

Астенические расстройства: противоречия и парадигмы

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Астенические расстройства являются актуальной проблемой для современной медицины. Отсутствие специфичности у данного заболевания затрудняет постановку нозологического диагноза, поскольку эти расстройства встречаются не только при соматических патологиях и инфекциях, но и при различных неврологических и психических заболеваниях. Попытки систематизации с учетом клинической вариабельности не привели к единой парадигме, т. к. не отражали все возможные варианты расстройств. В МКБ-10 состояния, основным проявлением которых служит астения, рассматриваются в различных рубриках: «Неврастения – F48.0»; «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство – F06.6»; «Другие уточненные невротические расстройства – F48.8»; «Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции – G93.3»; «Состояние после COVID-19 – U09.9»; «Переутомление (синдром выгорания) – Z73.0»; «Соматоформные расстройства – F45». В настоящее время нет единой концепции в стратегии терапии пациентов. При этих расстройствах количество активных рецепторов в головном мозге уменьшено, ответ на лекарственные препараты снижен, даже добавление энергокорректоров не позволяет в полном объеме стимулировать перестройку функционального состояния ЦНС только специфического воздействия на нейромедиаторные системы. Необходима коррекция функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия. Фонтурацетам – первый препарат, обладающий нейромодуляторным эффектом. Антиастенический эффект препарата проявляется уже после однократного применения, пролонгированное действие имеет преимущества для повышения эффективности терапии, что позволяет снижать фармакологическую нагрузку на пациента и тем самым снижать риск развития полипрагмазии.

Ключевые слова: астения, соматоформная дисфункция, синдром хронической усталости, постинсультная астения, старческая астения, анксиолитики, нейромодуляция, фонтурацетам

Для цитирования: Путилина МВ. Астенические расстройства: противоречия и парадигмы. *Медицинский совет*. 2024;18(3):89–96. <https://doi.org/10.21518/ms2024-122>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Asthenic disorders: contradictions and paradigms

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Asthenic disorders are a pressing problem for modern medicine. The lack of specificity of this disease makes it difficult to make a nosological diagnosis, since these disorders occur not only in somatic pathologies and infections, but also in various neurological and mental diseases. Attempts at systematization taking into account clinical variability did not lead to a single paradigm, since they did not reflect all possible variants of disorders. In ICD-10, conditions, the main manifestation of which is asthenia, are considered under various headings: Neurasthenia – F48.0; Organic emotionally labile (asthenic) disorder - F06.6; Other specified neurotic disorders – F48.8; Fatigue syndrome after a viral infection – G93.3; Condition after COVID-19 - U09.9; Overwork (burnout syndrome) – Z73.0; somatoform disorders – F45. Currently, there is no single concept in the treatment strategy for patients. With these disorders, the number of active receptors in the brain is reduced, the response to medications is reduced, even the addition of energy correctors does not fully stimulate the restructuring of the functional state of the central nervous system only with specific effects on neurotransmitter systems. Correction of the functional state of the central nervous system through nonspecific effects is necessary. Phenylpiracetam is the first drug with a neuromodulatory effect. The antiasthenic effect of the drug appears after a single use, prolonged action has its advantages for increasing the effectiveness of therapy, which allows reducing the pharmacological burden on the patient and thereby reduce the risk of developing polypharmacy.

Keywords: asthenia, somatoform dysfunction, chronic fatigue syndrome, post-stroke asthenia, senile asthenia, anxiolytics, neuromodulation, phenylpiracetam

For citation: Putilina MV. Asthenic disorders: contradictions and paradigms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-122>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что астенические расстройства (АР) привлекают внимание врачей много столетий, их изучение остается актуальной проблемой для современной медицины [1]. Главная черта АР – отсутствие специфичности, что делает сложной диагностику этой патологии. Хотя как симптом астения встречается при ряде соматических и инфекционных заболеваний, при различных неврологических и психических расстройствах [2]. Критерии, по которым можно диагностировать астению, в основном включают 2 основных признака: утомляемость и слабость, усиливающиеся при физической и/или умственной нагрузке [3]. К дополнительным критериям ряд авторов относит раздражительность, гиперестезию, головную и мышечную боль, головокружение, нарушения сна, вегетативные расстройства [4, 5]. В связи с разнообразием этиологических факторов и полиморфностью клинической картины у врачей существуют проблемы в процессе кодирования АР. В то же время кодирование по МКБ-10 является необходимым требованием для отечественной медицинской практики¹.

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛАССИФИКАЦИЯХ БОЛЕЗНЕЙ

Во всем мире обязательна регистрация состояния пациента (симптомов или заболеваний) путем кодирования по разным системам, например, в РФ по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В МКБ-10 состояния, основным проявлением которых служит астения, рассматриваются в различных рубриках:

- «Неврастения – F48.0»;
- «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство – F06.6»;
- «Другие уточненные невротические расстройства – F48.8»;
- «Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции – G93.3»;
- «Состояние после COVID-19 – U09.9»;
- «Переутомление (синдром выгорания) – Z73.0»;
- «Соматоформные расстройства – F45».

Все шифры в полной мере соответствуют только определенным патологическим состояниям. Например, соматоформные расстройства (СФР) – группа психогенных заболеваний, характеризующихся патологическими симптомами, напоминающими соматическое заболевание, но при этом не имеющих никаких морфологических проявлений патологии, при наличии неспецифических функциональных нарушений. В МКБ-10 они объединены в одну большую группу с невротическими и связанными со стрессом дисфункциями [6]. Это обусловлено их исторической связью с концепцией невроза и наличием у большей части пациентов психологических факторов риска. При СФР соматические симптомы занимают первое

место в картине болезни. В последнее время в зарубежной литературе для СФР используют термин «medically unexplained symptoms» («симптомы, необъяснимые с медицинской точки зрения») [7]. Еще один вариант для шифровки данных симптомов – «стрессовое истощение», введенный в Швеции в 2005 г., закодирован в МКБ-10 под шифром F43.8A (другие реакции на сильный стресс). Американская психиатрическая ассоциация в классификации DSM-V рекомендует употреблять термин «somatic symptom disorder» («расстройство, проявляющееся соматическими симптомами») [8].

В МКБ-11 для обозначения соматических последствий стресса используется термин «расстройство адаптации» (6B63).

ПРОТИВОРЕЧИЯ ТЕРМИНОЛОГИИ АСТЕНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

АР – это длительная усталость, которая длится более месяца, и/или, когда продолжительность превышает 6 мес. [9]. Для постановки же диагноза «расстройство соматической системы» должны присутствовать клинические симптомы в течение как минимум 6 мес. [10]. При этом клиника СФР должна совпадать с симптомами генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и/или депрессии, быть связана с внешними стрессорными факторами, которые присутствовали в течение как минимум 6 мес. [11]. Важно отметить, что по диагностическим критериям стрессоры не ограничиваются стрессом, связанным с работой или социальными факторами. Возможны любые индивидуальные варианты, и поэтому маски стресса разнообразны.

Часто АР отождествляют с синдромом хронической усталости, особенно после пандемии новой коронавирусной инфекции [12]. Синдром хронической усталости редко выделяется в отдельную нозологию, для него характерно поглощение общим диагнозом АР, хотя синдром хронической усталости / миалгический энцефаломиелит (CFS, русскоязычная версия – СХУ / МЕ) имеет четкие диагностические критерии [12]. Этот диагноз так же не совсем корректен, поскольку у пациентов отсутствуют объективные проявления энцефаломиелита, а миалгия не является основным проявлением [13]. В настоящее время обсуждается вопрос о переименовании СХУ в болезнь непереносимости системной нагрузки (SEID) [14]. Он более полно отражает патогенетические механизмы повреждения функционирования различных систем и органов [14]. Но до настоящего времени изменений в терминологию не внесено и в МКБ-10 СХУ имеет код G93.3 (синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции). В существующей системе кодирования (МКБ-10) неврологи могут использовать следующие шифры:

- G90.8 – другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы;
- G90.9 – расстройство вегетативной (автономной) нервной системы;
- G93.3 – синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции;

¹ Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Режим доступа: <https://classinform.ru/mkb-10.html>.

- U09.9 – состояние после COVID-19;
- F45.3 – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы;
- F06.6 – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство – шифр для постинсультной астении;
- R54 – старческая астения (хрупкость), ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, общая слабость.

ПАРАДИГМЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Отличительным признаком АР является усталость после нагрузки, связанная с многочисленными неврологическими, сердечно-сосудистыми, респираторными и желудочно-кишечными жалобами. Учитывая многообразие жалоб и различные доминирующие симптомы, в клинических проявлениях астенических расстройств принято выделять:

1) *Слабость*, которая ощущается как почти постоянное чувство физической и умственной усталости и не проходит после отдыха.

2) *Раздражительность* – повышенная возбудимость, «взрывная» реакция на мелкие раздражители, нетерпеливость, придирчивость, постоянное недовольство. Эмоциональные реакции при астенических расстройствах всегда неадекватны силе раздражителя.

3) *Повышенную чувствительность (гиперестезию)*, проявляющуюся непереносимостью яркого света, громких звуков, резких запахов и т. д. Гиперестезия при астенических расстройствах различного генеза всегда сопровождается вегетативными нарушениями. У большинства людей, страдающих астеническими расстройствами, развивается метеозависимость, т. е. изменение физического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его снижении повышается утомляемость, нарастают раздражительность, слабость, гиперестезия.

4) *Гипотимию*, т. е. преобладание плохого настроения в сочетании с чувствительностью, повышенной слезливостью, сентиментальностью и капризностью.

5) *Быструю истощаемость при обычной физической и умственной нагрузке*.

6) *Отвлекаемость внимания и рассеянность*, что может трактоваться пациентами как снижение памяти.

7) *Расстройства сна* полиморфны и зависят от форм и стадий астенических состояний. Наиболее типичны нарушения засыпания, тревожный сон с частыми пробуждениями.

8) *Вегетативные нарушения (психовегетативный синдром)* характеризуются постоянной жалобой на головную боль по типу «каска» или сжимающего характера. У пациентов могут появляться:

- парестезии, головокружения несистемного характера;
- колебания артериального давления, часто с коллаптоидными или обморочными состояниями, тахикардия, кардиалгия, лабильность пульса;
- другие болевые синдромы (абдоминалгии, невралгии, артралгии);

■ желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, метеоризм);

■ покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный гипергидроз (ладони, стопы, подмышечные впадины);

■ гипервентиляционный синдром, чувство «нехватки воздуха», одышка;

■ дермографические реакции, генерализованный или дистальный гипергидроз.

Симптомы астении относятся к базовым для различных нозологий, предшествуют или завершают течение любой болезни (*таблица*) [15, 16].

В таблице приведен частичный перечень причин, вызывающих АР. Вирусные инфекции, частые стрессы, терапия онкологических заболеваний и системных заболеваний приводят к ежегодному возрастанию данной патологии. Рост пациентов с органическими астеническими расстройствами после черепно-мозговых травм, нейроинфекций, сосудистых заболеваний головного мозга, интоксикаций заставляет врачей всех специальностей более внимательно проводить реабилитационные мероприятия [16–19].

Постинсультная усталость является одним из наиболее распространенных симптомов через 3 мес. после инсульта и может иметь негативные последствия для реабилитации пациентов в восстановлении физических функций, активности в повседневной жизни и улучшения качества жизни [20]. Характерно наличие монотонных симптомов, быстрая утомляемость после физических упражнений. Пациент сам часто не осознает, что с ним происходит. Даже в спокойном состоянии появляются утомляемость и сонливость. Часто присоединяются головокружение, головная боль, когнитивные нарушения [21].

Старческая астения (хрупкость) – комплекс различных гериатрических синдромов, в том числе падений, мальнутриции (недостаточности питания), уменьшения массы и силы мышечной ткани (саркопении), недержания мочи, сенсорных дефицитов, когнитивных нарушений, депрессию и тревожные расстройства [22, 23]. При данном состоянии наблюдается возрастное снижение физиологического резерва и функций многих систем организма, что приводит к повышенной уязвимости организма к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. У гериатрических пациентов слабость, неосвежающий сон, когнитивные нарушения надо дифференцировать с признаками деменции или депрессии с поздним началом (псевдодеменции). Выявление и устранение факторов риска хрупкости, таких как низкий уровень физической активности, плохое питание, депрессия, полипрагмазия, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования), позволят снизить бремя астении. Синдром старческой астении не считается неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант [23].

АР могут быть ассоциированы с психиатрическими заболеваниями: недиагностированным большим

● **Таблица.** Этиология астенических расстройств в общемедицинской практике
 ● **Table.** Etiology of asthenic disorders in general medical practice

Причина	Заболевания	Причина	Заболевания
Сердечно-сосудистые и гематологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Хроническая сердечная недостаточность Ишемическая болезнь сердца Воспалительные заболевания сердца (эндо-, миокардиты) Фибрилляция предсердий Клапанные пороки Дилатационная кардиомиопатия Анемии Лейкозы Тромбофилии Тромбоцитопатии 	Прием препаратов: <ul style="list-style-type: none"> Антидепрессанты Анксиолитики Гипотензивные препараты Антигистаминные препараты Миорелаксанты Седативные препараты Наркотические препараты Статины Глюкокортикоиды 	<ul style="list-style-type: none"> Синдром отмены
Респираторные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, трахеит) Хроническая обструктивная болезнь легких Бронхиальная астма Диффузные болезни легких (саркоидоз, альвеолиты) Туберкулез легочный и внелегочный 	Дефицитарные состояния: <ul style="list-style-type: none"> Витамины группы В Витамин D Фолиевая кислота Железо 	<ul style="list-style-type: none"> Гиповитаминоз
Метаболические расстройства	<ul style="list-style-type: none"> Ожирение Гипотиреоз Аутоиммунный тиреоидит Болезнь Иценко – Кушинга Сахарный диабет Электролитные нарушения Подагра 	Онкологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Онкологические заболевания любой локализации Последствия химио- и лучевой терапии
Заболевания желудочно-кишечного тракта	<ul style="list-style-type: none"> Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки Хронические гепатиты Колиты и энтероколиты, в том числе болезнь Крона Рефлюкс-эзофагит 	Психические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Депрессия Шизофрения Болезнь Альцгеймера Нервная булимия Нервная анорексия Нарколепсия
Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Инфекционный мононуклеоз ВИЧ-инфекция Острые респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп Цитомегаловирусная инфекция Герпесвирусы COVID-19 	Неврологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Последствия острого нарушения мозгового кровообращения Демиелинизирующие заболевания Хроническая ишемия мозга Черепно-мозговые травмы Синдром апноэ во сне Нейродегенеративные заболевания (деменция, болезнь Паркинсона и т. д.) Миастения Миопатии
Ревматологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Антифосфолипидный синдром Ревматоидный артрит Уртикарный васкулит Системная красная волчанка Склеродермия Фибромиалгия 	Другие причины	<ul style="list-style-type: none"> Старческий возраст Злоупотребление алкоголем Употребление наркотических препаратов и вейпов Беременность Длительные перелеты или посменная работа

депрессивным расстройством, биполярным расстройством, расстройством пищевого поведения, шизофренией, злоупотреблениями психоактивными веществами [24]. У пациентов с психическими расстройствами практически всегда отсутствуют физическая утомляемость и истощаемость, физические нагрузки даже приводят к улучшению / регрессу симптоматики астении. По мере прогрессирования основного заболевания раздражительность усиливается, интенсивность вегетативных расстройств уменьшается, появляются сенестопатии. Астенические проявления начинают все в большей степени сочетаться с вялостью, апатией, эмоциональным обеднением и расстройствами мышления. Быстро присоединяются обсессивные, ипохондрические и деперсонализационные расстройства.

ТЕРАПИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В настоящее время нет единой концепции в стратегии терапии пациентов с АР. В клинике различных астенических состояний много общего, однако механизмы развития в каждом конкретном случае имеют свои особенности, обусловленные феноменологическими девиациями, поэтому лечение базируется на общих этиологических и патогенетических принципах, но с учетом указанных особенностей. Следует помнить, что медикаментозная терапия может уменьшать одни симптомы и не влиять на другие, особенно когда у пациентов главными жалобами являются слабость и головокружение [25, 26]. Обычно таким пациентам назначают 3–4 препарата с целью устранения

головной боли, усталости, головокружения, рассеянности, что повышает риск полипрагмазии и развития побочных эффектов. В практике часто используются антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропные препараты, нейропептиды, анксиолитики, антидепрессанты [2, 12, 23, 27–31].

Для коррекции АР при соматических заболеваниях недостаточно только этиотропного лечения, т. к. побочные эффекты некоторых специфических препаратов (противоопухолевых, интерферона, противовирусных и др.) сами могут провоцировать развитие симптомов астении. Например, усиление тревоги и нарушений сна при терапии психостимуляторами требует дополнительной лекарственной коррекции с помощью анксиолитиков [32]. В более широком смысле понятие «противотревожные препараты» при терапии АР включает антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина), имеющие сбалансированное противотревожное и антидепрессивное действие. Однако они имеют отсроченный терапевтический эффект: он наступает не ранее чем через 2 нед. приема адекватной дозы антидепрессанта [32, 33]. Возникает необходимость первые дни-недели терапии добавлять короткие курсы транквилизаторов.

В качестве неспецифических анксиолитиков применяют нейролептики, снотворные и седативные препараты, антигипертензивные. Например, β -блокаторы применяются при социофобиях, т. к. могут снижать вегетативную активацию сердечно-сосудистой системы.

При астении количество активных рецепторов в головном мозге уменьшено, поэтому ответ на лекарственные препараты снижен, даже добавление энергокорректоров не позволяет в полном объеме стимулировать соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния ЦНС только специфическим воздействием на нейромедиаторные системы [34]. Необходима коррекция функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия – нейромодуляция. Нейромодуляция – это процесс, с помощью которого нервная деятельность регулируется путем управления физиологическими уровнями нескольких классов нейротрансмиттеров. После введения нейромодулятора происходит «пробуждение» ранее неактивного рецептора, следовательно, образуется больше связей рецептор – лекарственное средство. Высвобождение препаратов этого класса происходит диффузным образом («объемная передача»), при этом не происходит непосредственно возбуждающего (на ионотропные рецепторы глутамата) или тормозного (ионотропные рецепторы ГАМК). Высвобождение нейротрансмиттера происходит в конкретном синапсе во время прямой синаптической передачи. При наличии выраженных АР целесообразно включение в схему лечения антиастенических препаратов с нейромодулирующим действием [34].

В 1983 г. в Институте биомедицинских проблем Российской академии наук был разработан первый российский нейромодулятор фонтурацетам (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, фенилпирацетам) [34, 35]. Фонтурацетам – производное пирролидинового ряда,

но в отличие от золотого стандарта пирацетама, он более активный в отношении никотиновых и NMDA-рецепторов. В отношении первых препарат обнаружил прямое действие, увеличение концентрации вторых происходит путем нейромодуляции. Действие пирацетама на активность холинергических, серотонинергических, норадренергических и глутаматергических нейронов можно охарактеризовать как «непрямое модулирующее действие», он, обладая низкой афинностью к адренорецепторам, дофаминовым, мускариновым, серотониновым, опиатным, аденозиновым и бензодиазепиновым рецепторам, стимулирует чувствительность и плотность рецепторов [31]. Фонтурацетам повышает содержание нейромедиаторов в головном мозге, являясь селективным ингибитором обратного переносчика дофамина (dopamine active transporter, DAT), что позволяет поддерживать концентрацию этого нейромедиатора в синаптической щели, препятствуя высвобождению глутамата [35–37]. Фонтурацетам имеет прямое сродство к холинергическим рецепторам головного мозга, увеличивает утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения оборота АТФ, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В экспериментальной модели иммунного стресса фонтурацетам способствовал восстановлению активности каталазы в коре больших полушарий, проявляя выраженные антиоксидантные свойства [38]. Препарат имеет собственные антиоксидантные свойства, что было продемонстрировано в эксперименте при остром иммобилизационно-болевым стрессе у крыс, когда его введение приводило к снижению уровня маркеров оксидативного стресса и повышению активности ферментов системы антиоксидантной защиты [39].

Благодаря своему механизму действия, фонтурацетам значительно превосходит по клинической эффективности аналогичные дозы пирацетама, при этом не провоцируя психомоторное возбуждение и нарушения сна, проявляя дополнительные психостимулирующий и анксиолитический эффекты [35]. Крайне важно, что он еще и обладает противосудорожной активностью. Антиастенический эффект уже после однократного применения (биодоступность при пероральном приеме составляет 100%) фонтурацетама связан с восстановлением баланса нейромедиаторов, увеличением энергетического потенциала организма. Он повышает устойчивость к гипоксии, напрямую связывается с Н-холинорецепторами.

Открытое сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности применения фонтурацетама при реактивной (астенический синдром – АС) и функциональной (синдром хронической усталости – СХУ) астении в сравнении с пирацетамом зафиксировало выраженный антиастенический эффект препарата [36]. В РФ в последние годы появились качественные воспроизведенные (джернерики) препараты фонтурацетама. Препарат Нооредит® по фармакокинетическим параметрам (зависимости «концентрация – время») биоэквивалентен оригинальному фонтурацетаму, что подтвердило открытое

рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование сравнительной фармакокинетики препаратов Фонтурацетам, таблетки 100 мг (АО «Фармасинтез», Россия), и Нанотропил® ново, таблетки 100 мг (АО «Валента Фарм», Россия) у здоровых добровольцев обоего пола после однократного приема каждого из препаратов после приема пищи. Исследование было проведено в соответствии с Протоколом клинического исследования и соответствующими требованиями российского законодательства, и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP). Нооредит, так же как и оригинальный препарат, обладает выраженным антиастеническим действием, может корректировать когнитивные нарушения, улучшать память, концентрацию внимания, повышать физическую активность, использоваться у здоровых людей в период интенсивных нагрузок (в том числе умственных). Крайне важно, что Нооредит не оказывает заметного влияния на спонтанную биоэлектрическую активность мозга, не изменяет показатели гемодинамики.

Препарат имеет одновременно сбалансированный психоактивирующий и анксиолитический эффект; улучшает настроение, оказывает анальгезирующее действие, повышая порог болевой чувствительности. Оказывает адаптогенное действие, повышая устойчивость организма к стрессу в условиях повышенных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, при низких температурах.

На фоне применения лекарственного средства отмечается улучшение зрения (увеличение остроты, яркости и полей зрения), кровоснабжения нижних конечностей.

Стимулирует выработку антител в ответ на введение антигена, что указывает на его иммуностимулирующие свойства, но в то же время не вызывает развития реакций гиперчувствительности немедленного типа и не изменяет аллергическую воспалительную реакцию кожи, вызванную введением чужеродного белка. Действие проявляется уже после однократного приема, что важно при

применении в экстремальных условиях с целью предупреждения развития утомления и повышения умственной и физической работоспособности. Он может быть рекомендован пациентам для коррекции суточного биоритма, «сон – бодрствование». При хроническом алкоголизме снижает выраженность симптомов астении, депрессии, когнитивных нарушений. Рекомендованная средняя суточная доза – 250 мг (от 200 до 300 мг). Максимальная суточная доза препарата Нооредит составляет 750 мг. Суточную дозу до 100 мг принимать однократно в утренние часы, а свыше 100 мг разделять на 2 приема, 100–200 мг однократно в утренние часы, в течение 2 нед. (для спортсменов – 3 дня). Назначение препарата не имеет возрастных ограничений, за исключением детского возраста. Он безопасен, не вызывает привыкания и синдрома отмены.

Таким образом, у пациентов с АР различного генеза, независимо от степени сопутствующей тревоги и депрессии, фонового диагноза, фармакомодулятор Нооредит может быть препаратом выбора, в том числе у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на разнообразие причин развития астенических расстройств, противоречий в терминологии, вариативности клинических проявлений, пациент с жалобами на общую слабость, утомляемость уже на этапе обследования может получить патогенетическую терапию, причем выбор препарата должен основываться на его возможных плейотропных эффектах при различных вариантах АР, безопасности и снижении риска полипрагмазии. Нейромодуляторы – класс лекарственных препаратов, максимально отвечающих всем требованиям современной терапии неврологических заболеваний, в том числе АР. 

Поступила / Received 19.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024

Принята в печать / Accepted 21.03.2024

Список литературы / References

- Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–1615. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>.
- Путилина МВ. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;(4):26–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoj-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>. Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Diagnostic and therapeutic algorithms. *Nervnye Bolezni*. 2013;(4):26–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoj-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>.
- Воробьева ОВ. Многогранность феномена астении. *PMЖ*. 2012;(5):248–252. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mnogogrannosty_fenomena_astenii/. Vorobyova OV. The versatility of the phenomenon of asthenia. *RMJ*. 2012;(5):248–252. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mnogogrannosty_fenomena_astenii/.
- Шишкова ВН. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):65–67. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343>. Shishkova VN. Asthenic syndrome in neurological and general therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):65–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343>.
- Polsky LR, Rentscher KE, Carroll JE. Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. *Brain Behav Immun*. 2022;104:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.05.016>.
- Dimsdale JE. Functional neurological and symptom disorders. In: *MSD Manuals*. 2021. Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/psychiatric-disorders/somatic-symptom-and-related-disorders/functional-neurological-symptom-disorder>.
- Pohontsch NJ, Zimmermann T, Jonas C, Lehmann M, Löwe B, Scherer M. Coding of medically unexplained symptoms and somatoform disorders by general practitioners – an exploratory focus group study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0812-8>.
- Löwe B, Mundt C, Herzog W, Brunner R, Backenstrass M, Kronmüller K, Henningsen P. Validity of current somatoform disorder diagnoses: perspectives for classification in DSM-V and ICD-11. *Psychopathology*. 2008;41(1):4–9. <https://doi.org/10.1159/000109949>.
- Sapra A, Bhandari P. Chronic Fatigue Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/>.
- D'Souza RS, Hooten WM. Somatic Symptom Disorder. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532253/>.
- Kalliomaäki J, Brodda Jansen G. Development Of a Chronic Stress Diagnosis. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2021;4:1000064. <https://doi.org/10.2340/20030711-1000064>.

12. Путилина МВ. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):125130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
- Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):125130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
13. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>.
14. Sapra A, Bhandari P. Chronic Fatigue Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/>.
15. Путилина МВ. Особенности терапии астенических расстройств. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2010;(1):30–35. Режим доступа: <https://omnidocctor.ru/upload/iblock/a10/a10d09a4ea46375042c1d19dca6abaab.pdf>.
- Putilina MV. Peculiarities of asthenic disorders therapy, neurology and rheumatology. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2010;(1):30–35. (In Russ.) Available at: <https://omnidocctor.ru/upload/iblock/a10/a10d09a4ea46375042c1d19dca6abaab.pdf>.
16. Шабров АВ, Соловьева СЛ. *Астенические расстройства в терапевтической практике*. СПб.: ИнформМед; 2010. 379 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wiexbv>.
17. Аведисова АС, Ястребов ДВ. Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2):56–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-2982010210>.
- Avedisova AS, Iastrebov DV. Diagnosis and therapy of asthenic disorders: results of the questionnaire survey of general practitioners. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(2):56–60 (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-2982010210>.
18. Путилина МВ, Вечорко ВИ, Гришин ДВ, Сидельникова ЛВ. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
- Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
19. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
20. Skoggestad IJ, Kirkevold M, Larsson P, Borge CR, Indredavik B, Gay CL, Lerdal A. Post-stroke fatigue: an exploratory study with patients and health professionals to develop a patient-reported outcome measure. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):35. <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00307-z>.
21. Zhan J, Zhang P, Wen H, Wang Y, Yan X, Zhan L et al. Global prevalence estimates of poststroke fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023;18(9):1040–1050. <https://doi.org/10.1177/17474930221138701>.
22. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунчихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал геронтологической медицины*. 2020;(1):11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
23. Путилина МВ, Федин АИ. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Нервные болезни*. 2005;(1):6–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/postinsultnaya-depressiya-vozmozhnosti-terapii-u-bolnyh-v-ostrom-periode-insulta?ysclid=lu14rxwtdr4175052>
- Putilina MV, Fedin AI. Post-stroke depression, possibilities of therapy in patients in the acute period of stroke. *Nervnye Bolezni*. 2005;(1):6–9. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/postinsultnaya-depressiya-vozmozhnosti-terapii-u-bolnyh-v-ostrom-periode-insulta?ysclid=lu14rxwtdr4175052>.
24. Смилевич АБ, Харьковская ГС, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Астения в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция астенического дефекта в аспекте современных моделей негативных расстройств). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):7–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190517>.
- Smulevich AB, Kharkova GS, Lobanova VM, Voronova EI. Asthenia in the psychopathological space of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (The concept of asthenic deficit in aspect of the modern model of negative symptoms). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190517>.
25. Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A, Ahmadi N, Hooshyari Z, Mostafavi SA et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord*. 2021;25(8):1058–1067. <https://doi.org/10.1177/1087054719886372>.
26. Путилина МВ, Баранова ОА. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы ГЛОБУС (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456>.
- Putilina MV, Baranova OA. The results of the multicenter observational program GLOBUS on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456>.
27. Горощко ОА, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, Демченкова ЕЮ. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;4(5):905–912. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9101>.
- Goroshko OA, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Demchenkova EY. Clinico-pharmacological aspects of application of antioxidant drugs. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;4(5):905–912. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9101>.
28. Ermakov D, Fomina E, Kartashova O. Specific features of rational pharmacotherapy in elderly patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;30(6):322–327. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2021-002980>.
29. Goenka L, Satyanarayana CRU, Kumar SS, George M. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke – A Reality Check. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2539–2547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.041>.
30. Tanaka M, Vécsei L. Editorial of Special Issue 'Dissecting Neurological and Neuropsychiatric Diseases: Neurodegeneration and Neuroprotection'. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6991. <https://doi.org/10.3390/ijms23136991>.
31. Verma DK, Gupta S, Biswas J, Joshi N, Singh A, Gupta P et al. New therapeutic activity of metabolic enhancer piracetam in treatment of neurodegenerative disease: Participation of caspase independent death factors, oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(6 Pt A):2078–2096. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.03.014>.
32. Konyushok M. Why neurologists should remember antidepressants. *Europ J Med Health*. 2020;2(4):1–5. <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.4.448>.
33. Бебуришвили АА, Васильева АВ, Гантман МВ, Караваева ТА, Зинченко ЮП, Исаева ЕР и др. *Паническое расстройство у взрослых: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/456_2.
34. Ковалев ГИ, Ахалкина ВИ, Абаимов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptornyy-modulyator-sinapticheskoy-neyroperedachi>.
- Kovalev GI, Akhalkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervnye Bolezni*. 2007;(4):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptornyy-modulyator-sinapticheskoy-neyroperedachi>.
35. Тюренокв ИН, Багметов МН, Епишина ВВ. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пираретама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(2):24–29. Режим доступа: <https://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/888>.
- Tyurenkov IN, Bagmetov MN, Epishina VV. Comparative evaluation of the neuroprotective activity of phenotropil and piracetam in rats with experimental cerebral ischemia. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2007;70(2):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/888>.
36. Ахалкина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахалкин РВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Нервные болезни*. 2004;(3):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
- Akhalkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhalkin RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Nervnye Bolezni*. 2004;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.

37. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, Makreca-Kuka M, Makarova E, Liepins V et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
38. Магомедов ММ, Самотруева МА, Тюренокв ИН, Хлебцова ЕБ, Игейсинов НГ. Влияние Фенотропила на активность каталазы в различных отделах коры головного мозга крыс линии wistar в условиях экспериментального стресса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2011;(5):77–78. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=1250>.
- Магомедов ММ, Самотруева МА, Тюренокв ИН, Хлебцова ЕБ, Игейсинов НГ. The effect of Phenotropil on catalase activity in various parts of the cerebral cortex of WISTA rats under experimental stress. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2011;(5):77–78. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=1250>.
39. Самотруева МА, Серезникова ТК. Антиоксидантная активность сукцината фенотропила в условиях острого иммобилизационно-болевого стресса. *Международный журнал экспериментального образования.* 2011;(3):145. Режим доступа: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=1281>.
- Самотруева МА, Серезникова ТК. Antioxidant activity of phenotropil succinate under conditions of acute immobilization-pain stress. *International Journal of Experimental Education.* 2011;(3):145. (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=1281>.
40. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(11):11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru