную боль, почечную колику и дисме-

норею. Существенной разницы в анальгетическом действии исследуемых лекарственных форм отмечено не было. Исключение составила только почечная колика, при которой предпочтительнее оказалось в/в введение по сравнению с приемом per os [6].

НПВП И ОСТРАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ БОЛЬ В СПИНЕ

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями, НПВП являются основным фармакотерапевтическим средством для купирования острой неспецифической боли в спине (НБС) [7–9]. По данным мета-анализа 65 рандомизированных исследований (n = 11237), при этом патологическом состоянии НПВП достоверно эффективны по таким показателям как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, восстановление функциональной активности и потребность в дополнительных анальгетиках [3]. В эквивалентных дозах препараты этой группы равны по эффективности. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50 % на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс Number Needed to Treat — NNT 2–3). В большинстве случаев для купирования острой НБС достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако, если боль сохраняется дольше, то курс лечения может быть продлен до 4–8 недель [10]. При равной клинической эффективности различных представителей НПВП необходимо обратить особое внимание на профиль безопасности назначаемых препаратов, особенно у пожилых пациентов, страдающих целым рядом сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются различные патологические изменения со стороны ССС.

НПВП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Кардиоваскулярные осложнения являются одной из основных проблем, связанных с регулярным использованием НПВП [11, 12]. В подавляющем большинстве случаев прием НПВП отягощает течение уже имеющихся заболеваний ССС, способствуя их прогрессированию и дестабилизации, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и внезапной коронарной смерти.

В настоящее время представления о риске кардиоваскулярных осложнений при использовании различных классов НПВП подверглись серьезному пересмотру. Существовало мнение, что опасность развития кардиоваскулярных катастроф в большей степени присуща с-НПВП (коксибам). Однако сейчас стало очевидным, что эти осложнения относятся к числу «класс-специфических», они могут

возникать при использовании любых НПВП, а вероятность их появления определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [13–15]. В частности, это показывает мета-анализ 280 РКИ, где различные НПВП сравнивались с плацебо (n = 124 513), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой (n = 229 296). Коксибы в этой работе рассматривались как единая группа, в сравнении с плацебо, риск кардиоваскулярных катастроф составил для этих препаратов (отношение шансов [ОШ]) 1,37 (95 % ДИ 1,14–1,66). Представители н-НПВП диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов: ОШ 1,41 (95 % ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95 % ДИ 0,89–2,33) соответственно. Низкая частота осложнений со стороны ССС была показана лишь для напроксена в исследовании Bhala N и соавт., результаты которого были опубликованы в журнале Lancet в 2013 г.: ОШ 0,93, (95 % ДИ 0,69–1,27) [16].

Данные Bhala N и соавт. согласуются с результатами многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, выполненных до 2016 г., в которых наименьший риск нежелательных явлений со стороны ССС был продемонстрирован для напроксена. Это подтверждает, в частности, мета-анализ 31 РКИ (n = 116 429), в котором изучали кардиоваскулярную безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба) в сравнении с плацебо. Критерием оценки являлась частота эпизодов ИМ, ИИ и смерти из-за кардиоваскулярных причин. Суммарный риск этих осложнений был наиболее низким для напроксена — ОШ 1,22 (95 % ДИ 0,78–1,93). Для других НПВП он составил: для целекоксиба — 1,43 (95 % ДИ 0,94–2,16), для эторикоксиба — 1,55 (95 % ДИ 0,74–3,17), для диклофенака — 1,6 (95 % ДИ 0,85–2,99), для ибупрофена — 2,26 (95 % ДИ 1,11–4,89) [17].

Аналогичные данные показал и мета-анализ 25 исследований, включавший 18 независимых популяций. Риск ИМ при использовании напроксена составил (ОШ) 1,06 (95 % ДИ 0,94–1,20), целекоксиба — 1,12 (95 % ДИ 1,00–1,24), ибупрофена — 1,14 (95 % ДИ 0,98–1,31), диклофенака — 1,38 (95 % ДИ 1,26–1,52), эторикоксиба — 1,97 (95 % ДИ 1,35–2,89) [18].

В недавно опубликованном исследовании Schjerning Olsen A. M. и соавт. изучался риск повторных кардиоваскулярных катастроф на фоне приема НПВП у 61 971 больного, перенесшего ИМ и получавшего антитромботическую терапию (средний срок наблюдения 3,5 года). Суммарно для НПВП риск составил (ОШ) 1,40 (95 % ДИ 1,30–1,49), для целекоксиба — 1,46 (95 % ДИ 1,13–1,89), для диклофенака — 1,65 (95 % ДИ 1,44–1,90), для ибупрофена — 1,42 (95 % ДИ 1,28–1,57). Частота кардиоваскулярных катастроф

не повышалась лишь на фоне приема напроксена — 0,86 (95 % ДИ 0,52–1,36) [20].

Еще одним веским доказательством низкого кардиоваскулярного риска при использовании напроксена стало когортное исследование (n = 610 001) американских ученых С. Rountie и соавт. [19]. В исследуемой когорте 84 752 лиц страдали заболеваниями ССС. В этой подгруппе, включавшей пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, даже без использования НПВП частота ИМ, инсульта и коронарной смерти составила 28,3 на 1000 в год. Это было почти в 4 раза больше, чем у лиц, не имевших заболеваний ССС и не получавших НПВП (7,9 на 1000) или получавших их (максимально 13,25 на 1000 у принимавших индометацин). Показательно, что у лиц с максимальным риском осложнений использование напроксена, в отличие от других НПВП, ассоциировалось со снижением частоты кардиоваскулярных катастроф (22,66 на 1000) [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАПРОКСЕНА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для получения достоверных данных об эффективности и безопасности применения напроксена при острой неспецифической боли в спине было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование, в котором приняли участие 90 пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области с интенсивностью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 40 до 80 мм [21].

Всех пациентов обследовали с помощью следующих клинических инструментов: шкала ВАШ с градацией от 0 до 100 мм для оценки выраженности боли [22], опросник Освестри для оценки нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины [23], тест Шобера для оценки амплитуды движений [24] и шкала общего клинического впечатления для оценка врачом эффективности лечения [25]. Также на контрольном визите измерялись уровень артериального давления и частота сердечных сокращений для оценки безопасности и переносимости напроксена после проведенного лечения. На момент включения пациентов в исследование, среднее значение боли в спине составило по ВАШ $63,0 \pm 13,1$ мм, в тесте Шобера $15,8 \pm 3,6$ см, по опроснику Освестри $46,9 \pm 22,0$ %, что свидетельствовало о высокой интенсивности болевого синдрома в исследуемой группе больных.

Основная конечная (контрольная) точка для оценки эффективности напроксена определялась как уменьшение болевого синдрома более чем на 30 % от исходного уровня. К концу первой

недели терапии клинически значимое уменьшение болевого синдрома отметили 88,5 % пациентов, а к концу второй недели терапии — 93,1 %. Важным показателем была оценка полного купирования болевого синдрома (ВАШ менее 10 мм), которая была зафиксирована у 44,8 % пациентов через 7 дней. Через 14 дней терапии болевой синдром отсутствовал у 67,8 % пациентов. Среднее значение по шкале ВАШ до лечения составляло 63,0 мм, а после курса терапии — 10,1 мм. Это свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ на 52,9 мм, то есть в 6,2 раза от исходного уровня, на фоне терапии напроксеном ($p < 0,0001$). Положительная динамика на фоне терапии напроксеном была отмечена и в увеличении активности пациентов, оцениваемой с помощью опросника Освестри — средние показатели уменьшились более чем в 4,78 раза (с 46,9 балла на визите включения до 9,8 балла на контрольном визите). При включении в исследование практически все пациенты отмечали значительное влияние болевого синдрома на повседневную активность. После проведенного лечения абсолютное большинство больных не испытывали никаких ограничений в привычном образе жизни и активности.

Оценка подвижности в пояснично-крестцовом отделе проводилась при помощи теста Шобера, позволяющего оценить движение в сагиттальной плоскости. Амплитуда движений в тесте Шобера увеличилась на 27 % (с 15,7 см на первом визите до 20,0 см на контрольном), при $p < 0,0001$. Общее клиническое впечатление от лечения с характеристикой «значительное и очень значительное» отметили 93,1 % пациентов, у 67,8 % участников исследования удалось достичь полного купирования болевого синдрома, что является несомненным клиническим успехом (табл.) [21].

Таблица. Обезболивающая эффективность напроксена у пациентов с острой болью в спине по шкале общего клинического впечатления

Выраженность болевого синдрома / день терапии	7 день	14 день
Полное купирование болевого синдрома, % пациентов	44,8	67,8
Значимое уменьшение болевого синдрома, % пациентов	88,5	93,1

В 2016 г. в журнале Drug Design, Development and Therapy коллективом авторов под руководством д-ра Plapler PG из Института ортопедии и травматологии клинической больницы университета Сан-Паулу были опубликованы результаты двойного слепого

РКИ по сравнению эффективности кеторолака трометамола и напроксена при острой боли в спине [26]. Кеторолак трометамол (КТ) — представитель группы НПВС с опиоидо-подобным анальгетическим механизмом действия. В исследовании приняли участие 83 пациента с острой болью в спине средней и сильной интенсивности, которые были разделены на две равные группы: КТ и напроксена. КТ назначался сублингвально по 10 мг три раза в день, напроксен — перорально по 250 мг 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составила 5 дней. Первичной конечной точкой было выраженное снижение интенсивности боли по шкале ВАШ (рис).

Объективно, КТ и напроксен продемонстрировали схожую обезболивающую эффективность, но скорость наступления основного терапевтического действия в первые 60 минут после приема лекарственных средств была несколько выше для КТ. Это связано с фармакокинетическими характеристиками исследуемых препаратов и их лекарственных форм — длительность действия КТ 4–6 часов, а напроксена — 12 часов. Терапевтическая концентрация КТ в крови достигается быстрее за счет сублингвального применения, но и выводится он быстрее, за счет чего сокращается длительность активной фазы обезболивания. Длительность обезболивающего действия напроксена в 2–3 раза выше, чем у КТ, что обеспечивает более длительное и стабильное обезболивание. Статистическая обработка

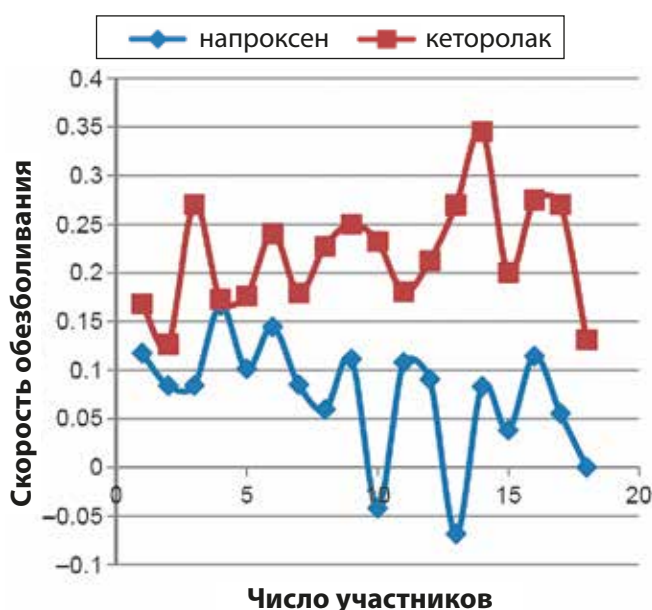


Рисунок. Скорость обезболивания через час после приема НПВП

* Способность к развитию эффекта экстраполирована на основании минимальных значений Tmax (время достижения максимальной концентрации) из инструкций препаратов напроксена 275 мг (1-2 ч, РУ ЛП 004892) и нимесулида 100 мг (1,5-2,5 ч, РУ ПН01282403).

результатов исследования по оценкам пациентов выявила незначительное преимущество КТ по сравнению с напроксеном — 4,1 %. Также важно отметить, что профиль безопасности был более благоприятен в группе напроксена по сравнению с группой КТ [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Напроксен применяется в мировой клинической практике с 1976 г. и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное нестероидное противовоспалительное средство. Результаты многочисленных исследований позволяют поставить напроксен на первое место по профилю кардиоваскулярной безопасности. Напроксен доступен на российском рынке под торговым названием Тералив 275. Инновационная лекарственная форма и физико-химические свойства этого препарата позволяют быстрее* (на 33 % относительно нимесулида) достичь терапевтической концентрации и т. д. Результаты клинических исследований подтверждают обезболивающую эффективность напроксена у пациентов с неспецифической острой болью в спине и позволяют рекомендовать его для более широкого применения в российской практике, особенно у пациентов пожилого возраста с отягощенным коморбидным сердечно-сосудистым статусом.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Коленкин С.С., Лила А.М., Лапина Т.Л. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1), с. 1–29.
2. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6–20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD000396.
4. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67 (3):323–9.
5. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2017 Jul 8;390 (10090):e21–e33.
6. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42 (1):71–9.
7. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал.* 2014; (11):844–8.
8. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2016 Oct 10. pii: S0140–6736 (16) 30970–9.
9. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 14.
10. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал.* 2014; (11):844–8.

11. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Sci.* 2013;16 (5):821–47.
12. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105–18.
13. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018 Jan; 130 (1):55–71.
14. Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular safety — translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jul;16 (7):791–807. Epub 2017 Jun 8.
15. Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Circulation.* 2017 May 23;135 (21):2062–72.
16. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 Aug 31;382 (9894):769–79.
17. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11;342: c7086.
18. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual non-steroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2013;22:559–70.
19. Roumie C, Choma N, Kaltenbach L, et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events: stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Nov;18 (11):1053–63.
20. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015 Feb 24;313 (8):805–14.
21. Левин О. С., Скоромец А. А., Табеева Г. Р. и др. Эффективность и безопасность напроксена в лечении неспецифической люмбалгии: результаты открытого многоцентрового исследования (NEST). *Журнал неврологии и психиатрии* 2019, т. 119, № 5, с. 27–31
22. Myles P. The Pain Visual Analog Scale: Linear or Nonlinear? *Anesthesiology.* 2004;100 (3):744.
23. Fairbank J. Revised Oswestry Disability Questionnaire. *Spine.* 2000;25 (19): 2552.
24. Tousignant M, Poulin L, Marchand S, Viau A, Place C. The Modified — Modified Schober Test for range of motion assessment of lumbar flexion in patients with low back pain: A study of criterion validity, intra- and inter-rater reliability and minimum metrically detectable change. *Disability and Rehabilitation.* 2005;27 (10):553–559.
25. Aubin F, Dreyfus J. Clinical global impression efficacy index analysis using a cost function. *Clinical Neuropharmacology.* 1992;15:157B.
26. Plapler PG, Scheinberg MA, Eccissato ChE, Bocchi de Oliveira MF, Amazonas R. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 1987–1993.

ТЕРАЛИВ 275



ОТ СИЛЬНОЙ И ОСТРОЙ БОЛИ В СУСТАВАХ

БЫСТРОТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА:

СПОСОБЕН К ДЕЙСТВИЮ ЧЕРЕЗ

ПОЗВОЛЯЕТ ИЗБАВЛЯТЬСЯ ОТ БОЛИ НА СРОК



ДО 12 ЧАСОВ*



30 МИНУТ**



- сопоставим по обезболивающему эффекту с опиоидными анальгетиками
- не повышает АД
- имеет наивысший уровень сердечно-сосудистой безопасности и может применяться у пациентов с СС-рисками

* Картаев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. ** Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. Drugs. 1990 Jul;40(1):91-137. 1. Bloomfield S.S., Barden T.P., Mitchell J. Naproxen, aspirin, and codeine in postpartum uterine pain. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1977 21:4 (414-421). 2. Ljungman C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in patients treated for hypertension: results from the Swedish primary care cardiovascular database. Blood Press. 2017 Aug;26(4):220-228. 3. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011 Sep;8(9):e1001098. Тералив 275. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. МНН или группировочное название: напроксен. Показания к применению: заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в том числе с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит); болевой синдром слабой или умеренной степени выраженности: невралгия, боли в костях, мышцах, поясничном отделе позвоночника, болевой синдром при растяжениях и ушибах; головная боль, мигрень; альгодисменорея; зубная боль; в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа с выраженным болевым синдромом; лихорадочный синдром при «простудных» и инфекционных заболеваниях. Способ применения и дозы: принимать внутрь с достаточным количеством воды. Рекомендуемая схема терапии: взрослые, дети от 15 лет - суточная доза для облегчения боли составляет 2-3 таблетки (550-825 мг). Максимальная суточная доза - 3 таблетки. Длительность применения - не более 5 дней. В качестве жаропонижающего средства - начальная доза 2 таблетки, далее принимается по 1 таблетке каждые 8 часов. Для предупреждения и лечения приступов мигрени и гинекологических болей (вкл. менструальные) начальная доза - 2 таблетки (550 мг), далее при необходимости - по 1 таблетке каждые 8-12 часов. Максимальная суточная доза - 3 таблетки. Пациентам старше 65 лет следует принимать препарат по мере необходимости каждые 12 часов. Противопоказания: гиперчувствительность к напроксену или напроксену натрия. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Период после проведения аортокоронарного шунтирования. Эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит; болезнь Крона) в фазе обострения. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови. Цереброваскулярное кровоотечение или иные кровоотечения. Декомпенсированная сердечная недостаточность. Выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин), гиперкалиемия. Беременность, период грудного вскармливания. Детский возраст до 15 лет. С осторожностью: ИБС, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, нарушение функции почек (КК 30-60 мл/мин.), язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диагностированная Helicobacter pylori, пожилой возраст, системные заболевания соединительной ткани, длительное применение НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикоидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин). Побочное действие: возможно развитие пептической язвы, перфорации или ЖК кровоотечения; эозинофилия, гранулоцитопения, тромбоцитопения; головная боль, головокружение, сонливость; нарушения сна, невозможность концентрироваться; нарушение зрения; шум в ушах, нарушение слуха; ощущение сердцебиения; одышка; запор, боль в животе, диспепсия, тошнота, диарея; кожный зуд, сыпь; жажда, повышенное потоотделение. При терапии НПВП сообщалось о появлении отеков и повышении артериального давления. Особые указания: при лечении антикоагулянтами учитывать, что напроксен может увеличивать время кровотечения; не применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой, другими НПВП; может снижаться антигипертензивное действие пропранолола и других бета-адреноблокаторов и мочегонное действие диуретиков. Необходимо учитывать все возможные лекарственные взаимодействия. Не превышать доз, указанных в инструкции, следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Следует избегать приема напроксена в течение 48 часов до хирургического вмешательства. Применение напроксена может влиять на фертильность, не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Каждая таблетка препарата содержит приблизительно 25 мг натрия, учитывать при ограничении потребления соли. Напроксен замедляет скорость реакции у пациентов, учитывать при управлении автомобилем и выполнении задач, требующих повышенного внимания. Рег. номер: ЛП-0404892, инструкция по применению от 19.06.2018

Место витаминов группы В в лечении заболеваний периферической нервной системы на фоне эпидемии COVID–19

*по итогам заседания трех Экспертных советов
в рамках XVI и XVII междисциплинарных конференций
«ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ», XI международного конгресса
«MANAGE PAIN» (2020–2021 гг., Москва)*

Рабочая группа: Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов, В. В. Захаров, И. В. Гурьева, А. В. Наумов

Комитет экспертов: Т. А. Захарычева, О. В. Курушина, А. Е. Барулин, М. И. Карпова, Г. Р. Иксанова, Ф. И. Девликамова, И. А. Сафонова, Р. И. Мухамедзянова, В. А. Куташов, М. Л. Чухловина, Е. Л. Пугачева, И. А. Грибачева, Л. Н. Шпагина, Э. П. Яковенко, А. Е. Хрулев

Т. А. Захарычева, д-р мед. наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования ИНПОА, заслуженный врач РФ, г. Хабаровск

О. В. Курушина, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии ВолгГМУ, г. Волгоград

А. Е. Барулин, д-р мед. наук, профессор, заведующий курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ВолгГМУ. Член Совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Волгоград

М. И. Карпова, д-р мед. наук, врач-невролог высшей категории, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Г. Р. Иксанова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармации ИДПО Башкирского ГМУ, член аттестационной комиссии при МЗ РБ по специальностям «Клиническая фармакология, фармация», г. Уфа

Ф. И. Девликамова, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и мануальной терапии КГМА, г. Казань

И. А. Сафонова, канд. мед. наук, доцент, начальник учебной части кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов-на-Дону

Р. И. Мухамедзянова, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, г. Астрахань

В. А. Куташов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии Воронежского ГМУ им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж

М. Л. Чухловина, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и психиатрии НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

Е. Л. Пугачева, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

И. А. Грибачева, д-р мед. наук, невролог, преподаватель кафедры неврологии НГМУ, практикующий врач, г. Новосибирск

Л. Н. Шпагина, канд. мед. наук, невролог, г. Новокузнецк

Э. П. Яковенко, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова, г. Москва

А. Е. Хрулев, канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В 2020 и 2021 гг. были проведены три заседания Экспертного совета в рамках традиционных междисциплинарных мероприятий «ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» и «MANAGE PAIN». Главная тема — оптимизация комплексных алгоритмов терапии пациентов с неспецифической болью в нижней части спины и болью при диабетической нейропатии на основе биопсихосоциального подхода, который включает рациональную терапию основного заболевания, адекватное обезболивание, программы реабилитации, психологическое и социальное сопровождение.

Актуальность проблемы подтверждается статистикой — по данным Российского общества по изучению боли около 6–9 % населения нашей страны в течение года обращаются за медицинской помощью по поводу пояснично-крестцовой боли [1, 2]. У 40 % пациентов с острой болью происходит хронизация болевого синдрома, значительно снижая качество жизни этой категории больных [3], что является следствием недооценки многокомпонентности болевого синдрома, в развитии которого могут принимать участие различные патофизиологические механизмы — ноцицептивный, нейропатический, дисфункциональный, а также психогенные и социогенные факторы. Это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту для гарантированного эффективного обезболивания.

Частота встречаемости нейропатической боли, согласно обновленным эпидемиологическим данным, составляет 6–7 % в популяции разных стран мира [4, 5]. 85–91 % всех нейропатических болевых синдромов — периферические [3, 6].

Особое внимание необходимо обратить на пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, число которых, согласно данным Федерального регистра СД РФ, более 4,5 млн. Каждый четвертый больной с СД страдает от боли — это более 1,1 млн пациентов. Поздним неврологическим осложнением СД является диабетическая полинейропатия (ДПН), которая в 30 % случаев сопровождается выраженным болевым синдромом, в котором основная составляющая принадлежит нейропатической боли [7].

Приведенные данные позволяют присвоить болевым синдромам различной этиологии статус неинфекционной эпидемии, эффективная борьба с ко-

торой требует междисциплинарного объединения врачей всех специальностей.

На фоне неконтролируемого распространения коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19) ситуация еще больше обострилась — течение хронических заболеваний с вовлечением структур периферической и центральной нервной системы стало более тяжелым, это является следствием нейротропности SARS-CoV-2. Лекарственные средства, обладающие нейропротективным действием, становятся препаратами первого выбора в комплексной терапии коморбидных пациентов с COVID-19.

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В — ЭФФЕКТИВНАЯ АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Витамины группы В и их комплексы (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) обладают нейротропностью, влияя на молекулярном уровне на различные процессы в нервной системе. В последнее время все больше внимания уделяется их анальгетическим и нейропротективным свойствам. С появлением синтетических витаминов стало возможным получить в одной дозе препарата то количество витаминов, которое человек получал бы с пищей в течение года. Препарат Нейромультивит производства компании BAUSCH-HEALS — это комплекс высоких доз витаминов группы В, в состав которого входит 100 мг тиамин (В₁), 100 мг пиридоксина (В₆) и 1000 мкг цианокобаламина (В₁₂). В этом сочетании и в этих фармакологических дозах витамины группы В приобретают новые клинически важные свойства — способность уменьшать боль и восстанавливать структуру поврежденных периферических нервных волокон [25, 26].

Опыт применения в клинической практике продемонстрировал предпочтительность именно инъекционной лекарственной формы для более быстрого купирования острого болевого синдрома [8]. В рандомизированных контролируемых исследованиях Mauro GL и соавт. и Chiu SK и соавт. оценивалась эффективность внутримышечных инъекций витамина В₁₂ и различных схем его применения при хронической боли в спине. Были получены следующие результаты — ежедневные инъекции 1000 мкг цианокобаламина уменьшали выраженность болевого

синдрома на 80 %, тогда как инъекции 3 раза в неделю по 500 мкг метилкобаламина приводили к снижению боли всего на 30 %. На фоне достоверного уменьшения боли и улучшения двигательных функций у большинства пациентов, включенных в исследование, необходимо обратить особое внимание на выбор фармакотерапевтически эффективных доз и оптимальную схему введения препарата [9, 10].

Обезболивающая эффективность монотерапии высокими дозами цианокобаламина подтверждена в 94 клинических исследованиях. В последнее время все больше внимания уделяется экспериментальным и клиническим результатам применения комплекса $B_1 + B_6 + B_{12}$, который обладает более выраженным анальгетическим и нейропротективным действием, чем монотерапия B_1 , B_6 или B_{12} [11, 12]. Это открывает обнадеживающие перспективы для применения комплексов витаминов группы В у пациентов с поражением периферической нервной системы различной этиологии, которое сопровождается болевым синдромом.

Одним из факторов риска развития дефицита витаминов является предиабет — состояние, предшествующее развитию СД 2 типа (СД2), при котором показатели гликемии уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД2. По данным исследования NATION, распространенность предиабета в российской популяции высока и составляет 19,3 % среди лиц в возрасте 20–79 лет при ее оценке по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4 % (критерий предиабета Американской диабетической ассоциации [ADA]) [13, 14].

Лидирующую позицию среди медикаментозных средств, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом с целью профилактики СД2 при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни, занимает метформин [15]. В совместном консенсусе по управлению гликемией при СД2 ADA и Данные Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) свидетельствуют о том, что прием метформина может привести к снижению концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови, особенно при наличии в анамнезе анемии или периферической нейропатии [16–18]. Согласно данным клинических исследований, при СД наблюдается более низкий уровень витаминов B_1 , B_2 , B_3 , B_6 , B_9 и в 30–40 % случаев встречается дефицит витамина B_{12} (чаще на фоне приема метформина) [19]. Также дополнительно отмечается потеря некоторых витаминов через почки у пациентов с СД: витамина ниацина (B_3), B_6 и фолата (B_9), почечный клиренс этих витаминов был значительно выше у пациентов с СД, чем в контрольной группе [20].

Неврологические осложнения у пациентов с СД признаны основной причиной инвалидизации и смерти. ДПН связана с риском развития поздних осложнений СД. Среди них особо следует выделить диабетическую стопу, которая часто становится причиной ампутации конечностей, нейропатическую боль, а также вегетативную невропатию, ассоциированную с высокой смертностью. У пациентов с ДПН боль отмечается в 25–45 % случаев [21, 22]. Болевой синдром различной степени выраженности — основная причина обращения за медицинской помощью у этой категории пациентов.

В исследовании Thornalley PJ получены данные о важной роли витамина B_1 при СД как потенциальном средстве для профилактики осложнений, в том числе нейропатии [23]. Ang CD и соавт. в мета-анализе 13 рандомизированных клинических исследований ($n = 741$) показали, что на фоне применения тиамина (B_1) уменьшается интенсивность боли, выраженность парестезий, улучшается температурная и вибрационная чувствительность у больных с ДПН и алкогольной полинейропатией [24]. Витамин B_6 необходим для нормального функционирования нервной системы, так как является кофактором многих ферментов, участвующих в метаболических процессах в нервной ткани. Активируя синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, витамин B_6 улучшает регенерацию периферических нервов [25]. Среди нейротропных эффектов витамина B_{12} наиболее значимы способности восстанавливать структуру миелиновой оболочки, ускорять регенерацию нервов и уменьшать нейропатическую боль [26].

Терапию клинически выраженной ДПН рекомендуется начинать с инъекционной формы комплекса витаминов группы В в течение 5 дней для более быстрого достижения обезболивающего эффекта и уменьшения симптоматики полинейропатии за счет потенцирующего действия витаминов B_1 , B_6 и B_{12} . Далее назначается таблетированная форма по 1 табл. 1–3 раза в сутки после еды в течение 6 недель. Витаминный комплекс Нейромультивит доступен российским клиницистам в двух лекарственных формах — раствор для внутримышечных инъекций и таблетки для приема per os. Сбалансированный состав препарата позволяет достичь оптимального терапевтического результата. Инъекционная форма позволяет быстрее восполнить имеющийся дефицит витаминов B_1 , B_6 и B_{12} и создать большой запас витамина B_{12} в печени, а поддерживающая терапия per os в течение длительного времени стабилизирует физиологическую концентрацию витаминов и способствует уменьшению выраженности симптомов нейропатии. Существует клинически подтвержденное

мнение, что пациенты с СД2 (особенно те, которые получают метформин) нуждаются в дополнительном назначении витаминов группы В курсами 1 месяца 2–3 раза в год [27, 28].

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В И COVID-19 — НОВЕЙШИЕ ДАННЫЕ

На фоне сложной эпидемиологической ситуации последних двух лет доказанная клиническая эффективность многих широко известных препаратов пополняется новыми данными о возможности применения у пациентов с COVID-19. Это касается и витаминов группы В, которые обладают широким спектром терапевтической активности и благоприятным профилем безопасности.

Тиамин (В₁)

Некоторые авторы отмечают схожесть неврологических симптомов, возникающих на фоне COVID-19 и неврологических симптомов, отмечаемых при выраженном дефиците витамина В₁, которые обычно лечат тиамин [50].

В многоцентровом исследовании Sulaiman KhAI и соавт. оценивалась эффективность тиамина (В₁) в качестве дополнения к основному лечению у пациентов с тяжелым течением COVID-19 как фактора, снижающего смертность. 166 пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были рандомизированы в две группы — 88 больных получали тиамин в дозе 200 мг в течение 7 дней, 78 больных — плацебо два раза в день. У пациентов в группе тиамина определялся более низкий суточный уровень лактата и было зафиксировано снижение показателей смертности через 30 дней наблюдения. В группе тиамина умерли 14 пациентов (18,4%), в группе без тиамина — 29 пациентов (38,7%). Смертность в группе тиамина в отделении интенсивной терапии была ниже на 55% (ОР (95% ДИ): 0,45 (0,22, 0,94), $p = 0,03$). На момент исследования в ОРИТ находилось 738 пациентов в критическом состоянии. Применение тиамина достоверно снизило показатель внутрибольничной смертности — на 51% (ОР (95% ДИ): 0,49 (0,25, 0,97), $p = 0,04$), увеличив вероятность выживания среди пациентов, получавших витамин В₁. Эти данные позволяют рекомендовать включение тиамина в схемы лечения тяжелых пациентов с COVID-19 для увеличения показателей потенциальной выживаемости [29].

Пиридоксин (В₆)

В обзоре Kumrungsee Th и соавт., опубликованном в октябре 2020 г. на ресурсе Frontiers in Nutrition, анализируются новейшие данные о потенциальной роли пиридоксина (В₆) в облегчении тяжелого течения

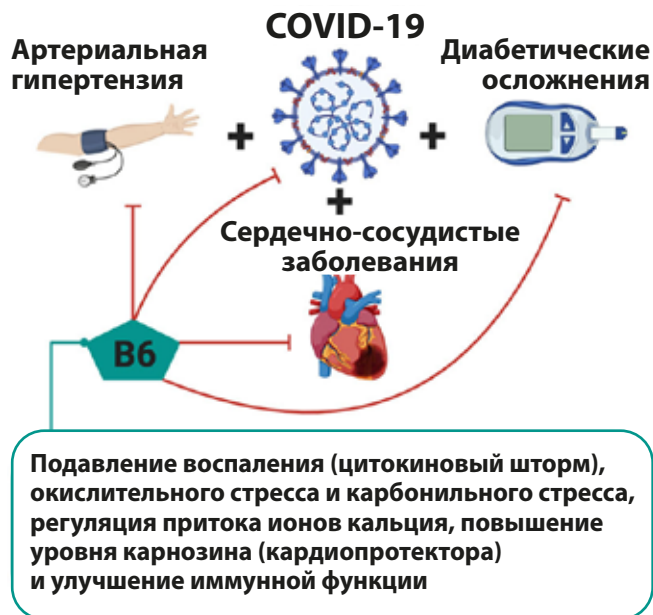


Рисунок 1. Потенциальная роль витамина В₆ в профилактике осложнений после COVID-19

Потенциальная защитная роль витамина В₆ в облегчении тяжести COVID-19 и его осложнений, таких как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и диабетические осложнения. Возможные механизмы улучшения могут включать подавление воспаления (цитокиновый шторм), окислительного стресса и карбонильного стресса, регуляцию притока ионов кальция, повышение уровня карнозина (кардиопротектора) и улучшение иммунной функции.

COVID-19 и профилактике его осложнений (рис. 1). «Цитокиновый шторм», возникающий на фоне вирусной инфекции, приводит к воспалительному процессу в эндотелиальных клетках капилляров легких, инфильтрации нейтрофилов и усилению окислительного стресса [30, 31]. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, утяжеление течения СД — это далеко не полный перечень патологических процессов, которые развиваются у пациентов, перенесших COVID-19. На сегодняшний день появляется все больше доказательств того, что пиридоксин обладает защитным механизмом действия, который препятствует развитию этих патологических процессов [32]. А дефицит витамина В₆ ассоциирован с ослаблением иммунного статуса и более высокой восприимчивостью к вирусной инфекции [33, 34]. Ранее отмечалось, что изолированный дефицит В₆ встречается редко. Обычно недостаточный уровень витамина В₆ встречается с дефицитом других витаминов группы В, например, витамина В₁₂ [51].

Пиридоксин подавляет синтез интерлейкина-6 (IL-6) и увеличивает число лимфоцитов у пациентов с хроническими заболеваниями [35], что клинически

важно для пациентов с COVID-19, у которых в сыворотке крови увеличена концентрация IL-6 и снижено число лимфоцитов [36]. Пероральный прием витамина B_6 снижает агрегацию тромбоцитов и предотвращает образование тромбов [37]. Приведенные в обзоре данные позволяют сделать вывод о том, что включение пиридоксина в схемы лечения пациентов с COVID-19 позволит облегчить течение заболевания и предотвратить осложнения [38].

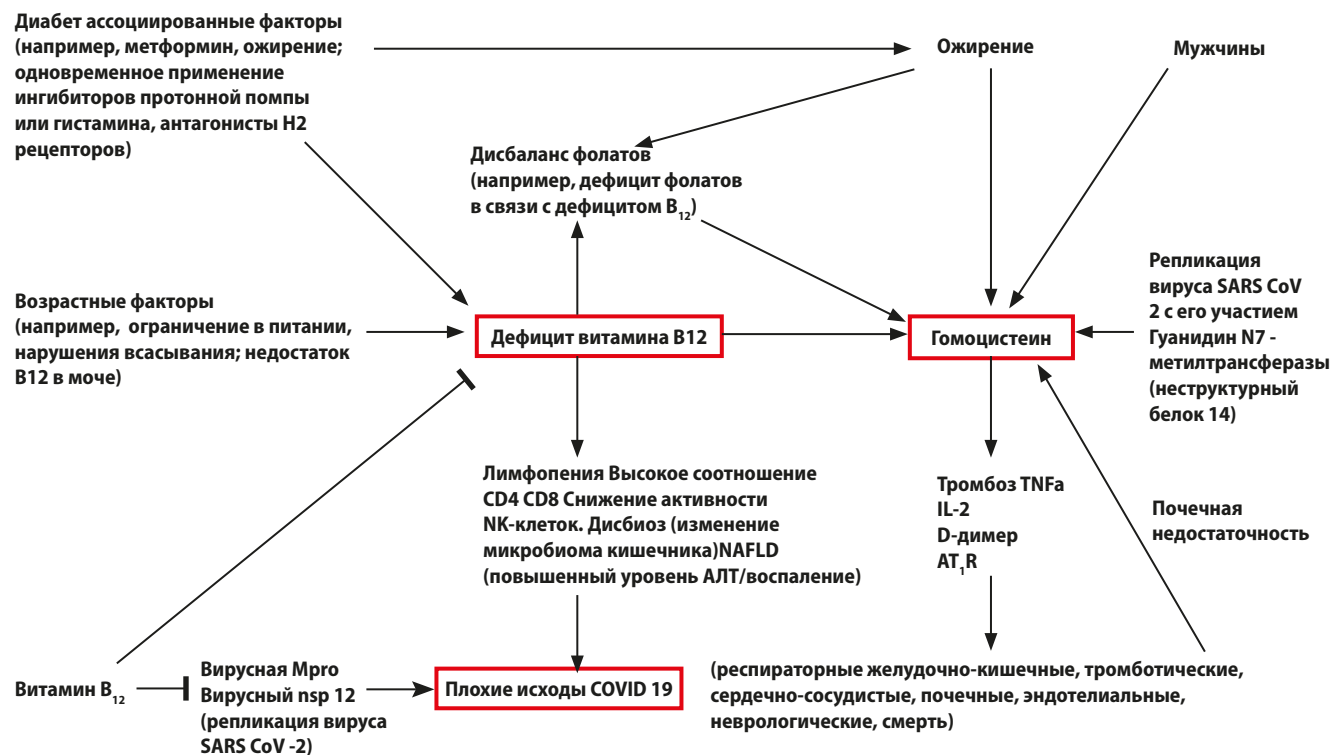
Цианокобаламин (B_{12})

В 2021 г. был опубликован обзор Andrew Kien Han Wee, поднимающий важную тему — течение COVID-19 у пожилых людей и у пациентов, страдающих СД [39]. Дефицит витамина B_{12} — общий знаменатель для пожилых людей и пациентов с диабетом. Это уже существующий риск неблагоприятных нейрокогнитивных и гематологических нарушений. Вопрос заключается в следующем — повлияет ли устранение дефицита витамина B_{12} на улучшение показателей выздоровления при COVID-19 у этой категории больных? Ответ, подтвержденный достоверными научными данными: дефицит витамина

B_{12} вместе с вытекающими из него дефектами одноуглеродного метаболизма — центральной группы биохимических реакций, зависящих от витамина B_{12} , фолиевой кислоты и гомоцистеина, которые имеют решающее значение для широких аспектов синтеза ДНК и клеточной регуляции [40, 41] — является основным потенциально изменяемым фактором риска заболеваемости и смертности от COVID-19 у пожилых людей и людей с СД.

Компьютерный молекулярный скрининг одобренных FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration) потенциальных противовирусных препаратов поставил витамин B_{12} на четвертую позицию для безопасного использования при COVID-19 [42]. В основе противовирусного действия цианокобаламина лежит ингибирование РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса Sars-Cov-2, которая имеет жизненно важное значение для репликации вируса [43].

В итальянском исследовании с участием 94 пациентов с COVID-19, рандомизированных в две группы: витамин B_{12} + стандартная терапия и контрольная



Направление стрелок указывает на опубликованные ассоциации, обсуждаемые в тексте. Причинно-следственная связь не обязательна.

Рисунок 2. Механизмы связи дефицита витамина B_{12} с биомаркерами неблагоприятных исходов COVID-19

AT1R — рецептор ангиотензина II типа 1; NAFLD — неалкогольная жировая болезнь печени; вирусная M^{pro} — основная полипептидная протеаза SARS-CoV-2; nsp12 — вирусный неструктурный белок nsp12 SARS-CoV-2 (РНК-зависимая РНК-полимераза).

группа (только стандартная терапия) были получены следующие результаты — в группе В₁₂ устойчивый вирусный ответ (УВО) был получен у 72 % пациентов, по сравнению с 38 % контрольной группы. Показатель УВО улучшился на 34 % ($p = 0,001$). Наилучшие показатели были у пациентов с устойчивым генотипом 1 HCV (41 %, $p = 0,003$) и у исходно имевших высокую вирусную нагрузку (38 %, $p = 0,001$) [44].

В иранском исследовании 36 пациентов с COVID-19 получали витамин В₁₂ в сочетании со стандартной терапией, а группа контроля, включавшая 38 пациентов, только стандартную терапию. УВО был достигнут у 80 % больных в группе цианокобаламина, по сравнению с 68 % в группе стандартной терапии ($p = 0,0001$) [45]. Результаты этого исследования продемонстрировали значительное снижение побочных эффектов терапии и увеличение выживаемости в группе витамина В₁₂ [45].

Таким образом, дефицит витамина В₁₂ является потенциально изменяемым и предотвратимым фактором риска в борьбе с COVID-19. И восполнение этого дефицита у пожилых людей и людей с диабетом позволит уменьшить непропорционально большие потери, которые наносит COVID-19 этой особенно уязвимой и мало защищенной категории нашего населения (рис. 2).

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ COVID-19 [46]

Для COVID-19 характерно развитие и прогрессирование уже имеющейся нутритивной недостаточности. У части пациентов заболевание может сопровождаться симптомами, характерными для поражения желудочно-кишечного тракта: тошнотой, рвотой, диареей, что снижает потребление пищи и затрудняет ее усвоение. Это определяет важность нутритивной поддержки как составляющей комплексного лечения COVID-19. Ведущая роль при коррекции нутритивной недостаточности отводится микроэлементам и витаминам. Назначение комплекса витаминов группы В с подтвержденной эффективностью при COVID-19 клинически оправдано и может быть рекомендовано для включения в алгоритмы лечения и реабилитации. Назначение микронутриентов уменьшает выраженность симптомов вирусного заболевания за счет снижения воспалительного ответа и иммуномодуляции [47, 48].

Большинство пациентов выписываются из стационара с потерей мышечной массы. Для ее восстановления требуется потребление значительного количества нутриентов и энергии. В клинических рекомендациях содержатся положения об оптимальных количествах белка и энергии, необходимых пациенту после выписки из стационара, соответ-

ственно 2,0–2,5 г/л и 35 ккал/кг [11]. Актуальным вопросом является составление рекомендаций по дозам витаминов, которые требуются для скорейшей реабилитации после заболевания.

При оценке эффективности оказания помощи больным COVID-19 необходимо ориентироваться не только на длительность их пребывания в ОРИТ, стационаре и показатели летальности, но еще и на качество жизни. Проведение полноценных реабилитационных мероприятий, безусловно, повышает как продолжительность жизни больных, перенесших COVID-19, так и их способность к адаптации после выписки из клиники.

Заключение

Для повышения эффективности ведения пациентов с СД и сопутствующей диабетической нейропатией необходимо рассмотреть возможность дополнения существующих схем лечения и включения данной информации в клинические рекомендации — повторение курсов терапии витаминами 2–3 раза в год: в/м инъекции 1 раз в день в течение 5 дней и/или прием таблетированных форм витаминов группы В по 1 таблетке 3 раза в день длительностью от 20 до 30 дней в качестве дополнения к базовой / стандартной терапии.

Предлагается рассмотреть важность возможного развития скрытого дефицита витамина В₁ (при нарушении питания пожилых пациентов и злоупотреблении алкоголем) как дополнительного фактора риска развития алкогольной и диабетической нейропатии.

Рекомендуется рассмотреть возможность более широкого назначения тиамин, пиридоксин и цианокобаламина при COVID-19. Витамины группы В обладают комплексом фармакотерапевтических эффектов и обеспечивают поддержку энергетического и кислородного метаболизма, прямое противовирусное действие, компенсацию тромбоэмболии и нарушений функции печени и почек, а также СД-патологий, отягощающих COVID-19.

Учесть результаты исследований высокодозной терапии тиамин, которая способствует ингибированию карбоангидраз (улучшается вентиляция легких), при этом за счет увеличения клиренса лактата из крови снижается смертность от сепсиса.

Рассмотреть возможность включения в алгоритмы лечения при COVID-19 высокодозную терапию витаминами группы В короткими курсами (1–3 недели), которая характеризуется благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью. Терапия витаминами группы В особенно актуальна для пожилых лиц с целью устранения гипергомоцистеинемии, профилактики тромбофилии и нарушений углеводного обмена [49].

Литература

- Парфенов В.А., Яхно Н.Н. и соавт. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11.
- Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculo-skeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 2;11:144.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыроевигин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;(3):10–4.
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н. и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. 2018; №4 www.painrus-sia.ru
- Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4): 654–62.
- Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of Illness Associated with Peripheral and Central Neuropathic Pain among Adults Seeking Treatment in the United States: A Patient-Centered Evaluation. *Pain Medicine*. 2014; 15(12): 2105–2119.
- Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 103–109.
- Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(9): 118.
- Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4 (3): 53–8.
- Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: A randomised controlled trial. *Singapore Med J* 2011; 52:868–873.
- Данилов Ан. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: «АММ ПРЕСС», 2014.—592 с.
- Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. *ManagePain*. 2016; № 4: 31–34.
- Состав совета экспертов: Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):83–91.
- Dedov I, Shestakova M, Galstyan G, et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 May;115:90–5. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
- Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. 2017; 20,15:1-121. doi:10.14341/DM2017158.
- Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? РМЖ. Эндокринология. 2020;1:1–7.
- Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycaemia in type2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *EASD, ADA 2018. DiabetesCare*. 2018;41:2669–2701. DOI:10.2337/dci18–0033.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.; 2019.
- Aroda VR, et al. Longterm Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 101 (4): 1754–1761.
- Iwakawa et al. Concentrations of Water-Soluble Vitamins in Blood and Urinary Excretion in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrition and Metabolic Insights* 2016;9: 85–92.
- Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 103–109.
- Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома. РМЖ. 2017;22:1665–1676.
- Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications // *Curr Diabetes Rev*. 2005; 1(3): 287–98.
- Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008; CD004573.
- Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan; 152(1): 14–27.
- Smal-Saaeed et al. Vitamins B therapy in Regeneration of Peripheral Neuropathy 2019 J. Phys.: Conf. Ser. 1279 012016
- Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? РМЖ. Эндокринология. 2020;1:1–7.
- Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина B12. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):58–64.
- Sulaiman KhAl et al. Research. Evaluation of Thiamine as Adjunctive Therapy in COVID-19 Critically Ill Patients: A Multicenter Propensity Score Matched Study. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-400565/v1>
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: immunology and treatment options. *Clin Immunol*. (2020)215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. (2020)395:1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Zhang P, Suda T, Suidasari S, Kumrungsee T, Yanaka N, Kato N. Novel preventive mechanisms of vitamin B6 against inflammation, inflammasome, and chronic diseases. In: Vinood BP, editor. *Molecular Nutrition*. Cambridge, MA: Academic Press (2020). p. 283–99. doi: 10.1016/B978-0-12-811907-5.00032-4
- Rail LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev*. (1993) 51:217–25. doi: 10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x
- Mirick GS, Leftwich WB. The effect of diet on the susceptibility of the mouse to Pneumonia Virus of mice (PVM) II. Influence of pyridoxine administered in the period before as well as after the inoculation of virus. *J Exp Med*. (1949)89:175–84. doi: 10.1084/jem.89.2.175
- Huang SC, Wei JC, Wu DJ, Huang YC. Vitamin B 6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Nutr*. (2010) 64:1007–13. doi: 10.1038/ejcn.2010.107
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- van Wyk V, Luus H G, Heyns AD. The in vivo effect in humans of pyridoxal-5'-phosphate on platelet function and blood coagulation. *Thromb Res*. (1992) 66:657–68.
- Kumrungsee Th et al. Potential Role of Vitamin B6 in Ameliorating the Severity of COVID-19 and Its Complications. *Frontiers in Nutrition* October2020|Volume7|Article562051
- Kien Han Wee An. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – Is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Medical Hypotheses* 146 (2021) 110374. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110374>
- Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging* 2002;6:39–42.
- Suh E, Choi S-W, Friso S. Chapter 36 – one-carbon metabolism: an unsung hero for healthy aging. In: Malavolta M, Mocchegiani E, editors. *Molecular basis of nutrition and aging*. San Diego: Academic Press; 2016. p. 513–22.
- Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci* 2020;251:117627.
- Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 May Inhibit RNA-Dependent-RNA Polymerase Activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 Virus. Preprints 2020, 2020030347 (doi: 10.20944/preprints202003.0347.v1)
- Rocco A, Compare D, Coccoli P, et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut* 2013;62:766–73.
- Mokhtare M, Zeidabadi A, Bahardoust M, Safari S, Barati M, Agah S, Motavaf M. The efficacy of adding vitamin B12 to pegylated interferon and ribavirin treatment in Hepatitis C virus patients regarding the host and viral prognostic factors. *BMRAT [Internet]*. 28Feb.2019; 6(2):3016-2.
- Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных новой коронавирусной инфекцией. *Кардиосоматика*. 2021; 12 (2): 102–109.
- Rozga M, Cheng FW, Moloney L, Handu D. Effects of Micronutrients or Conditional Amino Acids on COVID-19-Related Outcomes: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J Acad Nutr Diet*. 2020. DOI:10.1016/j.jand.2020.05.015
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):367-82.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О перспективах применения тиамина, пиридоксина и цианкобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. Пульмонология 2021; 31 (3): 355–363. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363
- Link 1 Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong M, Ramchandani VA, Feng W, Zhang Xand McClain CJ (2021) Repurposing Treatment of Wernicke–Korsak off Syndrome for Th-17 Cell ImmuneStorm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-Vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. *Front. Pharmacol*. 11:598128. doi: 10.3389/fphar.2020.598128
- Link 2 McCormick D. Vitamin B6 in: Bowman B, Russell R, Present Knowledge in Nutrition 9th ed, Washington, DC: International Life Sciences Institute, 2006.

Нейромидин® в практике обезболивания

По материалам симпозиума в рамках Всероссийского образовательного проекта «Междисциплинарная неврология» (21 июня 2021 г., Москва)

Спикеры

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва
«Холинергическая модуляция боли: значение для клинической практики»

Ал. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва
«Управление тревогой — ключевой элемент в ведении пациента с болью»

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И БОЛЬ

В 2020 г. издана книга, расширяющая наши представления о холинергической системе и ацетилхолине. Ведущие эксперты в области молекулярной биологии обозначили инновационные векторы реализации возможностей холинергической системы. Впервые в таком масштабе проанализирован весь спектр возможных механизмов обезболивающего действия антихолинэстеразных препаратов, что позволяет по новому оценить их фармакотерапевтические возможности [1].

В 2018 г. в журнале *Neuroscience* был опубликован обзор *Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain* [2]. Авторы обзора, Naser P.V. и Kuner R., привели достоверные доказательства того, что ацетилхолин является не только ключевым компонентом вегетативной нервной системы, но и действует как важный нейромедиатор и нейромодулятор при высвобождении из ключевых групп холинергических проекционных нейронов и интернейронов, распределенных по центральной нервной системе. За последние годы наметился значительный прогресс в понимании того, что все структуры периферической и центральной нервной системы влияют на холинергическую модуляцию боли. Рецепторы ацетилхолина регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством пре-, а также постсинаптических механизмов. Важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс модуляции боли (первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная

префронтальная кора, нисходящие модуляторные системы) подвержены влиянию холинергической модуляции. Обнаружены прямые проекции холинергической системы от нейрона в стволе в спинной мозг, что предполагает нисходящий контроль, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотонинэргической, дофаминэргической систем, для ГАМК. Научная обоснованность существования холинергической нисходящей системы модуляции боли доказывает правомерность обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов [2].

ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИПИДАКРИНА (НЕЙРОМИДИНА®) — ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ И ЦЕНТРАЛЬНЫЙ

Ингибитор ацетилхолинэстеразы — ипидакрин — в течение многих лет успешно применяется в российской клинической практике. В настоящее время ипидакрин выпускается латвийской компанией Олайнфарм под торговым наименованием Нейромидин® в лекарственных формах: таблетки 20 мг и раствор для внутримышечных инъекций 5/15 мг/мл. Фармакокинетические характеристики: период полураспределения в тканях — 40 минут; период полувыведения при парентеральном введении — 2–3 часа; максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч после перорального введения; препарат на 40–55 % связывается с белками крови, адсорбируется из двенадцатиперстной кишки и, в меньшей степени, из желудка и кишечника; элими-

нируется через почки и внепочечные механизмы (секреция с желчью и биотрансформация).

Основные механизмы действия ипидакрина — блокада ацетилхолинэстеразы в нервных мышечных синапсах и головном мозге, избирательная блокада калиевых каналов мембран (ключевой механизм действия) и связанные с этим увеличение скорости вхождения ионов кальция в окончания аксонов и удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса (обеспечение выхода большого количества ацетилхолина в синаптическую щель) [4]. Антихолинэстеразный эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны сохраняется в течение 2 ч после введения. Менее выражена блокада активности натриевых каналов и связанный с этим седативный эффект практически не проявляется.

Ипидакрин является частичным агонистом M2-холинергических рецепторов, с этим ассоциированы механизмы нейропластичности [5]. Нейропластичность — фундаментальный механизм аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, реализуемый за счет преобразований центральных моторных и сенсорных проекционных зон в коре головного мозга, синаптической модуляции клеточных и молекулярных перестроек.

Эффекты нейропластичности продемонстрированы в ходе экспериментов по периферической сенсорной депривации (деафферентация при местной анестезии, пересечении периферических нервов, ампутации конечностей), выявивших, что зона первичной сенсорной области коры головного мозга, соответствующая поврежденному рецептивному полю, становилась восприимчивой для стимулов из соседних сенсорных участков. Таким образом, функциональная зона коры, прилежащая к депривированному корковому полю, расширялась за счет последней [6]. Сходные изменения наблюдались и в первичной моторной зоне коры головного мозга (M1) при повреждениях периферических двигательных нервов, когда происходило расширение корковых полей, прилежащих к соматотопической зоне, соответствующей поврежденной части тела [7].

Особая роль в процессе нейропластичности отводится модуляции активности нейротрансмиттеров — ацетилхолина, серотонина, норадреналина, дофамина, адреналина и ряда других. Важной особенностью является способность нейротрансмиттерных систем модулировать взаимную активность как на уровне центральной, так и периферической нервной системы. Выявлена тесная связь между

пластическими изменениями головного мозга, связанными с метаболизмом моноаминов, и тревожно-депрессивными расстройствами. Важным является тот факт, что наличие тревожных расстройств достоверно увеличивает сроки лечения и восстановления утраченных функций [8].

Имеются работы, в которых показана ключевая роль нейротрансмиттеров в патогенезе ряда неврологических заболеваний. Ацетилхолин имеет решающее значение в когнитивных нарушениях [9], дофамин и норадреналин — в патогенезе паркинсонизма [10], уровень серотонина в плазме крови коррелирует с выраженностью болевого синдрома [11].

Ипидакрин занимает особое место среди препаратов, используемых для стимуляции спраутинга (регенерации) периферических нервов при их повреждении. Ингибируя ацетилхолинэстеразу и блокируя калиевые и натриевые каналы мембраны клетки, ипидакрин усиливает действие не только ацетилхолина на гладкие мышцы, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. На основании результатов ряда исследований обсуждается влияние ипидакрина на стимуляцию процесса нейропластичности на периферическом и центральном уровне при различных заболеваниях и травмах нервной системы [8, 13].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПИДАКРИНА У ПАЦИЕНТОВ С МОНОНЕЙРОПАТИЯМИ

Среди основных клинических проявлений фокальных нейропатий (мононейропатий) выделяются:

- поражения одного периферического нерва с нарушениями движений и чувствительности по типу вялого периферического пареза

- радикулопатии (чаще вследствие грыж межпозвоночного диска и спондилеза)

- туннельные нейропатии (хроническое сдавление нерва в анатомически узком канале с болями и парестезиями).

Терапия фокальных периферических нейропатий вне зависимости от причины, вызывающей патологию, должна быть ранней, этиопатогенетически направленной и решать следующие задачи [12]:

- стимулировать процессы регенерации и ремиелинизации

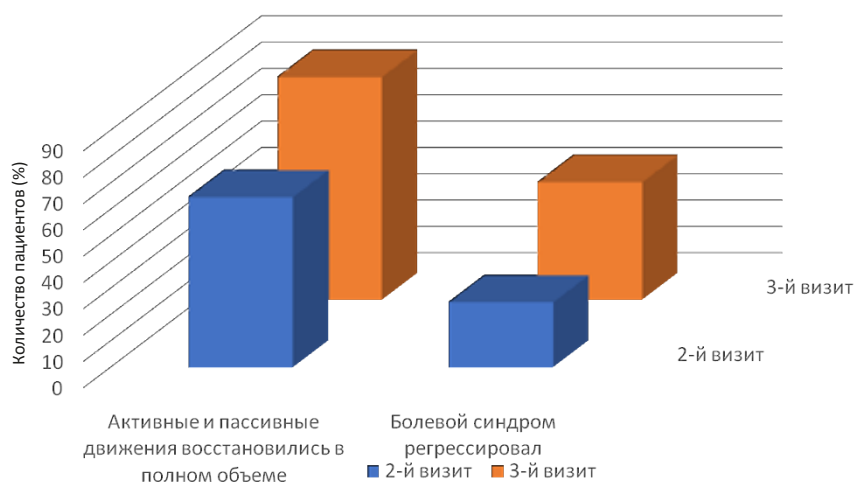
- купировать болевой синдром

- предотвращать отеки нерва и периневральных тканей

- улучшать кровообращение

- предупреждать трофические расстройства и контрактуры

- включать в «рабочий процесс» резервные, интактные структуры периферического нейромоторного аппарата



Увеличение объема движений

Восстановление мышечной активности

Уменьшение чувствительных расстройств

Уменьшение болевого синдрома

Рис. 1. Эффективность ипидакрина у пациентов с мононейропатиями

В клинко-электронейрографическом исследовании изучалась эффективность и переносимость ипидакрина у пациентов с фокальными мононейропатиями [14]. Пациенты старше 18 лет и с инструментально подтвержденным диагнозом были разделены на две группы; 1-я группа (n = 20) — получали в течение 6 недель терапию препаратом ипидакрин в дополнение к базисному лечению (витамины группы В, тиоктовая кислота). Ипидакрин назначался ежедневно в течение 2 недель по 15 мг/мл в сутки (в/м или п/к), далее в течение 4 недель — перорально по 1 таблетке (20 мг) 3 раза в сутки. Пациенты 2-й (контрольной) группы (n = 15) получали только базисную терапию.

Курс лечения завершили все 35 пациентов с мононейропатиями. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале — с $23,2 \pm 1,2$ до лечения, до $12,0 \pm 1,3$ балла после лечения ($p < 0,05$). В обеих группах больных после окончания терапии клинически отмечались: увеличение объема активных и пассивных движений на стороне поражения в шейном (поясничном) отделах позвоночника, восстановление симметричности распределения мышечной активности, уменьшение выраженности чувствительных расстройств в зонах патологического процесса, свидетельствующее о регрессе мышечно-тонического синдрома.

В 1-й группе пациентов, получавших базисную терапию и ипидакрин, улучшение наблюдалось у 80 % больных уже по окончании инъекционной терапии. Активные и пассивные движения на стороне поражения восстановились в полном объеме у 85 % обследованных. Болевой синдром полностью купирован у 5 (25 %) пациентов, уменьшился у 13 (65 %) пациентов (рис. 1). Результаты обследования во 2-й группе

пациентов (контрольная группа), получающих только базисную терапию, выявили менее значительную положительную динамику. После курса лечения (3-й визит) улучшение отмечали только 46,7 % пациентов, и у такого же числа больных (46,6 %) состояние оставалось без перемен при оценке общего неврологического статуса.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОМИДИНА® ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

В структуре заболеваний периферической нервной системы травматические нейропатии занимают особое место ввиду их широкой распространенности (15–35 %) и прогностически неблагоприятного исхода (инвалидизация свыше 29 % пациентов) [15].

В работе Живолупова С. А. и соавт. (2010) [5] оценивалось влияние Нейромидина® на модуляцию регенерации периферических нервов при их травматических поражениях. В исследование были включены 120 пациентов с травмами периферических нервов. Традиционная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП], миорелаксанты, вазоактивные препараты, прозерин, физиотерапия) была назначена 62 пациентам контрольной группы; 58 пациентов основной группы, наряду с традиционной терапией, вместо прозерина получали Нейромидин® (первые 10 дней в/м по 15 мг 1 раз в день, последующие 20 дней в таблетках по 20 мг 3 раза в день). Продолжительность наблюдения составила 30 суток. В основной группе к 30-му дню терапии достоверно уменьшились выраженность пареза, болевого и тревожного синдромов, выросли амплитуда М-ответа и скорость проведения импульса по пораженным нервам ($p < 0,05$) (рис. 2). По данным магнитной диагностики

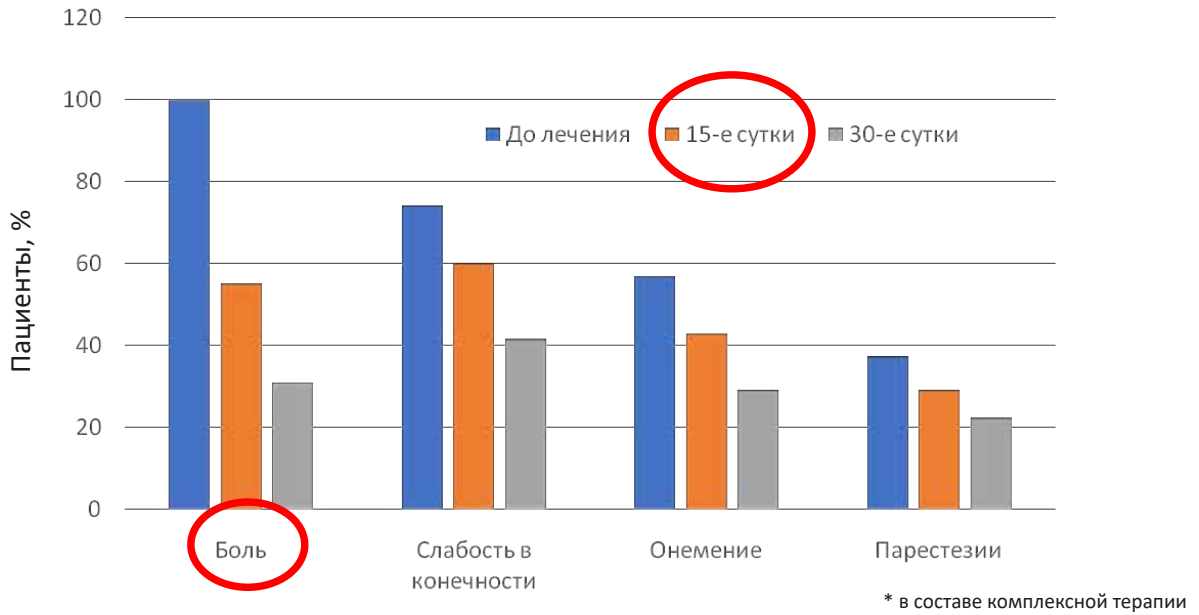


Рис. 2. Динамика болевого синдрома при приеме Нейромидина® у пациентов с поражением периферических нервов*

и оценке соматосенсорных вызванных потенциалов достоверно сократилось время центрального моторного и сенсорного проведения ($p < 0,05$). В основной группе было выявлено модулирующее влияние Нейромидина® на активность нейротрансмиттеров — повышение плазменной концентрации серотонина к 15-м суткам терапии и снижение содержания норадреналина к 30-м суткам. Полученные данные подтвердили стимулирующее влияние Нейромидина® на нейропластичность как на периферическом, так и на центральном уровне [5].

НЕЙРОМИДИН® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ

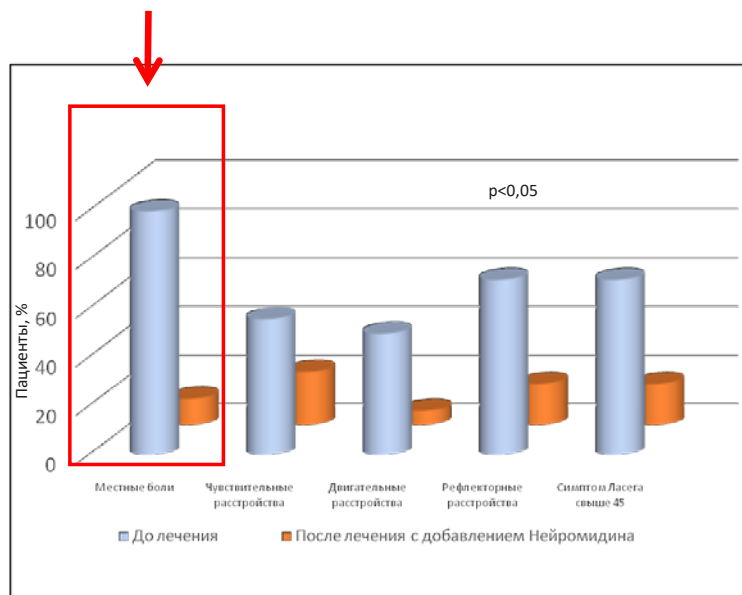
Термин «дорсопатия» объединяет достаточно большую гетерогенную группу заболеваний, среди которых вертеброгенная или дискогенная радикулопатия, несмотря на относительно небольшую частоту встречаемости, занимает основное место, поскольку часто сопровождается нестерпимыми болями, приводит к развитию серьезных неврологических нарушений (вялые парезы или параличи нижней конечности) и требует оперативного вмешательства.

В исследовании, проведенном на базе Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга в 2014 г. [16], апробировалась методика оценки корешковой задержки у больных с пояснично-крестцовой радикулопатией (ПКР) для определения ее диагностической значимости и возможности использования в мониторинге эффективности терапии больных, так как в настоящее время отсутствуют надежные и простые

способы прогнозирования исходов консервативной терапии пациентов с дорсопатиями, которые позволили бы еще до начала лечения выявить пациентов, нуждающихся в применении «интенсивных» схем лечения, в том числе с применением блокад.

Были обследованы 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 22 до 68 лет, с обострением ПКР L5 — S1 и давностью заболевания от 2 до 25 лет. Больные были разделены на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы: в 1-ю группу вошли 35 человек, проходивших ранее консервативное лечение по поводу радикулопатии; во 2-ю — 25 больных, прооперированных по поводу грыжи диска (стандартная дискэктомия с интерламинаэктомией) 3–6 мес назад в различных нейрохирургических стационарах, с синдромом неудачной операции на позвоночнике (failed back surgery syndrome — FBSS) [17, 18]. Контрольную группу применительно к анализу электрофизиологических данных составили 15 человек с дорсопатией пояснично-крестцовой локализации, в клинической картине которых наблюдался болевой синдром по корешковому типу (боли в пояснице с иррадиацией в ногу), а чувствительные, рефлекторные и двигательные расстройства, присущие радикулопатии, не были выявлены.

Больным обеих групп проводили тщательное динамическое неврологическое обследование, электронейромиографию с методикой оценки корешковой задержки (3 раза: скрининговое обследование, через 1 нед и по окончании курса лечения), КТ или МРТ поясничного отдела позвоночника (однократно). Клинико-неврологическое обследова-



После приема Нейромидина® отмечалось:

- ✓ Увеличение СПИ по сенсорным волокнам в 1,6 раза
- ✓ По моторным волокнам в 1,3 раза
- ✓ Увеличение произвольного сокращения мышц в 1,5 раза
- ✓ **Уменьшение болевого синдрома !**
- ✓ Уменьшение чувствительных расстройств

Рис. 3. Динамика неврологических симптомов у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией на фоне комплексной терапии с применением Нейромидина®

ние дополнялось тестированием пациентов по цифровой рейтинговой шкале боли (NRS).

По окончании скринингового обследования больные 1 и 2 групп разделялись для последующего лечения в течение 3 недель на 2 подгруппы каждая: в подгруппах 1а (17 человек), 2а (12) консервативное лечение проводилось по общепринятой методике — НПВП, витаминотерапия, физиотерапия, массаж. В подгруппах 1б (18) и 2б (13) наряду с аналогичной консервативной терапией проводили однократно эпидуральную блокаду по Катлену с 0,5 % раствором новокаина (40 мл), дипроспаном (1 ампула) и витамином В₁₂ (500 мг), а также назначали Нейромидин® — сначала в/м по 15 мг ежедневно в течение 7 дней, а далее энтерально по 20 мг 3 раза в день в течение 2 недель. В качестве основного НПВП использовали селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб по 90 мг в день в течение 2 недель; витаминотерапию проводили комплексом В₁, В₆, В₁₂ первые 10 дней в/м по 2,0 мл, далее по 1 таблетке 2 раза в день. Из физиотерапевтических процедур использовали УЗВ с гидрокортизоном на поясничный отдел позвоночника ежедневно, на курс 14 сеансов.

Результаты лечения анализировали с учетом динамики неврологических нарушений и данных нейрофизиологических исследований. При оценке выраженности радикулярного болевого синдрома (по данным шкалы NRS) отмечено достоверное улучшение показателей у больных всех подгрупп по сравнению с исходными значениями. Эти изменения оказались наиболее выраженными у тех пациентов, в лечении которых использовались эпидураль-

ная блокада по Катлену и Нейромидин®. Такая же направленность изменений выявлена при оценке в динамике показателей, характеризующих двигательную активность и степень выраженности сенсорных нарушений. Необходимо отметить, что болевой синдром у больных с FBSS оказался достаточно резистентным к проводимому лечению — к моменту завершения 3-недельной терапии интенсивность боли по шкале NRS в этой группе больных оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых было диагностировано обострение ПКР.

Радикулярный болевой синдром, а также нарушения чувствительности, регрессировали в большей степени у больных 1 группы, в частности, в подгруппе 1б. Такая же тенденция, но менее выраженная, отмечена и при оценке двигательных нарушений. После применения Нейромидина® наблюдалось более значимое, чем в параллельной группе, увеличение скорости проведения импульса по сенсорным (в среднем в 1,6 раза) и моторным (в 1,3 раза) волокнам, амплитуда произвольного сокращения мышц также увеличилась — в среднем в 1,5 раза. Все это свидетельствовало о существенном улучшении нервной проводимости по пораженным корешкам и нисходящим нервам при включении в комплекс консервативного лечения препарата Нейромидин® (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новейшие научные данные и результаты клинических исследований подтверждают уникальность антихолинэстеразного препарата Нейромидин®

(ипидакрин), обладающего возможностями действия в периферических и центральных отделах нервной системы. На основании анализа приведенных данных Нейромидин® может быть рекомендован к широкому клиническому применению при когни-

тивных нарушениях, в том числе после COVID-19, при периферических нейропатических болевых синдромах, при центральных нейропатических болевых синдромах, при мышечно-скелетной боли у пациентов с когнитивными нарушениями.

Адаптол — эффективная и безопасная возможность адаптации пациентов к стрессовому фону хронического болевого синдрома

В рамках интегративного взгляда на боль, повышенная тревожность рассматривается как фактор риска усиления болевого синдрома. Рациональная фармакотерапевтическая коррекция повышенной тревожности в контексте биопсихосоциального подхода увеличивает эффективность обезболивания. Препарат Адаптол, который производится латвийской компанией OlainFarm с соблюдением стандартов GMP, со структурной точки зрения является производным мочевины, естественного метаболита организма, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности [1]. Прием Адаптола обеспечивает сбалансированность работы основных нейромедиаторных систем — повышается уровень гамма-аминомасляной кислоты и серотонина, снижается уровень глутамата, поддерживается баланс адренергической / холинергической систем и дофамина. Являясь антиоксидантом, Адаптол ингибирует активные формы кислорода и обладает мембраностабилизирующим эффектом [2].

Снижение уровня тревоги и нормализация вегетативного баланса на фоне приема Адаптола у пациентов с нейроциркуляторной астенией было продемонстрировано в исследовании на базе клиники военно-морской госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Было зафиксировано достоверное снижение показателей личностной и реактивной тревожности. В клинико-нейрофизиологическом исследовании эффективности Адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии были получены аналогичные обнадеживающие данные [3]. Снижение тревожности наблюдалось у 80 % пациентов, уменьшение эмоциональной лабильности отметили 72 % пациентов. Прием Адаптола был ассоциирован с улучшением качества жизни участников исследования по следующим параметрам: улучшение памяти, повышение работоспособности, снижение раздражительности и утомляемости [4].

Результаты проведенных исследований и успешный много-

летний опыт клинического применения позволяют рекомендовать Адаптол, обладающий противотревожной активностью, для включения в фармакотерапевтические схемы обезболивания у пациентов с хроническим болевым синдромом различной этиологии. В соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению, продолжительность курса лечения составляет 3 мес, режим дозирования — по 500 мг три раза в день независимо от приема пищи.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению ЛП Адаптол таб. 500 мг от 25.03.2019.
2. Громов Л. и соавт. Типичные и атипичные транквилизаторы. Вестник фармакологии и фармации, 2003; N 10, с. 11–16.
3. Фролова Н. А. и соавт. Психовегетативные особенности и возможности терапии больных нейроциркуляторной астенией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; N 12, с. 51–54.
4. Баранцевич Е. Р. и соавт. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности Адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; N 9.

Литература

1. Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System. Editors — Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas, 2020.
2. Naser P. V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / Neuroscience 387 (2018) 135–148.
3. Авакян Г. Н. Структурно-функциональная характеристика двигательных нарушений при заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1985.
4. Лаврецкая Э. Ф. Амиридин. М., 1995. 22 с. Lavretskaya E. F. Amiridin. M., 1995. 22 P. (in Russ.)
5. Живолупов С. А. и соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии. 2010, № 3, с. 25–30.
6. Rossini P. M., Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorymotor areas «plastic» reorganisation. Res Rev 2000; 33: 131–154.
7. Farr T. D., Whishaw I. Q. Quantitative and qualitative impairments in skilled reaching in the mouse after a focal motor cortex stroke. Stroke 2003; 33: 1869–1875.
8. Одинак М. М., Живолупов С. А., Рашидов Н. А., Самарцев И. Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях. Вестн Рос воен-мед акад 2007; 4: 20: 130–141.
9. Gold P. E. Acetylcholine: Cognitive and brain functions. Neurobiology of Learning and Memory 2003; 80:3: 21–22.
10. Fornai F., Bandettini A. Noradrenaline in Parkinson's disease: from disease progression to current therapeutics. Curr Med Chem 2007; 14:22: 2331–2332.
11. Attar-Herzberg D., Apel A., Gang N. The serotonin syndrome: initial misdiagnosis. Isr Med Assoc J 2009; 11: 367–370.
12. Аль-Замиль М. Х. Карпальный синдром. Клиническая неврология. 2008;1:41–45.
13. Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Журн неврол и психиатр 2009; 109: 4: 78–84.
14. Авакян Г. Н., Авакян Г. Г. Клинико-электронейрографическое исследование эффективности ипидакрин у пациентов с мононейропатиями. Журнал неврологии и психиатрии. 2015;9:17–22.
15. Жулев Н. М. Невропатии: руководство для врачей. СПб: Издательский дом Спбмапо 2005; 416.
16. Живолупов С. А., Воробьева М. Н., Самарцев И. Н., Рашидов Н. А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. Журнал неврологии и психиатрии. 2014;9: 25–31.
17. Chan C., Peng P. Failed back surgery syndrome. Pain Medicine 2011; 12: 577–606.
18. Van Buyten J. P., Linderth B. «The failed back surgery syndrome»: Definition and therapeutic algorithms — an update. Eur J Pain Supplements 2010; 4 (S4): 273–286.

ИСКУССТВО

ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



НЕЙРОМИДИН® ИПИДАКРИН

ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей
в центральной и периферической нервной системе¹

Нейромидин®. МНН: Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, вестибулярные расстройства, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с obstructивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. С осторожностью принимать при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающиеся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: сонливость, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холинэстеразы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

¹ Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Струков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

RUNEU024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
шоссе Головинское, д.5, к1, эт.14, пом. 14013
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте
на смартфон
и перейдите по ссылке



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ – ДОСТОИНСТВА УБЕЖДАЮТ



АМПУЛЫ – ЭТО



**3 ВИТАМИНА
БЕЗ ЛИДОКАИНА**



**14 ДНЕЙ
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА**



Объем – 2 мл
Наличие упаковок №5 и №10



Наличие упаковок №20 и №60



ТАБЛЕТКИ – ЭТО



**3 ВИТАМИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ДОЗИРОВКАХ: В1 – 100 МГ,
В6 – 200 МГ, В12 – 0,2 МГ**



ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



ПРОИЗВЕДЕНО В АВСТРИИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата

Лекарственная форма и форма выпуска: НЕЙРОМУЛЬТИВИТ раствор для внутримышечного введения (№5,10; РУ ЛП-004102); НЕЙРОМУЛЬТИВИТ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (№20, 60; РУ П №013734/01). **Состав.** 1 ампула (2 мл) содержит: действующие вещества: тиамин гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 100,00 мг; цианокобаламин 1,00 мг; 1 таблетка содержит: действующие вещества: тиамин гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 200,00 мг; цианокобаламин 0,20 мг. **Фармакологическое действие.** Фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Тиамин (витамин В₁) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксылазу, которая является кофактором многих ферментных реакций. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксин (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является кофактором в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофактора важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота. Цианокобаламин (витамин В₁₂) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма – в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот и белка, обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. **Показания к применению.** Применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний: полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная и др.), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плечелопаточный синдром, поясничный синдром, люмбаго-ишиалгия. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **Способ применения и дозы.** При выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата, ежедневно в течение 5-10 дней и далее с переходом на более редкие инъекции [2-3 раза в неделю] в течение 2-3 недель. Затем по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Продолжительность курса – по рекомендации врача. **Побочное действие.** НЕЙРОМУЛЬТИВИТ хорошо переносится больными. В единичных случаях могут встречаться тошнота, тахикардия, кожные реакции в виде зуда и крапивницы. **Условия хранения.** Таблетки хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Ампулы хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Для пациентов: допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. В недоступном для детей месте. **Срок годности.** 2 года. **Условия отпуска.** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** 000 «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия. **Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик, упаковщик:** «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-NEU-NMV-NMV-07-2020-2535

000 «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка,
д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 (495) 510-28-79.

BAUSCH Health