

Клинико-лабораторная оценка эффективности применения ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) в терапии астенического синдрома

М.Р. Бекузарова[✉], А.А. Кумахов

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Аннотация

Обоснование. Астения является одним из наиболее частых симптомов в клинической практике врача любой специальности. Это обусловлено высокой частотой встречаемости данной патологии: у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями – в 45–90% случаев, с острым патологическим процессом – около 55%. Единых стандартов лечения астенического расстройства не существует, однако основу медикаментозной коррекции этой патологии составляют препараты ноотропного действия.

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) у пациентов с различными типами астенического расстройства.

Материалы и методы. В наблюдательную клиническую программу включили 50 пациентов (средний возраст 43,22±14,60 года) с наличием астенических симптомов. Пациенты получали Актитропил (фонтурацетам) в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема. Длительность терапии составила 30 дней, общая продолжительность наблюдения – 60 дней. Эффективность лечения оценивали до и после курса терапии, а также в отсроченном периоде по шкалам астении MFI-20, самочувствия, активности, настроения САН, тревоги и депрессии HADS (часть 1), качества сна Шпигеля, качества жизни EQoL-5D-3L. Оценивали удовлетворенность пациентов лечением и переносимость терапии по 5-балльным шкалам, производили регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и подсчет количества пациентов с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами лечения на основании субъективной оценки испытуемых. В качестве лабораторных методов применяли анализ показателей крови: эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, скорости оседания эритроцитов, общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, протромбинового и тромбинового времени, протромбина, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена.

Результаты и заключение. Результаты исследования показали высокую эффективность (98%) и безопасность применения Актитропила (отсутствие серьезных НЯ, низкий уровень НЯ на фоне курса лечения, отсутствие негативного влияния на функцию печени, показатели свертывающей системы крови и углеводного обмена) в лечении астенического синдрома различного типа, в том числе ассоциированного с коморбидными заболеваниями. Отмечается достоверное терапевтическое влияние Актитропила на сопутствующие симптомы астении: тревожность, состояние сна и качество жизни. Антиастенический эффект препарата не различается в зависимости от возраста и нарастает в отсроченном периоде.

Ключевые слова: астенический синдром, постковидный синдром, утомляемость, синдром хронической усталости, фонтурацетам

Для цитирования: Бекузарова М.Р., Кумахов А.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) в терапии астенического синдрома. *Consilium Medicum.* 2023;25(11):728–735. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202576 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Астения является одним из наиболее частых симптомов в клинической практике врача любой специальности. Это обусловлено тем, что частота встречаемости астенического синдрома (АС) у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в амбулаторной практике составляет от 45 до 90%, у пациентов с острым патологическим процессом – около 55%, при этом частота обращения за врачебной помощью по поводу астении в общей практике составляет около 30%, в неврологической – порядка 80% [1–3]. Наиболее значимое влияние на распространенность АС оказала пандемия COVID-19: исследования показали, что у 58% пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции сохраняется астения, которая является самым частым постковидным симптомом, при этом длительность ее персистенции после купирования острых явлений может составлять от нескольких недель до 6 мес и более [4, 5].

Астения проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, неустойчивым, обычно пониженным, настроением, могут наблюдаться головные боли, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегета-

тивные нарушения, у больных отмечают изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления [6–8]. В отличие от физиологической усталости астения является патологическим состоянием, патогенез которого связан с изменением активности ретикулярной формации мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции, а также с участием гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [6, 9]. Причины развития астенического расстройства разнообразны – триггерами могут выступать метаболические нарушения, инфекционные, соматические, эндокринные заболевания, операции, психофизиологические перегрузки.

В зависимости от ведущего этиологического фактора и времени развития симптомов астению разделяют на следующие подтипы:

- 1) вторичная, которая развивается на фоне соматических, эндокринных, психических заболеваний, является следствием перенесенных травм, операций. Вторичная астения может выступать как проявление имеющегося заболевания. Распространенность вто-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Бекузарова Мадина Рамазановна** – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии с неврологией, нейрохирургией и медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО СОГМА. E-mail: bekuzarova60@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0151-5500

Кумахов Амирхан Алимович – аспирант каф. психиатрии с неврологией, нейрохирургией и медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО СОГМА

[✉] **Madina R. Bekuzarova** – D. Sci. (Med.), North Ossetian State Medical Academy. E-mail: bekuzarova60@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0151-5500

Amirkhan A. Kumakhov – Graduate Student, North Ossetian State Medical Academy

Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in the treatment of asthenic syndrome

Madina R. Bekuzarova[✉], Amirkhan A. Kumakhov

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Background. Asthenia is one of the most common symptoms in the clinical practice of a doctor of any specialty. This is due to the high incidence of this pathology: in patients with chronic somatic diseases from 45% to 90%, with an acute pathological process – about 55%. There are no uniform standards for the treatment of asthenic disorder; however, the basis for the medical correction of this pathology is nootropic drugs.

Aim. To study the clinical efficacy and safety of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in patients with various types of asthenic disorder.

Materials and methods. The observational clinical program included 50 patients (average age 43.22 ± 14.60) with asthenic symptoms. Patients received Actitropil (fonturacetam) at a dose of 200 mg per day, divided into two doses. The duration of therapy was 30 days, the total duration of follow-up was 60 days. The effectiveness of treatment was evaluated before and after the course of therapy, as well as in the delayed period according to the scales of asthenia MFI-20, well-being, activity, mood SAN, anxiety and depression HADS (part 1), sleep quality Spiegel, quality of life EQoL-5D-3L. Patients' satisfaction with the treatment and tolerability of therapy were also assessed on 5-point scales; adverse events were recorded and the number of patients with good, satisfactory and unsatisfactory treatment results was calculated based on the subjective assessment of the subjects. Blood parameters analysis was used as laboratory assessment methods: erythrocytes, leukocytes, reticulocytes, platelets, hemoglobin, hematocrit, blood sedimentation rate, total protein, glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, prothrombin and thrombin time, prothrombin, international normalised ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen.

Results and conclusion. The results of the study showed high efficacy (98%) and safety of the use of Actitropil (absence of adverse events, low adverse events level during the course of treatment, no negative effect on liver function, blood coagulation and carbohydrate metabolism) in the treatment of various types of asthenic syndrome, including those associated with comorbid diseases. There is a significant therapeutic effect of Actitropil on concomitant symptoms of asthenia: anxiety, sleep status and quality of life. The antiasthenic effect of the drug does not differ depending on age and increases in the delayed period.

Keywords: asthenic syndrome, long Covid syndrome, fatigue, chronic fatigue syndrome, fonturacetam

For citation: Bekuzarova MR, Kumakhov AA. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in the treatment of asthenic syndrome. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):728–735. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202576

ричной астении варьируется в зависимости от типа фонового заболевания, например церебрастения (астеническое расстройство при церебральном поражении) является своеобразной «визитной карточкой» сосудистой патологии головного мозга. Возникая в самом начале заболевания, проявления церебральной астении сохраняются вплоть до его финальной стадии – сосудистого слабоумия [10, 11];

- 2) первичная, или идиопатическая, возникающая у пациентов на фоне соматического и психического здоровья по невыявленным причинам. Чаще всего определяется как самостоятельная клиническая единица, не связанная с какими-либо определенными органическими заболеваниями [6];
- 3) реактивная, развивающаяся как компонент ограниченных во времени или после курабельных патологических состояний у исходно здоровых лиц при воздействии условно-патогенных физических и психофизиологических факторов (экзамены, соревнования, респираторные вирусные и другие инфекционные заболевания, десинхроноз, сезонный авитаминоз и др.), характеризуется обратимостью [2, 12].

Принципы терапии астенического расстройства включают мероприятия, направленные на уменьшение выраженности астении и ассоциированных симптомов (в частности при реактивном характере основное внимание необходимо уделить коррекции факторов, приведших к срыву, а лечение вторичной астении предполагает прежде всего коррекцию основного заболевания), увеличение уровня активности и улучшение качества жизни пациента. Показано, что рациональная физическая нагрузка в течение 3 мес способствует достоверному регрессу астенических симптомов, а дополнительная активность в виде плавания, массажа – еще более значимому повышению эффективности лечения [13, 14].

Единых стандартов лечения АС не существует, однако основу медикаментозной коррекции этой патологии составляют препараты ноотропного действия [3]. Приоритно

назначению лекарственных средств с патогенетическим компонентом действия и психостимулирующей активностью. В данном аспекте перспективным является применение фонтуретама, который оказывает положительное влияние на когнитивные функции и нейропластичность через никотиновые ацетилхолиновые и глутаматные NMDA-рецепторы, что приводит к дополнительной стимуляции процессов памяти и обучения, а также обладает нейропротективным эффектом, улучшает дофаминергическую передачу и повышает устойчивость организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок. Действие фонтуретама, выпадающего под наименованием Актитропил (АО «Фармстандарт», код АТХ: N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты), хорошо изучено у пациентов с астеническим расстройством различного генеза в разных возрастных группах [15–19]. Обширная доказательная база подтверждает эффективность Актитропила в терапии АС и коррекции коморбидных симптомов: депрессии, тревоги, когнитивных нарушений. При этом в исследованиях отмечаются хорошая переносимость и безопасность препарата при курсовом приеме, отсутствие синдрома отмены, лекарственной зависимости и привыкания, что отражено в инструкции по медицинскому применению. Кроме клинической оценки с помощью диагностических шкал и опросников, представляют интерес изучение динамики лабораторных показателей анализа крови на фоне проводимой терапии и выявление корреляций с терапевтическим эффектом.

Цель исследования – изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Актитропил (фонтуретама) у пациентов с различными типами астенического расстройства.

Материалы и методы

Провели клиническое наблюдение 50 пациентов (8 мужчин и 42 женщин) в возрасте от 20 до 73 лет (средний возраст $43,22 \pm 14,60$ года) с наличием астенических симптомов

с общим баллом по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) выше 30.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет; наличие астенических нарушений, выявленных по шкале MFI-20 с общим баллом выше 30; письменное информированное согласие пациента на участие в клиническом наблюдении.

Критерии невключения в исследование: наличие деменции при скрининге, наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, острые инфекционные заболевания, тяжелые психические отклонения, противопоказания в соответствии с инструкцией по применению препарата Актитропил (повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания), одновременный прием других нейропротективных, ноотропных, антиоксидантных, антиастенических препаратов, а также препаратов, улучшающих микроциркуляцию и метаболизм головного мозга, и витаминотерапии.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты принимали Актитропил в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема: 1 таблетка (100 мг) утром, 2-я – днем до 15 ч после приема пищи. Длительность курса лечения составила 30 дней. Период последующего наблюдения после окончания терапии составил 1 мес. Общий период клинического наблюдения включил три визита: до начала приема терапии (Визит 1); на 30-й день после начала терапии (завершение лечения, Визит 2); на 60-й день после начала терапии для анализа отсроченного клинического эффекта (Визит 3).

Для оценки влияния терапии на клиническое состояние пациентов применялись диагностические шкалы: оценивающая субъективную выраженность астенических симптомов MFI-20 – в норме общее количество баллов должно быть не более 30; САН (самочувствие, активность, настроение), в которой пациент должен соотносить текущее состояние с рядом признаков шкалы и выбрать соответствующее значение (положительные состояния всегда получают высокие баллы, а отрицательные – низкие); шкала оценки субъективных характеристик сна Шпигеля (0–12 баллов соответствуют выраженным нарушениям сна, 12–22 балла – умеренным нарушениям, более 22 баллов характеризуют здоровый сон); госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, часть 1 (Hospital Anxiety and Depression Scale) – 0–7 баллов соответствуют норме, 8–10 баллов – субклинически выраженной тревоге, 11 баллов и выше – клинически выраженной тревоге; шкала оценки качества жизни EQoL-5D-3L (2-я часть опросника) представляет собой визуальную аналоговую шкалу, или «термометр здоровья», на которой пациент отмечает свое состояние от 0 до 100 баллов, где 100 баллов – наилучшее из возможных состояний здоровья [20–24]. Оценку по указанным шкалам проводили на Визитах 1 и 2, в отсроченном периоде на Визите 3 проводили оценку по шкале MFI-20 и удовлетворенности пациентов лечением по 5-балльной шкале, где 1 балл – низкая удовлетворенность, 5 баллов – высокая удовлетворенность. На Визите 2 регистрировали нежелательные явления (НЯ) и оценивали переносимость терапии по 5-балльной шкале (1 балл – плохая переносимость, 5 баллов – отличная переносимость), а также производили подсчет количества пациентов с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами лечения на основании субъективной оценки участников исследования. В наблюдательной клинической программе проводили оценку динамики лабораторных показателей крови до и после курса терапии (Визиты 1 и 2): количества эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита, гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, содержания общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы,

Рис. 1. Структура диагнозов сопутствующей патологии (по числу пациентов с соответствующей нозологией).



аспартатаминотрансферазы, протромбинового и тромбинового времени, протромбина по Квику, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена.

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 26, MS EXCEL 2013. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от закона нормального распределения). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение качественных показателей между группами терапии проводили с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей между группами терапии использовали t-тест Стьюдента для независимых совокупностей или U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения количественных показателей в группах использован t-тест Стьюдента или T-критерий Уилкоксона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий эффект, использовали угловое преобразование Фишера (ф-критерий). Различия считали достоверными при величине уровня значимости $p \leq 0,05$ [25].

Результаты и обсуждение

Полный курс лечения завершили все участники, поэтому в выборку для оценки полученных результатов вошли все 50 пациентов, включенных в наблюдательную клиническую программу на этапе скрининга.

Провели анализ типа астенического расстройства и фонового диагноза: реактивная астения наблюдалась у 28% больных ($n=14$, средний возраст $45,79 \pm 16,25$ года); первичная (идиопатическая) астения – в 32% случаев ($n=16$, средний возраст $38,06 \pm 10,55$ года); вторичная (органическая) астения – в 40% ($n=20$, средний возраст $54,65 \pm 12,79$ года). Таким образом, наиболее часто встречающимся типом астенического расстройства является вторичная астения, характерная для пациентов среднего возраста.

Коморбидные заболевания, на фоне которых диагностирован АС, представлены на рис. 1.

Для анализа эффективности проводимой терапии клиническую динамику оценивали как в общей выборке ($n=50$), так и в подгруппах, сформированных по возрасту (подгруппа 1 ($n=21$) – 20–44 года, что соответствует молодому возрасту согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [26]; подгруппа 2 ($n=29$) – 45–73 года, что соответствует среднему и пожилому возрасту) и типу астенического расстройства.

Таблица 1. Средние значения показателей субъективной шкалы оценки астении, MFI-20

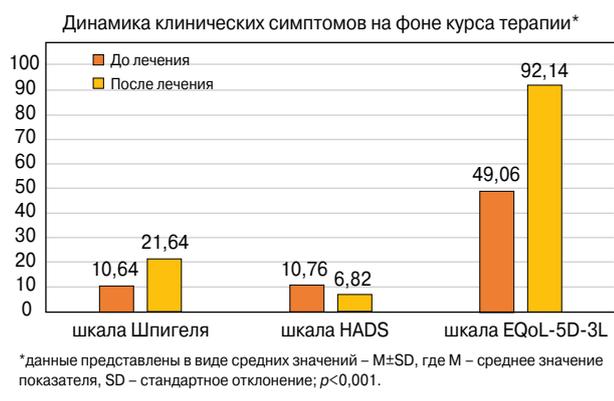
Выборка пациентов	Показатель MFI-20 до лечения, баллы*	Показатель MFI-20 после лечения, баллы*	Показатель MFI-20 в отсроченном периоде, баллы*	p**
Общая группа, n=50	36,56±3,88	27,96±2,83	11,36±2,13	<0,001
Подгруппа 1, 20–44 года, n=21	37,38±3,79	28,86±2,61	11,43±2,04	<0,001
Подгруппа 2, 45–73 года, n=29	35,97±3,90	27,31±2,84	11,31±2,22	<0,001
Реактивная астения, n=14	36,39±3,24	28,36±1,74	10,71±1,20	<0,001
Первичная (идиопатическая) астения, n=16	37,75±4,45	29,44±2,00	11,75±2,14	<0,001
Вторичная (органическая) астения, n=20	35,80±3,75	26,50±3,35	11,50±2,56	<0,001
p***	0,206	0,055	0,848	

Здесь и далее в табл. 2, 3. *данные представлены в виде средних значений – M±SD, где M – среднее значение показателя, SD – стандартное отклонение; **значимость внутригрупповых различий по t-тесту Стьюдента; ***значимость межгрупповых различий по t-тесту Стьюдента.

Таблица 2. Динамика показателей опросника САН на фоне терапии

Выборка пациентов	Показатель САН до лечения, баллы*	Показатель САН после лечения, баллы*	p**
Общая группа, n=50	2,42±0,54	5,04±0,11	<0,001
Подгруппа 1, 20–44 лет, n=21	2,57±0,60	5,07±0,13	<0,001
Подгруппа 2, 45–73 года, n=29	2,31±0,47	5,02±0,10	<0,001
Реактивная астения, n=14	2,36±0,63	5,05±0,14	<0,001
Первичная (идиопатическая) астения, n=16	2,56±0,51	5,03±0,07	<0,001
Вторичная (органическая) астения, n=20	2,35±0,49	5,06±0,13	<0,001

Рис. 2. Динамика клинических симптомов по данным шкал Шпигеля, HADS и EQoL-5D-3L на фоне курса терапии.



Динамика показателей астении по шкале MFI-20 представлена в табл. 1.

До начала терапии Актитропилом количество баллов в общей выборке составило 36,56±3,88. Как видно из табл. 1, выраженность астении снизилась после курса лечения на 23,5%, в отсроченном периоде эффект продолжал нарастать, что в совокупности дало достоверное снижение симптоматики на 69% (p<0,001). При этом величина эффекта не зависела от возраста и типа астении, различия между подгруппами не были статистически значимы. Полученные результаты свидетельствуют о достоверной эффективности Актитропила (фонтурецетама) в отношении симптомов астении вне зависимости от возраста пациента и патогенетического типа расстройства, которое у него наблюдается.

Результаты, полученные при оценке по шкале MFI-20, соответствуют динамике опросника САН, выявляющего индивидуальные особенности психофизиологических функций больных и здоровых лиц. Анализ состояния пациентов через 1 мес после начала лечения (Визит 2) по сравнению с исходными данными выявил статистически значимое повышение среднего балла как в общей выборке, так и в подгруппах, p<0,001 для всех показателей (табл. 2). До начала терапии Актитропилом средний балл в общей группе по шкале САН составил 2,42±0,54 балла, а через месяц приема препарата увеличился в 2 раза (5,04±0,11 балла). Подобная дина-

мика наблюдалась во всех подгруппах, различий по эффекту в зависимости от возраста и типа астении не было.

Влияние Актитропила (фонтурецетама) на качество сна, психоэмоциональное состояние и качество жизни отражено в динамике данных по шкалам Шпигеля, HADS и EQoL-5D-3L (рис. 2) по оценке на Визите 2.

До начала терапии среднее количество баллов по шкале Шпигеля составило 10,64±1,12, что соответствовало выраженным нарушениям сна: жалобы на трудности при засыпании, прерывистый сон, отсутствие ощущения отдыха после ночного сна и следующую за этим дневную сонливость и вялость. Динамика после курса лечения проявилась в достоверном повышении среднего балла шкалы более чем в 2 раза до значения 21,64±0,72 балла (p<0,001), которое соответствовало показателям здорового сна.

Шкала HADS широко применяется в условиях общей медицинской практики для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги. В настоящей наблюдательной программе оценивали уровень тревоги, сопутствующей АС, для этого пациент самостоятельно заполнял часть 1 шкалы HADS с выбором 1 из 4 утверждений, которое соответствовало его состоянию в течение последних 7 дней. При сопоставлении оценок, полученных по данным части 1 шкалы HADS до и после лечения, отметили достоверное снижение уровня коморбидной тревожности на 37%: с 10,76±1,10 балла, что соответствует субклинической тревоге, до 6,82±1,00, что является нормой; p<0,001 (рис. 2). Динамика по шкале HADS указывает на анксиолитический эффект препарата Актитропил.

Результаты анализа ответов по опроснику оценки качества жизни EQoL-5D-3L (часть 2) в динамике на 30-й день по сравнению с исходными данными представлены на рис. 2. Отмечалось положительное влияние терапии на качество жизни пациентов с астенией, что выразилось в нарастании общего балла с 49,06±5,63 до 92,14±6,90; p<0,001. Таким образом, эффективное влияние препарата Актитропил на показатели качества жизни составило 46,7%.

Оценку общей эффективности терапии проводили после окончания курса на Визите 2 по количеству испытуемых с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами лечения на основании их субъективной оценки (рис. 3), а также в отсроченном периоде на Визите 3 по степени удовлетворенности пациентов проведенным лечением.

Таблица 3. Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови на фоне терапии

Показатель	До лечения, баллы* (Визит 1)	После лечения, баллы* (Визит 2)	p**
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,12±0,41	4,20±0,37	0,039
Гемоглобин, г/л	127,22±7,00	130,12±7,55	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,54±1,22	5,64±1,13	0,189
Гематокрит, %	38,00±3,28	39,82±4,01	<0,001
Ретикулоциты, %	0,77±0,29	0,78±0,26	0,278
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	182,64±20,97	187,20±17,36	0,06
СОЭ, мм/ч	8,16±3,56	7,92±3,21	0,348
Общий белок, г/л	71,60±6,49	73,52±6,01	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,42±0,57	4,51±0,56	0,064
АЛТ, ед/л	30,72±7,73	30,22±7,65	0,231
АСТ, ед/л	25,50±7,13	26,16±6,90	0,099
Протромбиновое время, с	11,36±1,78	11,54±1,67	0,304
Протромбин по Квику, %	84,54±14,62	87,82±14,03	0,07
МНО, у.е.	0,97±0,20	0,97±0,21	0,748
АЧТВ, с	29,23±2,23	29,96±2,47	0,09
Тромбиновое время, с	12,66±1,37	12,96±1,53	0,074
Фибриноген, г/л	3,28±0,65	3,29±0,67	0,838

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Данные рис. 3 показывают, что общая эффективность лечения препаратом Актитропил составила 98%, степень удовлетворенности пациентов в отсроченном периоде составила 4,12±0,52 балла по 5-балльной шкале.

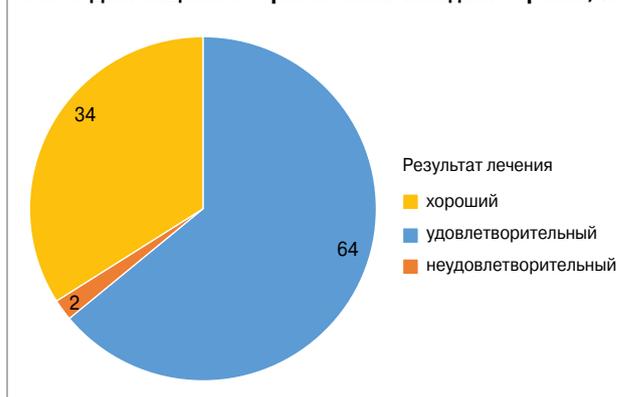
Наряду с клинической эффективностью оценивали и безопасность применяемой медикаментозной терапии на Визите 2. В соответствии с анализом уровень переносимости лечения составил 4,54±0,58 балла по 5-балльной шкале, что соответствовало высокому комфорту и благоприятному профилю безопасности фармакологического воздействия. При этом данный показатель сопоставим в различных возрастных группах (межгрупповые различия статистически недостоверны, $p=0,748$), что указывало на возможность широкого применения препарата Актитропил как у молодых, так и пожилых пациентов. В ходе курса терапии серьезных НЯ не выявлено, у 3 пациентов (6%) отмечалась тошнота в первые 3 дня приема, которая купировалась самостоятельно и не потребовала отмены препарата или коррекции дозы.

В настоящем исследовании, кроме клинической оценки, провели анализ показателей крови до и после курса медикаментозного лечения (Визиты 1 и 2). Полученные результаты представлены в табл. 3.

До начала терапии показатели крови находились в диапазоне нормативных значений у всех пациентов выборки. Анализ, проведенный на Визите 2, показал, что динамика показателей была несущественной, не выходила за пределы нормы и у большинства не являлась достоверной ($p>0,05$), кроме эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и общего белка.

Результаты, полученные в ходе наблюдательной программы, воспроизводят и подтверждают данные о механизме и спектре терапевтических эффектов Актитропила (фонтурацетама). Несомненным является антиастеническое действие препарата, что связано с влиянием на патогенетические мишени астенического расстройства: Актитропил восстанавливает баланс нейромедиаторов, увеличивает энергетический потенциал организма, повышает устойчивость к гипоксии и активирует холинергическую передачу [27]. Эффективность фонтурацетама показана в отношении симптомов реактивной и идиопатической астении как в клинических, так и экспериментальных исследованиях [28–30]. Отчетливый антиастенический эффект может

Рис. 3. Доли пациентов с различными исходами терапии, %.



наблюдаться уже с первой дозы препарата за счет высокой биодоступности (100%) и высокой тропности фонтурацетама к терапевтическим мишеням, а также сохраняться в отсроченном периоде.

Анксиолитический эффект Актитропила, продемонстрированный результатами исследования, связан со способностью фонтурацетама влиять на выработку нейромедиаторов катехоламинового ряда – норадреналина, дофамина, серотонина по принципу нейромодуляции, то есть соразмерности эффекта наличию и выраженности патологии [31]. Доказано, что препарат уменьшает коморбидную тревожность при различных патологиях, а также симптомы ятрогенно обусловленного тревожно-депрессивного симптома [15, 32]. Противотревожное действие Актитропила является весьма значимым в клинической практике, так как аффективные расстройства являются частью симптомокомплекса астении [33, 34].

В наблюдении отмечено достоверно положительное влияние Актитропила на сон, качество которого значительно ухудшается при АС. В проведенных ранее исследованиях также показано, что фонтурацетам улучшает процесс засыпания ночью и обеспечивает легкое и комфортное пробуждение утром за счет сокращения потребности в дневном сне [35]. Таким образом, продемонстрированный эффект влияния на сон Актитропила связан прежде всего с регулированием процессов активации и торможения в центральной нервной системе.

Динамика показателей психоэмоционального состояния, сна и выраженности астении связана с качеством жизни – в исследовании достоверно показано улучшение жизнедеятельности пациентов, что проявилось в повышении общей активности, физической и умственной работоспособности, уровня бытовой и социальной адаптации.

Несомненно, интересной является оценка влияния Актитропила на параметры крови. Полученные данные указывают на то, что применение Актитропила является безопасным, не оказывает негативного влияния на функцию печени, показатели свертывающей системы крови и углеводного обмена. Отмечено хотя и незначительное в динамике средних значений, но статистически достоверное повышение уровня эритроцитов, гемоглобина/гематокрита и общего белка. Подобный антианемический эффект может явиться предметом дальнейшего изучения действия препарата. Следует отметить, что в других исследованиях фолацина также отмечено его влияние на содержание некоторых биомаркеров крови, в частности титра антител к основному белку миелина и фосфолипидам после перенесенного нарушения мозгового кровообращения [36].

Таким образом, результаты наблюдательной клинической программы продемонстрировали достоверный анксиолитический и антиастенический эффекты Актитропила, положительное влияние медикаментозной терапии на качество сна и общий уровень жизнедеятельности, при этом эффективность препарата оказалась весьма высокой (98% хороших и удовлетворительных клинических исходов) на фоне благоприятного профиля безопасности.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- препарат Актитропил в суточной дозе 200 мг/сут (по 1 таблетке 100 мг утром и до 15 ч) в течение 1 мес обеспечивает значимое уменьшение симптомов заболевания при любом типе астенического расстройства, в том числе ассоциированного с перенесенной инфекцией COVID-19, хронической ишемией головного мозга I и II стадий, головной болью напряженного типа и синдромом вегетативной дисфункции, при этом антиастенический эффект не различается в зависимости от возраста и нарастает в отсроченном периоде;
- отмечается достоверное терапевтическое влияние Актитропила на сопутствующие симптомы АС: тревожность, состояние сна и качество жизни;
- препарат Актитропил обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности (отсутствие серьезных НЯ, низкий уровень НЯ на фоне курса лечения, отсутствие негативного влияния на функцию печени, показатели свертывающей системы крови и углеводного обмена);
- выявленный антианемический эффект (повышение уровня эритроцитов, гемоглобина/гематокрита и общего белка на фоне терапии) может явиться предметом дальнейшего изучения действия препарата;
- Актитропил является высокоэффективным препаратом для лечения астении (98% положительных клинических исходов и высокая степень удовлетворенности пациентов от проведенного лечения в отсроченном периоде), что позволяет рекомендовать его для применения в широкой клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Акарачкова Е.С. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11–2):48–54 [Akarachkova ES. Chronic fatigue syndrome and an approach to its treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(11–2):48–54 (in Russian)].
2. Young P, Finn BC, Bruetman J, et al. Enfoque del síndrome de astenia crónica [The chronic asthenia syndrome: a clinical approach]. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(3):284–92 [Article in Spanish].
3. Демьяновская Е.Г., Васильев А.С., Шмырев В.И. Астения. Современный концепт. *Лечащий врач*. 2023;10(26):18–23 [Demianovskaya EG, Vasilev AS, Shmyrev VI. Asthenia. Modern concept. *Lechaschi Vrach*. 2023;10(26):18–23 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.10.003
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. DOI:10.1038/s41598-021-95565-8
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–9. DOI:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
6. Путилина М.В. Астенические расстройства в общепедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;4:26–33 [Putilina MV. Astenicheskie rasstroistva v obshchemeditsinskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i terapii. *Nervnye bolezni*. 2013;4:26–33 (in Russian)].
7. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М. 1961 [Bamdass BS. Astenicheskie sostoiianiia. Moscow. 1961 (in Russian)].
8. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2012;(1):40–5 [Diuokova GM. Asthenic syndrome: problems of diagnostics and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):40–5 (in Russian)].
9. Гутник В.В. Распространенность признаков астенического синдрома у студентов медицинского университета. *Смоленский медицинский альманах*. 2021;(1):98–101 [Gutnik VV. Rasprostranennost' priznakov astenicheskogo sindroma u studentov meditsinskogo universiteta. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. 2021;(1):98–101 (in Russian)].
10. Авдей Г.М. Астения и цереброваскулярная патология. Неврология и нейрохирургия. *Восточная Европа*. 2012;3(15):15–22 [Avdei GM. Asteniia i tserebrovaskuliarnaia patologii. *Nevrologia i neirokhirurgii. Vostochnaia Evropa*. 2012;3(15):15–22 (in Russian)].
11. Путилина М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2010;12(9):48–51 [Putilina MV. Astenicheskie sindromy pri khronicheskoy ishemii mozga i ikh korrektsiya. *Consilium Medicum*. 2010;12(9):48–51 (in Russian)].
12. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. *РМЖ*. 2012;5(20):248–51 [Vorob'eva OV. Mnogogrannnost' fenomena astenii. *Russian Medical Journal*. 2012;5(20):248–51 (in Russian)].
13. Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):302–7. DOI:10.1136/jnnp.69.3.302
14. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*. 2005;10(2):245–59. DOI:10.1177/1359105305049774
15. Девликамова Ф.И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022;4:36–46 [Devlikamova FI. The efficacy and safety of Actitropil in patients with chronic fatigue syndrome: Results of clinical observation program. *Nervous Diseases*. 2022;4:36–46 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2022-12933

16. Жукова Н.Г., Масенко А.А., Кузнецова К.С., и др. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий Врач*. 2023;6(26):62-8 [Zhukova NG, Masenko AA, Kuznetsova KS, et al. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):62-8 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.6.009
17. Андреев В.В. Опыт применения препарата Актиропил при хронической ишемии головного мозга: результаты наблюдательной клинической программы. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):620-4 [Andreyev VV. Experience of using Actitropil in chronic cerebral ischemia: clinical follow-up results. *Russian Medical Journal*. 2023;7(10):620-4 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-10-2
18. Визило Т.Л. Эффективность и безопасность препарата Актиропил в терапии реактивной астении у пациентов молодого возраста. *Фарматека*. 2023;30(9-10):159-66 [Vizilo TL. Efficacy and safety of the Actitropil in the treatment of reactive asthenia in young patients. *Pharmateca*. 2023;30(9-10):159-66 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.9-10.159-166
19. Токарева Е.Р., Логинова Н.Б. Возможности нейропротективной терапии препаратом Актиропил (фонтурацетам) у пациентов в постковидном периоде с коморбидной неврологической патологией. *Нервные болезни*. 2023;3(3):62-8 [Tokareva ER, Loginova NB. Possibilities of Neuroprotective Therapy using Actitropil (Fonturacetam) in Post-COVID Patients with Comorbid Neurological Diseases. *Nervous Diseases*. 2023;3(3):62-8 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2023-13008
20. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-25. DOI:10.1016/0022-3999(94)00125-0
21. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
22. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health policy*. 1996;37(1):53-72. DOI:10.1016/0168-8510(96)00822-6
23. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973;19(6):141-5 [Doskin VA, Lavrent'eva NA, Miroshnikov MP, Sharai VB. Test differentsirovannoi samootsenki funktsional'nogo sostoianiia. *Voprosy Psikhologii*. 1973;19(6):141-5 (in Russian)].
24. Spiegel R. Schlafstörungen im Alter [Sleep disorders in the aged]. *Internist (Berl)*. 1984;25(9):552-5 [Article in German].
25. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учеб. пособие. Сост. Шарафутдинова Н.Х., Киреева Э.Ф., Николаева И.Е., и др. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018 [Statisticheskie metody v meditsine i zdravookhraneni: ucheb. posobie. Sost. Sharafutdinova NK, Kireeva EF, Nikolaeva IE, et al. Ufa: FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
26. Age standardization of rates: a new WHO standard. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/Ссылка активна на 05.10.2023.> (in Russian)].
27. Zvejniece L, Svalbe B, Veinberg G, et al. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(5):407-12. DOI:10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x
28. Охремчук Л.В., Семинский И.Ж. Особенности поведения беспородных крыс при острой интоксикации аминазином и ее коррекция фенотропилом. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;95(4):57-9 [Okhremchuk LV, Seminsky IJ. Behavioral features of not pedigree rats in acute aminazine intoxication and its correction with phenotropil. *Siberian Medical Journal*. 2010;95(4):57-9 (in Russian)].
29. Юрьева Л.Н., Дукельский А.А., Шустерман Т.И., и др. Оценка эффективности действия препарата фенилпирацетам (Энтроп) при лечении пациентов с астенией органического и невротического генеза. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019;10(1):135-47 [Iur'eva LN, Dukele'skii AA, Shusterman TI, et al. Otsenka effektivnosti deistviia preparata fenilpirasetam (Entrop) pri lechenii patsientov s asteniei organicheskogo i nevroticheskogo geneza. *Psikhiatriia, psikhoterapiia i klinicheskaiia psikhologiiia*. 2019;10(1):135-47 (in Russian)].
30. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Прилучный С.В. Изучение психоиммунокорректирующей активности фенотропила при экспериментальном тиреотоксикозе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(4):18-21 [Tiurenkov IN, Samotrueva MA, Priluchnyi SV. Psychomodulating activity of phenotropil in experimental hyperthyroidism. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(4):18-21 (in Russian)].
31. Ковалев Г.И., Ахалкина В.И., Абаймов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;4:22-6 [Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firstova Yulya. Fenotropil kak retseptorny modulator sinapticheskoi neiroperedachi. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;4:22-6 (in Russian)].
32. Лужнова С.А., Самотруева М.А., Дуйко В.В., Ясенявская А.Л. Психокорректирующая активность фенотропила при дапсон-индуцированных нарушениях поведения. *Фундаментальные исследования*. 2014;6(6):67-71 [Luzhnova SA, Samotrueva MA, Duyko VV, Yasyenyavskaya AL. Psychocorrective activity of phenotropil in combined with dapson-induced behavioral changes. *Fundamental Research*. 2014;6(6):67-71 (in Russian)].
33. Ebertowska A, Ludkiewicz B, Melka N, et al. The influence of early postnatal chronic mild stress stimulation on the activation of amygdala in adult rat. *J Chem Neuroanat*. 2020;104:101743. DOI:10.1016/j.jchemneu.2020.101743
34. Васенина Е.Е., Ганкина О.А. Хронический стресс и астения. *Лечебное дело*. 2023;1(1):29-38 [Vaseniina EE, Gankina OA. Chronic Stress and Fatigue. *Journal of General Medicine*. 2023;1(1):29-38 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2023-12950
35. Ахалкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахалкин Р.В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004;3:28-32 [Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkina RV. Effektivnost' Fenotropila pri lechenii astenicheskogo sindroma i sindroma khronicheskoi ustalosti. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2004;3:28-32 (in Russian)].
36. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(5):63-4 [Gerasimova MM, Chichanovskaya LV, Slezkina LA. The clinical and immunological aspects of the effects of phenotropil on consequences of stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;105(5):63-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU