

ОГЛАВЛЕНИЕ

Чупров А. Д., Старцева М. И. Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности при имплантации различных моделей ИОЛ	1
Филиппова О. М., Бессмертный А. М., Кузин М. Н., Петров С. Ю. Перспективы мониторинга внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии	10
Кобелева Т. А., Сичко А. И., Попова М. И. Создание и валидация способа количественного определения биспролола в новой фармакологической композиции «Биспролозол»	25
Мащенко П. С., Сахратов В. А., Каликина И. Ю., Малкова Т. Л. Исследование компонентного состава эфирного масла мяты азиатской методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии	34
Виноградова А. Д., Демидова М. А. Эффекты эноксапарина в лечебных и терапевтических дозах при COVID-19: систематический обзор и мета-анализ	41
Ножкина Н. Н., Абдукадырова А. Р., Ножкина Е. А., Дворская О. Н. Перспективы применения цетилпиридиния хлорида в современной медицинской практике (обзор литературы)	56
Пучнина С. В., Сульдин А. С., Сульдин А. В., Каликина И. Ю. Исследование стабильности таблеток Пирона при хранении в естественных условиях	65
Бойко Э. В., Панова И. Е., Петросян Ю. М., Самкович Е. В. Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи. Обзор литературы	73
Ломоносов А. Л., Ломоносов Д. А., Абдуллаева Д. Ф., Воеводина В. А., Фролов А. С. Proctalgia fugax с позиции врача гастроэнтеролога-колопроктолога. Первый в России тематический литературный обзор.	93

# Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание  
с открытым доступом

№ 2, 2022

## Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

## Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

## Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

## Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

## Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

Атун Р. *MBBS MBA DIC FRCGP FFPH FRCP (США)*

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

Гржибовский А. *MD MPhil Dr.Med (Норвегия)*

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

МакКи М. *CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)*

Михайлов С. *MBCbV; MPH; MSc (Великобритания)*

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетенова Е. Ю. *к.м.н.*

Тулъчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

## Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

## Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. *академик РАН, д.м.н.*

## Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспаришвили А. Т. *к.философ.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: [fsmj.ru](http://fsmj.ru)

© Журнал «Медицина», 2022

# Сравнительный анализ клинко-экономической эффективности при имплантации различных моделей ИОЛ

Чупров А. Д.<sup>1</sup>

профессор, доктор медицинских наук, директор

Старцева М. И.<sup>1</sup>

врач-офтальмолог

Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Старцева Мария Игоревна; **e-mail:** nauka@mail.ofmntk.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

На офтальмологическом рынке представлено огромное количество интраокулярных линз (ИОЛ) различных моделей и производителей. Сложность заключается в выборе конкретной модели хрусталика для каждого глаза. В данной работе мы решили сравнить характеристики некоторых монофокальных ИОЛ, наиболее часто имплантируемых в ОФ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» за последние 5 лет, а также результаты их имплантации и экономическую составляющую. Не было выявлено существенных различий в медицинской эффективности при имплантации разных моделей хрусталиков, в связи с чем ведущим ориентиром выбора ИОЛ может быть фактор экономической целесообразности.

**Ключевые слова:** монофокальные интраокулярные линзы, выбор модели ИОЛ, экономическая эффективность

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-1-9

**Для цитирования:** Чупров А. Д., Старцева М. И. Сравнительный анализ клинко-экономической эффективности при имплантации различных моделей ИОЛ. *Медицина* 2022; 10(2): 1-9.

## Введение

Катаракта является одной из важных медико-социальных проблем из-за большой распространенности. По данным ВОЗ, катарактой страдает 94 млн человек [6]. За последние годы в хирургии катаракты были достигнуты значительные успехи. Сегодня целью имплантации ИОЛ является не только достижение максимальной некорригированной остроты зрения, но также уменьшение аберраций, действия ультрафиолетового спектра на сетчатку, улучшение контрастной чувствительности и другие [3,4]. Это стало возможным за счет разработки новых свойств и характеристик искусственных хрусталиков.

На офтальмологическом рынке представлено огромное количество интраокулярных линз различных моделей и производителей. Каждый искусственный хрусталик имеет свой

набор преимуществ и ограничений. Сложность заключается в выборе конкретной модели хрусталика для каждого глаза [1]. В данной работе мы решили сравнить характеристики некоторых монофокальных ИОЛ, так как они по-прежнему являются наиболее часто используемыми в современной хирургической практике, а также результаты их имплантации.

## Цель исследования

**Цель** — провести сравнительный анализ клинико-экономической эффективности оперативного лечения катаракты с имплантацией различных моделей монофокальных ИОЛ.

## Методы

Были проанализированы результаты имплантации монофокальных ИОЛ в ОФ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» за 5 лет. Также был выполнен анализ статей, размещенных в информационных базах PubMed, Medline, изучены данные, размещенные на официальных сайтах производителей ИОЛ.

Всего за период с 2017 г. по 2021 г. было имплантировано 54 589 интраокулярных линз 71 модели. Из них мы сравнивали 12 моделей, наиболее часто используемых в ОФ МНТК МГ (табл. 1).

*Таблица 1. Количество имплантаций различных моделей ИОЛ*

№ п/п	Наименование ИОЛ	Страна - производитель	Кол-во имплантаций	Доля от общей суммы
1	Hanita Foldable AF	Израиль	11 259	26,1%
2	Hydro-4	Великобритания	9 809	22,8%
3	TECNIS 1-Piece	США	6851	15,9%
4	Rayner C-flex	Великобритания	3651	8,5%
5	Rayner RayOne Spheric	Великобритания	2941	6,8%
6	Bi-flex 677PY	Германия	1539	3,6%
7	AcrySof SA60AT	США	1296	3,0%
8	AquaFree Yellow	Великобритания	1272	3,0%
9	НаноХрусталик Аквamarin	Россия	1216	2,8%
10	AcrySof IQ (SN60WF)	США	1121	2,6%
11	Aspira-aAY	Германия	1081	2,5%
12	Hoya iSERT 250/251	Япония	1053	2,4%
<b>Общий итог</b>			43089	100,0%

Все обозначенные линзы эластичные, заднекамерные, монофокальные активно употреблялись при хирургическом лечении различных видов катаракт за счет различных источников финансирования.

При анализе мы сравнивали такие характеристики различных моделей ИОЛ как асферичность, материал, желтый хромофильтер, а также оценивали послеоперационную некорригированную остроту зрения, частоту развития вторичной катаракты, среднее количество койко-дней, затраченных на лечение и экономическую составляющую при имплантации различных моделей ИОЛ.

## Результаты и их обсуждение

### Асферичность

Асферичность – характеристика ИОЛ, на которую ссылаются производители, относя свои линзы к премиум-классу. Асферические ИОЛ обладают потенциалом уменьшения бликов, ореолов и других нежелательных световых явлений, а также увеличивают контрастную чувствительность [12]. Асферическая оптика работает по двум принципам: не вызывает сферические aberrации или вызывает отрицательные, за счет чего компенсирует положительные сферические aberrации роговицы, что обеспечивает большую эффективность [11] (табл. 2). В тоже время важно отметить, что безабберационные линзы являются самыми устойчивыми к децентрации, то есть при выборе значения асферичности необходимо учитывать индивидуальные параметры глаз.

Таблица 2. Вид оптики различных моделей ИОЛ

№ п/п	Наименование ИОЛ	Вид оптики
1	Hanita Foldable AF	Асферическая с частичной компенсацией положительных aberrаций (-0,14)
2	Hydro-4	Асферическая безабберационная
3	TECNIS 1-Piece	Асферическая с полной компенсацией положительных aberrаций (-0,27)
4	Rayner C-flex	Сферическая
5	Rayner RayOne Spheric	Сферическая
6	Bi-flex 677PY	Асферическая безабберационная
7	AcrySof SA60AT	сферическая
8	AquaFree Yellow	Асферическая с частичной компенсацией положительных aberrаций (-0,17)
10	НаноХрусталик Аквамарин	Асферическая безабберационная
11	AcrySof IQ (SN60WF)	Асферическая с частичной компенсацией положительных aberrаций (-0,17)
12	Aspira-aAY	Асферическая безабберационная
13	Hoya iSERT 250/251	Асферическая с частичной компенсацией положительных aberrаций (-0,18)

## Материал

На офтальмологическом рынке представлены ИОЛ из гидрофобного и гидрофильного материала, а также сополимеры из гидрофобных и гидрофильных мономеров. При этом в литературе указывается, что изменение прозрачности одинаково характерно как для гидрофобного, так и для гидрофильного материала, разница заключается в характере и локализации помутнений, а также зависимости от сопутствующей патологии [2,5,13]. Таким образом, установить преимущество между этими материалами невозможно и при выборе материала ИОЛ необходимо учитывать индивидуальные параметры глаз.

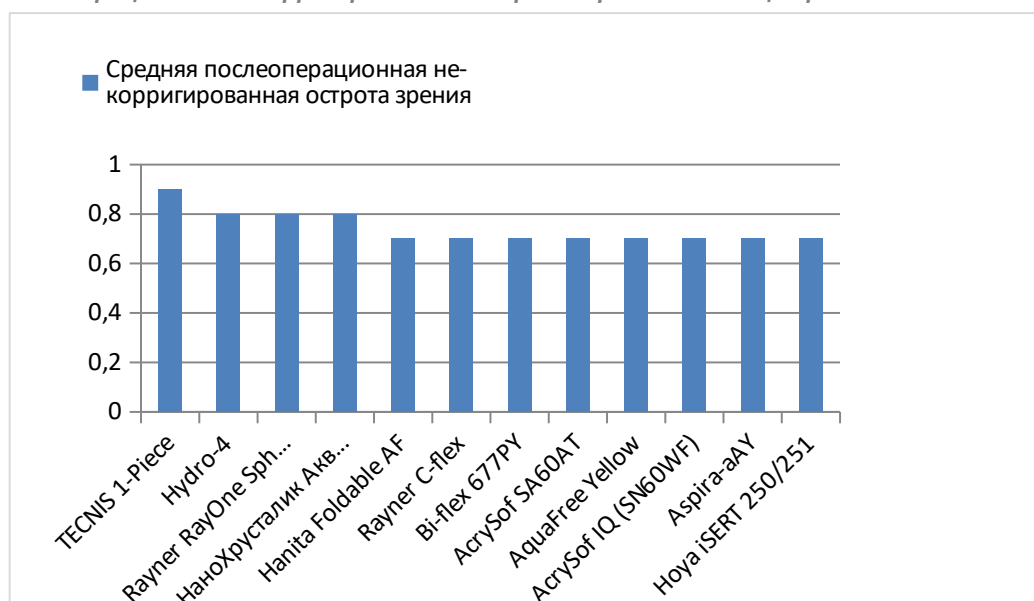
## Желтый хромофильтр

При удалении хрусталика человек лишается естественного защитного фильтра от определенных волн синего света. В связи с этим производители стали выпускать ИОЛ с желтым хромофильтром с целью защиты сетчатки от фототоксичности коротковолновой синей части спектра и связанного с ней риска развития возрастной макулярной дегенерации. Но позже появились работы, в которых говорилось о нарушении скотопического зрения и циркадных ритмов при имплантации таких линз [9,10]. На сегодняшний день нет окончательного подтверждения гипотезы, что ИОЛ, фильтрующие синий свет, обеспечивают защиту сетчатки, как и нет однозначного мнения о целесообразности использования данных линз.

## Средняя послеоперационная острота зрения

Послеоперационная острота зрения не зависела от модели ИОЛ, а зависела от исходного диагноза пациента (рис. 1).

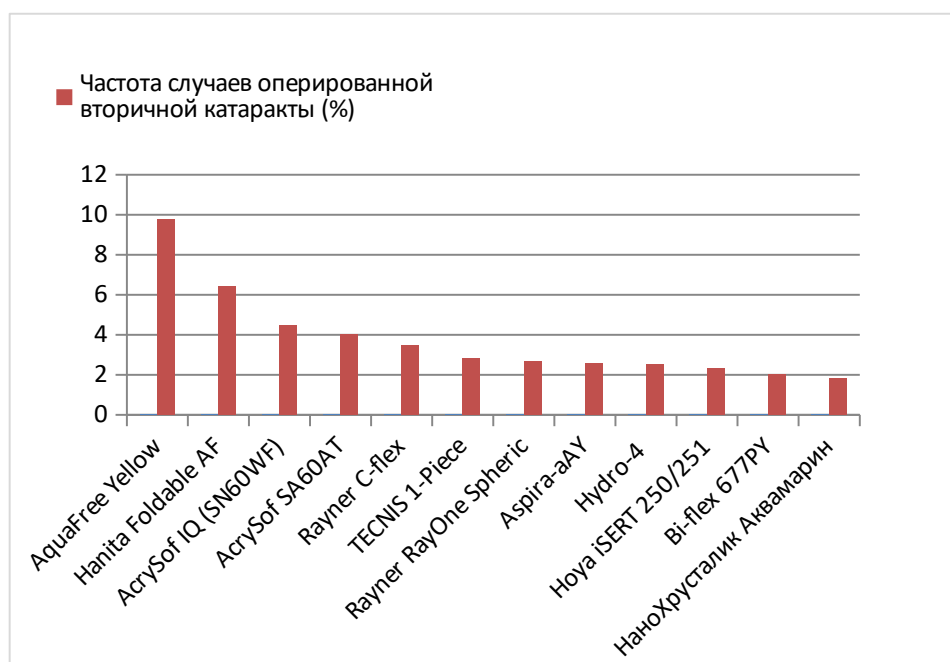
Рис. 1. Послеоперационная некорректированная острота при имплантации различных моделей ИОЛ.



## Частота развития вторичной катаракты

Нередким явлением в афакичных глазах является развитие вторичной катаракты. Было доказано, что важную роль в предотвращении разрастания на задней поверхности хрусталиковой капсулы эпителиальных клеток играет физический барьер – квадратный край по периметру линзы [7,8]. Поэтому на данный момент большинство производителей стали использовать такую конструкцию в строении ИОЛ. Разные производители указывают разную технологию обработки заднего края оптической части линзы, однако процент развития вторичной катаракты при имплантации разных моделей ИОЛ в ОФ МНТК МГ находится приблизительно на одинаковом уровне. Лишь линзы Hanita Foldable AF, Rayner C-flex и AcrySof IQ не оправдали свои ожидания, и частота развития вторичной катаракты значительно превысила остальные случаи. ИОЛ AquaFree Yellow и AcrySof SA60AT не имеют никаких особенностей дизайна, предотвращающих миграцию эпителиоцитов по капсуле хрусталика, что проявляется на практике бóльшим количеством случаев развития вторичной катаракты (рис. 2).

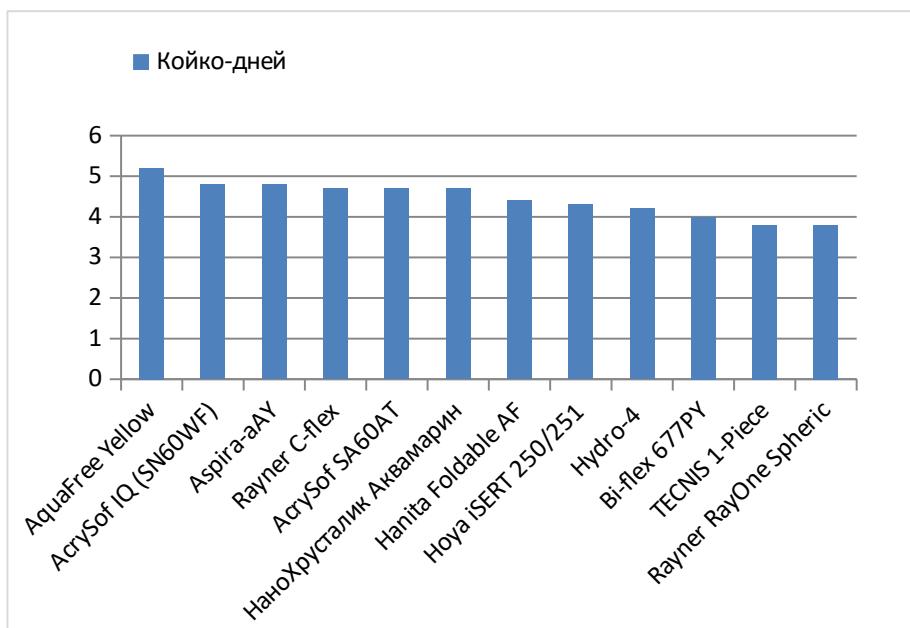
Рис. 2. Частота случаев оперированной вторичной катаракты при имплантации различных моделей ИОЛ.



## Среднее количество койко-дней

Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре при хирургическом лечении катаракты составило 4,5 к/дня. При этом выбор модели ИОЛ не влиял на количество проведенных койко-дней (рис. 3).

Рис. 3. Среднее значение количества койко-дней, затраченных на лечение, при имплантации различных моделей ИОЛ.



## Экономические затраты

Оценка прямых материальных затрат включает расчет стоимости составных частей: стоимость работы медицинского персонала, расходных материалов и инструментов, амортизационных расходов на основные средства (оборудование), стоимости медикаментозного сопровождения операции и долечивания.

По технологии имплантации, а также по требуемому анестезиологическому пособию сравниваемые модели ИОЛ не имеют существенных различий, также не было выявлено значимых различий в длительности госпитализации при имплантации той или иной линзы. Поэтому, учитывая, что они не влияют на стоимость работы медицинского персонала, медикаментозного сопровождения, амортизационных расходов на оборудование, стоит сравнить лишь стоимость расходных материалов.

Оценка стоимости расходных материалов проходила исходя из закупочной стоимости ИОЛ. Коммерческая стоимость при покупке разных моделей ИОЛ бралась фактическая из открытых торгов Оренбургского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза», проведенных в 2016-2017 гг. Цена линз в зависимости от модели варьировала от 1600 рублей до 9500.



## Выводы

При сравнении характеристик разных моделей ИОЛ, а также результатов их имплантации не было выделено какой-то конкретной линзы, которая имела бы неоспоримые преимущества. Все искусственные хрусталики имеют свои преимущества и недостатки.

Ввиду отсутствия существенных различий в медицинской эффективности при имплантации разных моделей хрусталиков ведущим ориентиром выбора может быть фактор экономической целесообразности.

## Литература

1. Воронович Т.Ф., Сивашко А.С., Кардаш О.Н. Выбор интраокулярной линзы для имплантации при фактоэмульсификации катаракты. 2018. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.10gkb.by/informatsiya/stati/vybor-intraokulyarnoj-linzy-dlya-implantatsii-pri-faktoemulsifikatsii-katarakty> (дата обращения 06.08.2021).
2. Гамидов А.А., Сипливый В.И., Федорук Н.А., Асламазова А.Э., Гамидов Р.А. Помутнения интраокулярных линз: рабочая классификация с обзором проблемы. *Офтальмология. Восточная Европа* 2018; 8(4): 575-585.
3. Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Глазко Н.Г. Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2020; 20(3): 142-147.
4. Першин К.Б. Хирургическая коррекция пресбиопии-современные возможности. *Российский медицинский журнал* 2016; 22(3): 146-152.
5. Рикс И.А., Астахов С.Ю., Иванькова Е.М. и др. Случаи помутнения интраокулярных линз в артефактичных глазах: анализ результатов микроструктурных исследований. *Офтальмологические ведомости* 2020; 13(3): 21-28.
6. Слепота и нарушения зрения. *Информационная бюллетень ВОЗ*. 2021. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (дата обращения 06.08.2021).
7. Сороколетов Г.В., Зуев В.К., Туманян Э.Р. и др. Динамика частоты развития вторичной катаракты в артефактичных глазах с современными моделями заднекамерных ИОЛ. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2014; 14(2): 23-26.
8. Терещенко Ю.А., Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Белоноженко Я.В. Исследование особенностей развития помутнений задней капсулы хрусталика после фактоэмульсификации возрастной катаракты при имплантации ИОЛ из различных материалов. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии* 2012. Москва, 2012. С. 152.
9. Шпак А. А., Малюгин Б. Э., Фадеева Т. В. Влияние желтого светофильтра в оптике интраокулярных линз на состояние макулярной зоны после фактоэмульсификации катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(4): 48-51.
10. Davison J.A., Patel A.S., Cunha J.P., Schwiegerling J., Muftuoglu O. Recent studies provide an updated clinical perspective on blue light-filtering IOLs. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 249(7): 957-968.

11. Ichhpujani P., Bhartiya S., Sharma A. Premium IOLs in glaucoma. *Journal of current glaucoma practice* 2013; 7(2): 54.
12. Kim S.W., Ahn H., Kim E.K., Kim T-I. Comparison of higher order aberrations in eyes with aspherical or spherical intraocular lenses. *Eye* 2008; 22(12): 1493-1498.
13. Pandey S.K., Apple D.J., Werner L., Maloof A.J., Milverton E.J. Posterior capsule opacification: a review of the aetiopathogenesis, experimental and clinical studies and factors for prevention. *Indian journal of ophthalmology* 2004; 52(2): 99-112.

## Comparative Analysis of Clinical and Economic Efficiency of Various IOL Models Implantation

**Chuprov A. D.**

*Professor, Doctor of Medicine, Director*

**Startseva M. I.**

*ophthalmologist*

*Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Startseva M.I., e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

A great number of intraocular lenses of various models and manufacturers is present on the ophthalmic market. The difficulty lies in choosing a specific lens model for each eye. In this work, we compare the characteristics of some monofocal IOLs most often implanted in Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution over the past 5 years, as well as the results of their implantation and the economic component. There were no significant differences in the medical efficiency of implantation of different models of lenses, and therefore the leading guideline for choosing an IOL may be the factor of economic efficiency.

**Keywords:** monofocal intraocular lenses, choice of IOL model, cost-effectiveness

### References

1. Voronovich T.F., Sivashko A.S., Kardash O.N. Vybora intraokulyarnoy linzy dlya implantatsii pri fakoemul'sifikatsii katarakty [The choice of intraocular lens for implantation in cataract phacoemulsification]. 2018. Available at: <https://www.10gkb.by/informatsiya/stati/vybor-intraokulyarnoj-linzy-dlya-implantatsii-pri-fakoemulsifikatsii-katarakty> Accessed: 06.08.2021. (In Russ.)
2. Gamidov A.A., Siplivyy V.I., Fedoruk N.A., Aslamazova A.E., Gamidov R.A. Pomutneniya intraokulyarnykh linz: rabochaya klassifikatsiya s obzorom problem [Intraocular lens opacities: a working classification with an overview of the problem]. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa [Ophthalmology. Eastern Europe]* 2018; 8(4): 575-585. (In Russ.)
3. Egorov A.E., Movsisyan A.B., Glazko N.G. Sovremennaya khirurgiya katarakty. Nyuansy i resheniya [Modern cataract surgery. Nuances and solutions]. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya [Russian Journal of Clinical Ophthalmology]* 2020; 20(3): 142-147. (In Russ.)

4. Pershin K.B. Khirurgicheskaya korrektsiya presbiopii - sovremennye vozmozhnosti [Surgical correction of presbyopia - modern possibilities]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal]* 2016; 22(3): 146-152. (In Russ.)
5. Riks I.A., Astakhov S.Yu., Ivan'kova E.M. et al. Sluchai pomutneniya intraokulyarnykh linz v artifakichnykh glazakh: analiz rezul'tatov mikrostrukturnykh issledovaniy [Cases of clouding of intraocular lenses in pseudophakic eyes: analysis of the results of microstructural studies]. *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmology journal]* 2020; 13(3): 21-28. (In Russ.)
6. Slepota i narusheniya zreniya [Blindness and visual impairment]. Informatsionnaya byulleten' VOZ [WHO fact sheet] 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> Accessed: 06.08.2021. (In Russ.)
7. Sorokoletov G.V., Zuev V.K., Tumanyan E.R. et al. Dinamika chastoty razvitiya vtorichnoy katarakty v artifakichnykh glazakh s sovremennymi modelyami zadnekamernykh IOL [Dynamics of the incidence of secondary cataract development in pseudophakic eyes with modern models of posterior chamber IOLs]. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya [Cataract and refractive surgery]* 2014; 14(2): 23-26. (In Russ.)
8. Tereshchenko Yu.A., Egorov V.V., Sorokin E.L., Belonozhenko Ya.V. Issledovanie osobennostey razvitiya pomutneniy zadney kapsuly khrustalika posle fakoemul'sifikatsii vozrastnoy katarakty pri implantatsii IOL iz razlichnykh materialov [Investigation of the peculiarities of the development of opacities of the posterior capsule of the lens after phacoemulsification of age-related cataracts during IOL implantation from various materials]. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii 2012: Sb. nauch. tr. [Modern technologies of cataract and refractive surgery 2012: Collected papers]*. Moscow, 2012. P. 152. (In Russ.)
9. Shpak A.A., Malyugin B.E., Fadeeva T.V. Vliyaniye zheltogo svetofil'tra v optike intraokulyarnykh linz na sostoyaniye makulyarnoy zony posle fakoemul'sifikatsii katarakty u patsientov s vozrastnoy makulyarnoy degeneratsiey [The effect of a yellow filter in the optics of intraocular lenses on the state of the macular zone after phacoemulsification of cataract in patients with age-related macular degeneration]. *Vestnik oftal'mologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2012; 128(4): 48-51. (In Russ.)
10. Davison J.A., Patel A.S., Cunha J.P., Schwiegerling J., Muftuoglu O. Recent studies provide an updated clinical perspective on blue light-filtering IOLs. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 249(7): 957-968.
11. Ichhpujani P., Bhartiya S., Sharma A. Premium IOLs in glaucoma. *Journal of current glaucoma practice* 2013; 7(2): 54.
12. Kim S.W., Ahn H., Kim E.K., Kim T-i. Comparison of higher order aberrations in eyes with aspherical or spherical intraocular lenses. *Eye* 2008; 22(12): 1493-1498.
13. Pandey S.K., Apple D.J., Werner L., Maloof A.J., Milverton E.J. Posterior capsule opacification: a review of the aetiopathogenesis, experimental and clinical studies and factors for prevention. *Indian journal of ophthalmology* 2004; 52(2): 99-112.

# Перспективы мониторинга внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии

Филиппова О. М.<sup>1</sup>

к.м.н., научный сотрудник, отдел глаукомы

Бессмертный А. М.<sup>1</sup>

д.м.н., старший научный сотрудник, отдел глаукомы

Кузин М. Н.<sup>2</sup>

инженер по сертификации

Петров С. Ю.<sup>1</sup>

д.м.н., начальник, отдел глаукомы

1 – ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

2 – Научно-технический центр АО «Елатомский приборный завод», г. Рязань, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Филиппова Ольга Маратовна; e-mail: changa2@mail.ru

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Цель** работы — оценка безопасности и удобства самостоятельного применения пользователями тонометра внутриглазного давления ТВГД-02 в домашней практике без привлечения медицинских работников. **Материал и методы.** 42 человека сформировали 30 пар: пользователь-пациент и пользователь-ассистент. В 18 случаях (9 пар) каждый человек из пары находился в роли и пациента, и ассистента. Участники самостоятельно обучались в домашних условиях методике транспальпебрального измерения внутриглазного давления (ВГД), проводили тестирование на контрольном устройстве прибора и измерение ВГД пользователю-пациенту. В анкете пользователи отмечали удобство и безопасность применения тонометра по балльной системе. **Результаты.** Среди пользователей-ассистентов были представлены лица (средний возраст 59,68±17,2 [22; 83] года) с различным образовательным уровнем. Из пользователей-пациентов (60,64±17,1 [22; 82] года) в 82,14% в исследовании принимали участие лица с глазной патологией, в 35,7% случаев у пациентов имелась глаукома с сопутствующей офтальмопатологией. В 100% случаев участники смогли самостоятельно разобраться в том, как правильно подготовить тонометр к работе и выполнить измерение ВГД. Точность и воспроизводимость результатов измерения значительно повышались с усовершенствованием навыков работы с тонометром: в 1-й день разброс данных в серии измерений составлял для контрольного устройства 2,07±1,7 [7; 0], а для офтальмотонуса пользователя-пациента 2,89±1,91 [8; 0] мм рт. ст., а на 5-й день точность измерений значительно возросла и этот показатель уменьшился до 1,21±0,72 [2; 0] и 0,85±0,69 [2; 0] мм рт. ст. соответственно. Пользователи оценили легкость выполнения различных этапов применения прибора от 4,21±0,67 до 5,0±0,0 баллов. **Заключение.** Транспальпебральная тонометрия с помощью тонометра ТВГД-02 дает возможность адекватной оценки ВГД у пациентов при ассистированной тонометрии в домашней практике. Самостоятельное изучение информации о принципах работы прибора и методике его применения делает возможным приобретение навыков использования тонометра без участия медицинского персонала.

**Ключевые слова:** транспальпебральная тонометрия, внутриглазное давление, глаукома, самостоятельный контроль

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-10-24

**Для цитирования:** Филиппова О. М., Бессмертный А. М., Кузин М. Н., Петров С. Ю. Перспективы мониторинга внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии. *Медицина* 2022; 10(2): 10-24.

## Актуальность

Контроль внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме является важнейшим условием адекватного медицинского сопровождения этого заболевания. Именно ВГД является единственным управляемым параметром медикаментозная, лазерная либо хирургическая коррекция которого позволяет добиться стабилизации глаукомного процесса и сохранения зрительных функций пациента [1-5].

Особенности течения глаукомы, приводящей к значительной доле инвалидизации среди страдающих этим заболеванием людей, определяют актуальность контроля ВГД автономно от медицинского персонала. При многообразии приборов, с помощью которых можно выполнять измерение офтальмотонуса без обязательного визита пациента в учреждение здравоохранения, в многочисленных исследованиях обсуждается их прецизионность и допустимость использования для персонализированного контроля при различных заболеваниях [6-12]. Оптимальным вариантом при глаукоме, безусловно, может быть возможность измерения ВГД в домашних условиях с той частотой, которой требует индивидуальное течение заболевания,

Усилиями отечественных ученых и офтальмологов, инженеров в последние годы предприняты шаги по решению проблемы самостоятельного контроля ВГД пациентом или при помощи помощника-ассистента. Результатом таких усилий стало появление тонометра ТВГД-02 (АО «Елатомский приборный завод»), в конструкции которого объединены функциональная эффективность, практичность и безопасность применения.

Транспальпебральный тонометр ТВГД-02 -- компактный прибор, предназначенный для измерения ВГД, отличительной особенностью которого является отсутствие контакта с роговицей пациента. Основным физическим принципом, заложенным в основу действия данного прибора, стала регистрация периода свободных затухающих электромагнитных колебаний (с частотой около 150 Гц и амплитудой в сотые доли миллиметра) упругой системы, созданной при контакте штока прибора и глазного яблока. Вибрационное воздействие на веко пациента осуществляется в течение несколько секунд и ощущается им только тактильно. Период колебаний измеряется тонометром и с помощью физико-математических расчетов параметры статического и динамического воздействия прибора используются для расчета ВГД, показатель которого отображается на дисплее тонометра [13].

При разработке прибора его конструктивные параметры, измерительная прецизионность, физико-математические модели были определены в ряде исследовательских работ, а затем апробированы в клинической практике, доказавшей эффективность и безопасность прибора [13,14]. Актуальность возможности измерения ВГД у пациентов с глаукомой без участия медперсонала в домашних условиях определила следующий вектор практического применения тонометра – его адаптацию для пациента и его окружения. Для этого была проведена большая работа по оптимизации технических параметров,

дизайна, информативности выводимых на дисплей параметров, а затем подготовке инструкций к прибору и описанию методики измерения, рассчитанных на обучение лиц, не имеющих отношения к медицинской деятельности

## Цель исследования

Цель настоящей работы – оценка безопасности и удобства самостоятельного применения пользователями тонометра внутриглазного давления ТВГД-02 в домашних условиях.

## Материал и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» было проведено клиническое контролируемое нерандомизированное исследование.

В ходе исследования проведена оценка возможности пользования тонометром ТВГД-02 для мониторинга ВГД в домашней практике без привлечения медицинских работников. В исследовании приняли участие 42 человека, сформировавших 30 пар, в которых взаимодействовали пользователь-пациент и пользователь-ассистент. В терминологии данного исследования «пользователь-пациент» -- человек, которому проводилось измерение офтальмотонуса транспальпебральным тонометром ТВГД-02; «пользователь-ассистент» -- лицо из ближайшего окружения пользователя-пациента, не имеющее медицинской подготовки, выполнявшее измерение ВГД с помощью тонометра по методике, указанной в инструкции по применению прибора. В подавляющем большинстве случаев пары составляли родственники, проживавшие совместно. При этом к самостоятельному изучению инструкции привлекались оба пользователя, и в 18 случаях (9 пар) каждый человек из пары попеременно находился в роли и пациента, и ассистента, что позволило в дальнейшем сформировать полноценное заключение о перспективах использования прибора для ассистированной тонометрии с «обеих точек зрения».

Для включения пользователей в исследование были разработаны определенные критерии, одним из которых было отсутствие медицинской подготовки.

Продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составила 7 календарных дней.

Дизайном клинического исследования предусматривалось самостоятельное обучение субъектов, выступающих в роли потенциальных пользователей-ассистентов тонометра ТВГД-02, принципам устройства и работы тонометра по руководству, прилагающемуся к прибору. Затем ежедневно в течение пяти дней требовалось проводить проверку работы тонометра на контрольном устройстве и измерение ВГД пользователю-пациенту с

фиксацией результатов измерений в трех попытках в индивидуальной регистрационной карте. По завершении серии измерений в специальной анкете-опроснике пользователи отмечали удобство и безопасность применения тонометра ТВГД-02 по 5-балльной системе и вносили свои замечания и рекомендации.

На заключительном этапе в условиях учреждения здравоохранения пара пользователей продемонстрировала полученные навыки в присутствии исследователя, который фиксировал свои замечания по ходу выполнения измерений и также проводил контрольное измерение офтальмотонуса тонометром ТВГД-02 с целью сравнительной оценки точности полученных результатов.

Таким образом, при проведении исследования планировалось провести проверку навыков по использованию тонометра ТВГД-02, полученных субъектами исследования в результате самостоятельного обучения, и выявить путем наблюдения ошибки, допускаемые субъектами исследования при самостоятельном использовании тонометра.

Кроме того, задачей исследования была оценка удобства и безопасности ассистированного использования субъектами тонометра ТВГД-02, а также влияния допущенных пользователями ошибок на увеличение риска возникновения неблагоприятных событий.

## Результаты

### Общие сведения о субъектах исследования

В исследовании приняли участие 42 человека, сформировавших 30 пар, в которых взаимодействовали пользователь-пациент и пользователь-ассистент. В 18 случаях (9 пар, 18 человек) каждый человек из пары попеременно находился в роли и пациента, и ассистента. Таким образом, в исследование были включены 30 пользователей, выступавших в роли пациентов, и 30 пользователей-ассистентов, соответствовавших критериям включения и не имевших критериев исключения. Из них 2 пользователя были вынуждены выйти из исследования по собственному желанию в связи с невозможностью его продолжить (внеплановые командировки). Окончательный анализ полученных результатов проведен по данным 28 пользователей-пациентов и 28 пользователей-ассистентов (табл. 1).

Данные подвергнуты статистической обработке и представлены в формате «среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение» ( $M \pm \sigma$ ), указаны максимальное и минимальное значения в серии данных [max; min].

Таблица 1. Общие сведения о пациентах

Данные	Пользователь-пациент	Пользователь-ассистент
Возраст участника	60,64±17,1 От 22 до 82 лет	59,68±17,2 От 22 до 83 лет
Пол		
М	10 (35,7%)	14 (50%)
Ж	18 (64,3%)	14 (50%)
Диагноз		
Основной	здоров – 5 (17,86%) катаракта – 5 (17,86%) глаукома – 10 (35,7%) артифакция – 2 (7,14%) пресбиопия – 2 (7,14%) миопия – 4 (14,28%)	-
Сопутствующий	артифакция - 4 (14,28%) катаракта - 7 (25,0%) пресбиопия - 3 (10,71%) миопия – 2 (7,14%) не выявлено – 12 (42,86%)	-
Уровень образования (начальное, среднее, среднее специальное, высшее)	-	высшее (гуманит.) – 9 (32,14%) высше (технич.) -- 5 (17,86%) высшее (незак.) -- 2 (7,14%) среднее спец. (гуманит.) -- 5 (17,86%) среднее спец. (технич.) -- 5 (17,86%)

Среди пользователей-ассистентов в исследовании представлены лица широкого возрастного диапазона (от 22 до 83 лет) и с различным образовательным уровнем. Среди пользователей-пациентов (в возрасте от 22 до 82 лет) в 82,14% в исследовании принимали участие лица с глазной патологией, в 35,7% случаев у пациентов имелась глаукома с сопутствующей патологией.

Результаты выполнения заданий по использованию тонометра ТВГД-02 фиксировались в индивидуальной регистрационной карте. В целом существенных ошибок, следствием которых могло бы стать возникновение нежелательных явлений или значительное искажение результатов измерений, не выявлено. Пользователи-ассистенты строго придерживались предложенного алгоритма работы с прибором, описанного в инструкции к тонометру, и отмечали доступность методики измерения. Однако некоторые отмечали, что в первые дни у них возникали незначительные физические и психологические трудности, связанные с освоением методики («трудно фиксировать руку», «страшно ставить тонометр на глаз»), при приобретении навыка в последующие дни эти трудности были преодолены.



## Результаты самостоятельной работы пользователей с тонометром ТВГД-02 в домашней практике

### *Проверка работы тонометра на контрольном устройстве*

В домашних условиях после самостоятельного ознакомления с инструкцией к тонометру ТВГД-02 пользователям-ассистентам предлагалось в течение пяти дней проводить измерение (тестирование) прибора на контрольном устройстве, ежедневно предлагалось 3 попытки. Результаты этого этапа фиксировались на листе самоконтроля в индивидуальной регистрационной карте участника.

В Таблице 2 представлены средние значения разброса полученных данных в трех попытках ( $\Delta P$ ), то есть разница между максимальными и минимальными значениями в серии измерений ( $P_{\max} - P_{\min}$ ), в течение 5 дней, а также максимальные и минимальные значения флуктуаций.

*Таблица 2. Результаты проверки работы тонометра ТВГД-02 на контрольном устройстве*

Флуктуации результатов измерений по трем попыткам, $\Delta P$ ср., мм рт.ст.				
День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
<b>Результаты проверки работы тонометра ТВГД-02 на контрольном устройстве</b>				
2,07±1,7 [7; 0]	1,4±0,81 [4; 0]	1,3±1,04 [4; 0]	0,82±0,6 [2; 0]	0,85±0,69 [2; 0]

Обращает на себя внимание уменьшение максимальных значений разброса полученных данных с течением времени, что может быть объяснено совершенствованием навыков проведения методики и уменьшением технических ошибок при обращении с тонометром.

### *Результаты самостоятельного измерения ВГД пользователем-ассистентом у пользователя-пациента*

В Таблице 3 данные, отражающие разброс показателей ВГД пациента в трех попытках ( $\Delta P$ ), представлены аналогично Таблице 2. Прослеживается уменьшение с течением времени средних значений показателей и среднеквадратичного отклонения, а также снижение максимальной величины флуктуаций, что свидетельствует о выработке устойчивых пользовательских навыков и успешном овладении методикой измерения ВГД с помощью тонометра ТВГД-02.

*Таблица 3. Результаты измерений тонометром ТВГД-02 офтальмотонуса пациента*

Флуктуации результатов измерений по трем попыткам, $\Delta P$ , мм рт.ст.				
День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
2,89±1,91 [8; 0]	1,79±1,72 [4; 0]	1,46±1,02 [3; 0]	1,39±1,32 [3; 0]	1,21±0,72 [2; 0]

Очевидно, что разброс данных, полученных в 1-й день измерений, значительно уменьшается к 5-му дню как при проведении измерений на контрольном устройстве, так и при ассистированной тонометрии у лиц, выступавших в роли пользователя-пациента. Если в 1-й день разброс данных в серии измерений составлял для контрольного устройства  $2,07 \pm 1,7$  [7; 0] мм рт. ст., а для ВГД пользователя-пациента  $2,89 \pm 1,91$  [8; 0], то на 5-й день точность измерений значительно возросла и этот показатель уменьшился до  $1,21 \pm 0,72$  [2; 0] и  $0,85 \pm 0,69$  [2; 0] мм рт. ст. соответственно.

В подавляющем большинстве больные глаукомой -- это люди старшей возрастной группы. Использование тонометра в домашней практике предполагает участие в контроле ВГД лиц, проживающих совместно с пациентом, нередко -- мужей и жен, входящих в ту же возрастную категорию. В проведенном исследовании в 17 (60,7%) случаях возраст пользователей-ассистентов превышал 60 лет, максимальный возраст участника составил 83 года, при этом все обучающиеся успешно справились с задачами исследования, включая формирование новых компетенций. Повышение воспроизводимости показателей в серии измерений с течением времени свидетельствует о доступности восприятия информации при самостоятельном изучении инструкции к прибору и быстром формировании устойчивых навыков работы с тонометром.

## Результаты анкетирования пользователей тонометра ТВГД-02

Наибольший интерес в проведенном исследовании, безусловно, представляет субъективная оценка пользователями безопасности, удобства и эффективности использования тонометра ТВГД-02 при самостоятельном применении в домашних условиях.

После завершения серии измерений в течение 5 дней, включавшей ежедневное тестирование прибора на контрольном устройстве и измерение офтальмотонуса пользователю-пациенту, участникам была предложена балльная оценка рассматриваемых позиций, при этом низший балл свидетельствовал о сложности выполнения какого-либо действия, а высший (5 баллов) -- о легкости и удобстве манипуляции. Также была предоставлена возможность внесения замечаний, рекомендаций по улучшению прибора с точки зрения пользователя.

### ***Подготовка тонометра к работе и проверка на контрольном устройстве***

Различные манипуляции с подготовкой тонометра к работе и непосредственное проведение измерений ВГД были оценены пользователями от  $4,36 \pm 0,81$  до  $5,0 \pm 0,0$  баллов (табл. 4). Самую низкую оценку получили манипуляции с колпачком прибора -- в 43% случаев пользователи отмечали, что процесс снятия колпачка неудобен, затруднителен из-за наличия у него формы усеченного конуса, скользящего пластмассового материала и отсутствия упоров для фиксации пальцев. При этом подавляющее большинство пациентов, нуждающихся в регулярном измерении ВГД --

пациенты с глаукомой, которая развивается у пожилых людей. При наличии сопутствующих заболеваний суставов рук и возрастной мышечной слабости многие из таких потенциальных пользователей могут испытывать сложности с эксплуатацией тонометра.

*Таблица 4. Подготовка тонометра ТВГД-02 к работе и его проверка на контрольном устройстве*

№	Действие	Оценка сложности по 5-балльной шкале
1	Извлечение тонометра из футляра	5,0±0
2	Проверка корпуса и штока тонометра на наличие механических повреждений	4,93±0,26
3	Установка элементов питания	4,89±0,3
4	Расположение тонометра штоком вверх и снятие защитного колпачка	4,36±0,81
5	Включение тонометра	5,0±0
6	Оценка готовности тонометра к работе по звуковому и визуальному сигналам	4,93±0,26
7	Установка режима измерения и, при необходимости, его изменение	4,86±0,35
8	Проверка работоспособности тонометра на контрольном устройстве	4,89±0,3
9	Дезинфекция тонометра	4,43±0,73

Необходимо отметить, что по результатам предыдущих исследований разработчики прибора неоднократно усовершенствовали его модели, опираясь на «обратную связь» -- рекомендации офтальмологов. Вероятно, этот конструктивный недостаток будет устранен в дальнейшем.

### **Оценка процедуры измерения ВГД пользователя-пациента**

*Таблица 5. Процедура измерения ВГД*

№	Действие	Оценка сложности по 5-балльной шкале
1	Контроль и оценка правильности положения тела человека, которому проводится измерение	4,61±0,49
2	Расположение тонометра в руке	4,61±0,48
3	Принятие правильного положения, необходимого для проведения измерения	4,57±0,49
4	Фиксация взгляда человека, которому проводится измерение, с помощью тест-объекта	4,46±0,69
5	Расправление и удержание верхнего века человека, которому проводится измерение	4,5±0,63
6	Установка штока прибора на верхнее веко человека, которому проводится измерение	4,21±0,67
7	Плавное опускание корпуса тонометра и удержание его в опущенном положении с последующим поднятием	4,43±0,3
8	Снятие показателей внутриглазного давления с дисплея тонометра	4,96±0,19
9	Выключение тонометра	5,0±0
10	Одевание защитного колпачка и укладка тонометра в футляр	4,93±0,26

После завершения этапа измерения ВГД балльная оценка пользователей колебалась от  $4,21 \pm 0,67$  до  $5,0 \pm 0,0$ . На первый план вышли комментарии, отражающие в большей степени субъективные ощущения пользователя-пациента от контакта со штоком прибора и его вибрации -- 5 (17,86%). В большинстве случаев эти участники фиксировали небольшой дискомфорт от вибрации в первые измерения, однако в дальнейшем некоторые отмечали их даже как «приятные». В 5 (17,86%) случаях пациенты испытывали затруднения при попытке измерить давление в положении сидя, надо отметить, что к финалу исследования оптимальным во всех случаях было признано измерение в положении лежа (табл. 5).

## Оценка простоты и удобства использования тонометра ТВГД-02

На заключительном этапе анкетирования проводилась балльная оценка простоты и удобства использования тонометра ТВГД-02. Вопросы, предложенные пользователям, представлены в Таблице 6. При этом всего 3 (10,71%) человека отметили, что не разобрались в устройстве тонометра, но в 100% случаев участники смогли самостоятельно разобраться в том, как правильно подготовить тонометр к работе и выполнить измерение ВГД. Позитивными представляются результаты анкетирования, по которым в 92,86% случаев участники исследования рекомендовали бы своим знакомым тонометр ТВГД-02 для измерения ВГД в домашних условиях. Это свидетельствует о высокой удовлетворенности пользователей предложенной им самостоятельной практикой и готовности осваивать новые компетенции в стремлении к осознанному контролю собственного здоровья.

Таблица 6. АНКЕТА. Простота и удобство использования тонометра ТВГД-02

Вопрос	Ответ
1. Прочитав руководство по эксплуатации, Вы поняли, как устроен тонометр ТВГД-02?	25 (89,29%) ДА / НЕТ 3 (10,71%)
2. Прочитав руководство по эксплуатации, Вы поняли, как правильно подготовить тонометр ТВГД-02 к работе?	28 (100%) ДА / НЕТ
3. Прочитав руководство по эксплуатации, Вы поняли, как измерить внутриглазное давление другому человеку с помощью тонометра ТВГД-02?	28 (100%) ДА / НЕТ
4. Оцените простоту и доступность (понятность) информации, изложенной в руководстве по эксплуатации тонометра ТВГД-02 по 5- балльной шкале, где 1- совершенно непонятно, 5 – очень просто и понятно	$4,25 \pm 0,80$
5. Оцените простоту и удобство работы с тонометром ТВГД-02 по 5-балльной шкале, где 1- очень неудобно и сложно, 5 – очень удобно и просто	$4,54 \pm 0,64$
6. Вы бы рекомендовали тонометр ТВГД-02 своим знакомым?	26 (92,86%) ДА/НЕТ 2 (7,14%)

На заключительном визите пользователь-ассистент и пользователь пациент проводили контрольное измерение ВГД с помощью тонометра ТВГД-02 под наблюдением врача-офтальмолога, для оценки алгоритма действий в соответствии с рекомендованной методологией.

На этапе подготовки тонометра и его проверки **на контрольном устройстве** внимание обращали на себя следующие позиции:

- 1) неудобства, связанные с процессом снятия защитного колпачка -- в 3 (10,71%) случаях: соскальзывание пальцев, слишком тугий захват из-за боязни не справиться с задачей, попытка зацепиться за край колпачка при снятии для лучшей фиксации;
- 2) нечеткое позиционирование тонометра при измерении на контрольном устройстве – отклонение от вертикальной оси, неплотное вхождение кольца штока в гнездо контрольного устройства.

Однако анализ полученных данных показал, что в подавляющем большинстве случаев разброс результатов в трех попытках не превышал 2 мм рт. ст., что согласуется с техническими параметрами погрешности прибора, и в среднем отклонение от эталонных значений составило  $1,30 \pm 1,20$  мм рт. ст.

Основными ошибками при измерении ВГД у **пользователя-пациента**, проведенном пользователем-ассистентом под наблюдением врача-офтальмолога, стали:

- 1) отсутствие четкой фиксации взгляда -- в 3 (10,71%) случаях – некоторое время пользователи-пациенты «искали» взглядом объект для фиксации взора в необходимом положении, не все пользовались рекомендованной фиксацией на собственной руке или пальцах;
- 2) проблемы в действиях пользователя-ассистента, связанные с удержанием века пациента в правильном положении -- в 2 (7,14%) случаях;
- 3) отклонение тонометра от вертикальной оси в ходе измерения -- в 5 (17,86%) случаях, что может приводить к искажению результатов измерения.

Анализ полученных данных показал, что в подавляющем большинстве случаев разброс результатов в трех попытках не превышал 2 мм рт. ст., что согласуется с техническими параметрами погрешности прибора, и в среднем отклонение от значений составило  $1,20 \pm 1,18$  мм рт. ст.

Следуя комментариям пациентов, участвующих в исследовании, можно отметить, что при общей удовлетворенности результатами использования тонометра и стабильностью и

повторяемостью полученных показателей, следует обозначить ряд позиций, на которые следует обратить особое внимание офтальмолога. Использование тонометра в домашней практике может быть рекомендовано пациентам с глаукомой для ежедневного контроля ВГД, при этом куратором-офтальмологом необходимо в своем присутствии организовать контрольное измерение офтальмотонуса пациента его ассистентом (сопровождающим лицом). Цель такого визита – акцентуация на правильном выполнении всех этапов работы с прибором и безошибочном позиционировании тонометра, повышающем точность полученных результатов.

## Контроль неблагоприятных событий, неблагоприятного воздействия и недостатков тонометра ТВГД-02

В соответствии с протоколом в случае возникновения в ходе исследования любого неблагоприятного события необходимо было определить степень его серьезности, вероятность связи его возникновения с воздействием тонометра ТВГД-02, возможность продолжения участия субъекта (пациента) в настоящем исследовании, а также объем и срочность корректирующих мероприятий.

Однако при проведении исследования неблагоприятных событий или воздействий не выявлено. Конструкция прибора позволяет использовать его без опасений возникновения потенциальных рисков для пользователей.

## Заключение

В ходе исследования организовано самостоятельное обучение субъектов, выступающих в роли потенциальных пользователей-ассистентов тонометра ТВГД-02, принципам его устройства и работы. Проведена проверка навыков по самостоятельному использованию тонометра ТВГД-02, полученных субъектами исследования в результате самостоятельного обучения, выявлены путем наблюдения ошибки, допускаемые участниками исследования при самостоятельном использовании тонометра. Путем анкетирования выявлены сложности, возникшие у пользователей при самостоятельной работе с прибором, проведена оценка влияния допущенных субъектами ошибок на вероятность неточности результатов измерения и намечены пути их устранения. Доказано отсутствие риска возникновения неблагоприятных событий при эксплуатации прибора.

По результатам наблюдения и анкетирования оценено удобство самостоятельного использования субъектами тонометра ТВГД-02.

Достигнута точность и повторяемость результатов измерения ВГД, проведенного участниками, путем проведения исследователем аналогичных контрольных измерений.

Ассистированное применение пользователями в домашней практике тонометра ТВГД-02 обеспечивает возможность адекватной оценки ВГД, безопасно для пациентов и позволяет проводить точное измерение ВГД при самостоятельном использовании, является простым и удобным для пользователей вне зависимости от наличия у них медицинского образования и предыдущего опыта работы с тонометром.

Самостоятельное изучение информации о принципах работы прибора и методике работы с ним делает возможным приобретение навыков использования тонометра без участия медицинского персонала. Высокая удовлетворенность участников исследования предложенной им самостоятельной практикой свидетельствует о готовности осваивать новые компетенции в стремлении к осознанному контролю собственного здоровья.

## Литература

1. Dabasia P.L., Lawrenson J.G., Murdoch I.E. Evaluation of a new rebound tonometer for selfmeasurement of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100: 1139-1143, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307674
2. Gibbons F.M., Berlin M.S., Töteberg-Harms M. Twenty-four hour intraocular pressure measurements and home tonometry. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(2): 111-115. doi: 10.1097/ICU.0000000000000460
3. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Мединформ; 2008.
4. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3(6): 4-7.
5. Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Селезнев А.В., Куроедов А.В., Ловпаче Дж.Н., Гаджиев А.М. Психология глаукомного больного. *Российский офтальмологический журнал* 2020; 13 (3): 92-96, doi: 10.21516/2072-0076-2020- 13-3-92-96
6. Кушнаревич Н.Ю., Иомдина Е.Н., Бессмертный А.М., Кузин М.Н. Оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии у пациентов в контактных линзах. *Российский офтальмологический журнал* 2020; 13(2): 23-28, doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-23-28
7. Илларионова А.Р., Пилецкий Н.Г. Исследование достоверности показаний тонометра для измерения внутриглазного давления через веко (ТГДЦ-01 «ПРА»). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2001; 2: 55-56.
8. Филиппова О.М. Транспальпебральная тонометрия: новые возможности регистрации внутриглазного давления. *Глаукома* 2004; 1: 54-56.
9. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В., Баева Н.Г., Алябьева Ж.Ю. Транспальпебральная тонометрия – перспективный метод контроля внутриглазного давления. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2016; 2: 75-78, doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-75-78
10. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Антонов А.А. Диагностические возможности транспальпебральной тонометрии индикатором ИГД-03. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(3): 17-23.
11. Greene P.R., Sergienko N.M., Wang S.K. Review: measurement techniques for intraocular pressure. *Optom Open Access* 2016; 1:3, doi:10.4172/2476-2075.1000118

12. Wisse R., Peters N., Imhof S.M., van der Lelija A. Comparison of Diaton transpalpebral tonometer with applanation tonometry in keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2018 Mar.; 9(3): 395-398, doi: 10.18240/ijo.2016.03.12
13. Дыкин В.И., Иванищев К.В., Корнев Н.П., Михеев А.А., Соломаха В.Н. Тонومتر внутриглазного давления динамического типа. *Медицинская техника* 2013; 4(280): 33-36.
14. Иомдина Е.Н., Клевцов Э.А., Иванищев К.В. и др. Экспериментальное моделирование как основа определения оптимальных параметров датчика для транспальпебральной тонометрии. *Вестник офтальмологии* 2019; 135(6): 27-32, doi: 10.17116/oftalma201913506127

## Вклад авторов в работу

О. М. Филиппова – дизайн и проведение клинических исследований, написание статьи; А. М. Бессмертный – проведение клинических исследований; М. Н. Кузин – дизайн и техническое обеспечение исследования; С. Ю. Петров -- написание статьи, редактирование.

## Prospects for Monitoring Intraocular Pressure Using Transpalpebral Tonometry

**Filippova O. M.**<sup>1</sup>

*MD, PhD, Research Associate, Glaucoma Department*

**Bessmertny A. M.**<sup>1</sup>

*Doctor of Medicine, Senior Researcher, Glaucoma Department*

**Kuzin M. N.**<sup>2</sup>

*Certification Engineer*

**Petrov S. Yu.**<sup>1</sup>

*Doctor of Medicine, Head, Glaucoma Department*

*1 – Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation*

*2 – Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise, JSC, Ryazan, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Olga M. Filippova, **e-mail:** changa2@mail.ru.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

## Abstract

**Purpose:** evaluate the safety and convenience of self-use by users of the intraocular pressure tonometer TVGD-02 in home practice without the involvement of medical professionals. **Material and methods.** 42 people formed 30 pairs: user-patient and user-assistant. In 18 cases (9 pairs), each person from the pair was in the role of both a patient and an assistant. The participants were independently trained at home in the technique of transpalpebral measurement of intraocular pressure (IOP), tested on the control circuit of the device and measured IOP to the user-patient. In the questionnaire, users assigned points, rating the convenience and safety of use of the tonometer. **Results.** Among the assistant users, individuals were represented (59.68±17.2 [22; 83] years) with different educational levels. Of the patient users (60.64±17.1 [22; 82] years), 82.14% of the study participants were persons with ocular pathology, and 35.7% of the patients had glaucoma with concomitant pathology. In 100% of cases, the participants were able to independently figure out how to properly prepare the tonometer for operation



and perform IOP measurement. The accuracy and reproducibility of the measurement results significantly increased with the improvement of the skills of working with the tonometer: on the 1st day, the dispersion in the series of control measurements was  $2.07 \pm 1.7$  [7; 0] mm Hg. article, and IOP of the user-patient of  $2.89 \pm 1.91$  [8; 0], and on the 5th day, the measurement accuracy is significantly increased, and dispersion decreased to  $1.21 \pm 0.72$  [2; 0] and  $0.85 \pm 0.69$  [2; 0] mm Hg. accordingly. Users rated the ease of performing various stages of using the device from  $4.21 \pm 0.67$  to  $5.0 \pm 0.0$  points. **Conclusion.** Transpalpebral tonometry using the TVGD-02 tonometer makes it possible to adequately assess IOP in patients with assisted tonometry in home practice. Independent study of information about the principles of operation of the device and the method of working with it makes it possible to acquire the skills of using the tonometer without the participation of medical personnel.

**Keywords:** transpalpebral tonometry, intraocular pressure, glaucoma, self-monitoring

## References

1. Dabasia P.L., Lawrenson J.G., Murdoch I.E. Evaluation of a new rebound tonometer for selfmeasurement of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100: 1139-1143, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307674
2. Gibbons F.M., Berlin M.S., Töteberg-Harms M. Twenty-four hour intraocular pressure measurements and home tonometry. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(2): 111-115. doi: 10.1097/ICU.0000000000000460
3. Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medinform; 2008. (In Russ.)
4. Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyi A.M. Osnovnye rezul'taty mul'ticentrovogo issledovaniya epidemiologicheskikh osobennostej pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy v Rossijskoj Federacii. [The main results of a multicenter study of epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation.] *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2013; 3(6): 4-7. (In Russ.)
5. Gabdrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Seleznev A.V., Kuroyedov A.V., Lovpache Dzh. N., Gadzhiev A.M. Psihologiya glaukomnogo bol'nogo. [The psychology of a glaucoma patient.] *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2020; 13(3): 92-96, doi:10.21516/2072-0076-2020-13-3-92-96. (In Russ.)
6. Kushnarevich N.Yu., Iomdina E.N., Bessmertny A.M., Kuzin M.N. Ocenka tochnosti i informativnosti izmereniya vnutriglaznogo davleniya s pomoshch'yu transpal'pebral'noj tonometrii u pacientov v kontaktnyh linzah. [Estimation of the accuracy and informativeness of measuring intraocular pressure in patients with their contact lenses on by transpalpebral scleral tonometry.] *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2020; 13(2): 23-28, doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-23-28. (In Russ.)
7. Illarionova A., Piletzky N. Issledovanie dostovernosti pokazanij tonometra dlya izmereniya vnutriglaznogo davleniya cherez veko (TGDC-01 PRA). [Research results of intraocular pressure reliability indication by transpalpebral tonometer (TGD-01 PRA).] *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya [RMJ. Clinical ophthalmology]* 2001; 2: 55-56 (In Russ.)
8. Filippova O.M. Transpal'pebral'naya tonometriya: novye vozmozhnosti registracii vnutriglaznogo davleniya. [Transpalpebral tonometry: new possibilities of intraocular pressure registration.] *Glaucoma* 2004; 1: 54-6. (In Russ.)
9. Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V., Baeva N.G., Alyabyeva Zh.Yu. Transpal'pebral'naya tonometriya – perspektivnyj metod kontrolya vnutriglaznogo davleniya. [Transpalpebral tonometry – the perspective method of the IOP control.] *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya [RMJ. Clinical ophthalmology]* 2016; 2: 75-78, doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-75-78. (In Russ.)
10. Avetisov E.S., Elichev V.P., Antonov A.A. Diagnosticheskie vozmozhnosti transpal'pebral'noj tonometrii indikatorom IGD-03. [Diagnostic capabilities of transpalpebral tonometry with IGD-03.] *Russian journal of glaucoma [Nacional'nyj zhurnal glaukoma]* 2016; 15(3): 17-23. (In Russ.)

11. Greene P.R., Sergienko N.M., Wang S.K. Review: measurement techniques for intraocular pressure. *Optom Open Access* 2016; 1:3, doi: 10.4172/2476-2075.1000118.
12. Wisse R., Peters N., Imhof S.M., van der Lelija A. Comparison of Diaton transpalpebral tonometer with applanation tonometry in keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2018 Mar.; 9(3): 395-398, doi: 10.18240/ijo.2016.03.12.
13. Dykin V.I., Ivanishchev K.V., Kornev N.P., Mikheev A.A., Solomakha V.N. Tonometr vnutriglaznogo davleniya dinamicheskogo tipa. [Intraocular pressure dynamic type tonometer.] *Meditsinskaya tekhnika [Medical technology]* 2013; 4(280): 33-36. (In Russ.)
14. Iomdina E.N., Klevtsov E.A., Ivanishchev K.V., et al. Eksperimental'noe modelirovanie kak osnova opredeleniya optimal'nykh parametrov datchika dlya transpal'pebral'noj tonometrii. [Experimental simulation for determining optimal design parameters of a transpalpebral tonometry sensor.] *Vestnik oftal'mologii [Ophthalmology Bulletin]* 2019; 135(6): 27-32, doi: 10.17116/oftalma201913506127. (In Russ.)

# Создание и валидация способа количественного определения бисопролола в новой фармакологической композиции «Бисопролозол»

**Кобелева Т. А.**

*д.фарм.н., профессор, заведующая, кафедра химии*

**Сичко А. И.**

*д.фарм.н., профессор, кафедра химии*

**Попова М. И.**

*аспирант, кафедра химии*

*ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Кобелева Татьяна Алексеевна; **e-mail:** [kobeleva@tyumsmu.ru](mailto:kobeleva@tyumsmu.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Введение.** При разработке новых фармакологически активных композиций и их внедрении в экстремальное изготовление и промышленное производство обязательным разделом является всестороннее исследование свойств лекарственного препарата с применением современных методов анализа, сочетающих высокие метрологические характеристики, экспрессность, чувствительность, точность, доступность, надежность. Разработка аналитических методик контроля качества новых лекарственных композиций является актуальной задачей современного фармацевтического анализа. **Цель исследования** – разработка и валидация способа количественного определения бисопролола в новой фармакологической композиции «Бисопролозол». **Материал и методы исследования.** Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию бисопролола fumarata, глицериновый гидрофильный гель «Тизоль», мазь «Бисопролозол», состоящую из 0,5 % селективного бета-блокатора в титансодержащем глицерогидрогеле. В ходе эксперимента применены спектрофотометр СФ-2000 отечественного производства и метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. В программе Microsoft Office Excel 2016, используя метод регрессионного анализа, выполняли статистическую обработку полученных данных (ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента»). Методика оценена по валидационным параметрам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность. **Результаты исследования.** В ходе изучения электронных спектральных кривых бисопролола определили, что анализ его рационально осуществлять при длине волны 274 нм (экспериментально определенный максимум поглощения). В процессе проведения исследования установили чувствительность определения лекарственного средства, которая равна 5,260 мкг/мл при  $A(\min) = 0,02$ . Результаты количественного анализа бисопролола в фармакологической композиции «Бисопролозол» показали, что масса селективного блокатора адренергических рецепторов (0,0409-0,0536 г) находится в допустимых пределах согласно нормативной документации для мягких лекарственных форм (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 751н от 26.10.2015 г.). **Заключение.** В рамках настоящего эксперимента выбраны оптимальные условия реализации спектрофотометрического метода анализа, на основании чего разработан, валидирован и представлен способ количественного определения бисопролола в новой фармакологической композиции «Бисопролозол» с погрешностью, не превышающей  $\pm 1,89\%$ .

**Ключевые слова:** бисопролол, гель «Тизоль», спектрофотометрия, валидация, количественное определение

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-25-33

**Для цитирования:** Кобелева Т. А., Сичко А. И., Попова М. И. Создание и валидация способа количественного определения биспролола в новой фармакологической композиции "Биспролозол". *Медицина* 2022; 10(2): 25-33.

## Введение

В последнее время бета-адреноблокаторы, известные как препараты, оказывающие гипотензивный, антиаритмический и антиангинальный эффекты, стали основной формой лечения инфантильных гемангиом – самых распространенных сосудистых опухолей детского возраста [5,6]. Учеными Уральского государственного медицинского университета были разработаны фармакологические композиции бета-блокаторов в смеси с гидрофильным коагуляционным гелем «Тизоль». Аквакомплекс глицеросольвата титана используется в качестве проводника лекарственных средств при наружном применении, что повышает активность локальной терапии вследствие увеличения глубины проникновения доставляемого фармакологически активного вещества до патологического участка [2]. Сочетанная комбинация селективного блокатора бета-1-адренорецепторов биспролола и геля «Тизоль» может быть рекомендована в качестве аппликационного лекарственного препарата в лечении гиперплазии сосудов у детей.

Для нового лекарственного средства, внедряемого в медицинскую практику, должна разрабатываться нормативная документация, включающая в себя методики по установлению качества его изготовления.

## Цель работы

**Цель работы** — разработка и валидация способа количественного определения биспролола в новой фармакологической композиции «Биспролозол».

## Материал и методы исследования

Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию биспролола fumarата (Ипка Лабораториз Лимитед, Индия, ФС-001472), гель «Тизоль» (ООО «Олимп», Россия, г. Екатеринбург, ФС-3157-06), спирт этиловый (ООО «Гиппократ», Россия, г. Самара, ФС.2.1.0036.15), кислоту хлористоводородную – стандарт-титр с  $C = 0,1$  моль/дм<sup>3</sup> (АО «НПИП «Уралхиминвест», Россия, г. Уфа, ТУ 2642-001-33813273-97), мазь «Биспролозол», представляющую собой сочетанную комбинацию 0,05 г селективного бета-блокатора и титансодержащего аквагеля до 10,0 г. В процессе эксперимента применен спектрофотометр СФ-2000 (ЗАО «ОКБ СПЕКТР», Россия, г. Санкт-Петербург) и

фармакопейный метод спектрофотометрии в УФ-области, используемый для качественного анализа биспролола фумарата [1,3]. Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили на основе метода регрессионного анализа в программе Microsoft Office Excel 2016. Валидационную оценку разработанной методики выполняли по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

При анализе биспролола в модельной лекарственной форме (0,05 г бета-блокатора в 10 мл этилового спирта) в мерную колбу объемом 25 мл ( $V(\text{общ})$ ) вносили 1,0 мл исследуемого спиртового раствора ( $V$ ) и доводили объем раствора в колбе до метки этанолом. Затем к 5 мл полученной смеси ( $V(n)$ ) приливали этиловый спирт до общего объема 10 мл ( $V_1$ ) и с помощью спектрофотометра проводили измерение оптической плотности раствора при  $\lambda = 274$  нм. По полученным значениям опытов и рассчитанному уравнению градуировочной зависимости ( $A = 0,0038 \cdot C$ ) находили содержание препарата ( $C(\text{бис})$ , мкг/мл) и рассчитывали массу биспролола в лекарственной форме:

$$m(\text{бис}) = \frac{C(\text{бис}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_1 \cdot 10}{10^6 \cdot V \cdot V(n)} \quad (1)$$

В ходе количественного определения биспролола в лекарственной композиции «Биспролозол», к точной навеске мази (около 0,5 г) приливали 2,0 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и спирт этиловый до общего объема 10 мл, смесь фильтровали, используя обеззоленный фильтр марки ФМ. К 2,0 мл фильтрата добавляли 3,0 мл этанола и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 274 нм с помощью СФ-2000. Раствором сравнения служила этанольная вытяжка из мазевой основы, приготовленная аналогично методике количественного определения биспролола в сочетанной комбинации с гелем «Тизоль». По уравнению градуировочной кривой находили концентрацию селективного бета-блокатора в пробе ( $C(\text{бис})$ , мкг/мл), а по формуле 2 вычисляли его массу в мази:

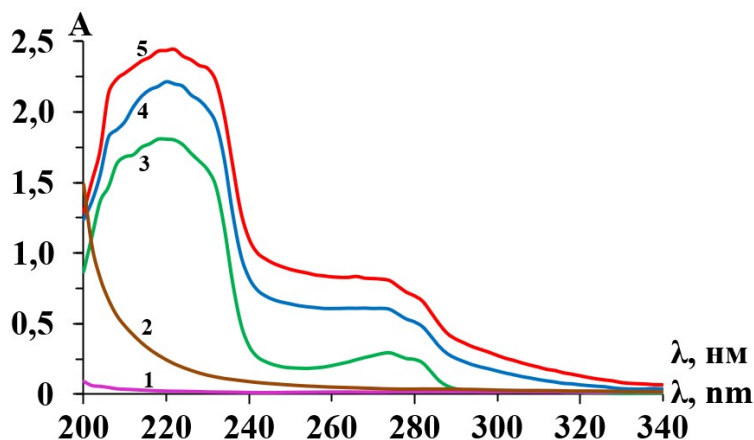
$$m(\text{бис}) = \frac{C(\text{бис}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1} \quad (2)$$

Где,  $a(\text{мази})$  – точная навеска мази, взятая для анализа, г;  $P$  – масса мягкой лекарственной формы, г;  $V_1, V_2$  – коэффициент разбавления (2 мл и 5 мл, соответственно);  $V(\text{общ})$  – объем смеси, в которой растворена навеска мази (10 мл).

## Результаты и обсуждение

Для разработки методики определения содержания биспролола в мази «Биспролозол» изучили ультрафиолетовые спектры поглощения бета-блокатора в этаноле (рис. 1, кривая 4).

Рис. 1. Спектральные кривые биспролола, геля «Тизоль» и этанола: 1 – этанольный раствор геля «Тизоль»  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 2 – этанол; 3 – этанольная вытяжка биспролола из мази  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л; 4 – этанольный раствор биспролола  $2,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л; 5 – этанольный раствор биспролола  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л и геля «Тизоль»  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л



В результате проведенных опытов установлено, что спектральная кривая биспролола в смеси с гелем «Тизоль» (рис. 1, кривая 5) имеет аналогичные значения положений экстремумов, как и в случае отсутствия мазевой основы (рис. 1, кривая 4). Кроме того, спектр поглощения этанольной вытяжки лекарственного средства из мази (рис.1, кривая 3) имеет одинаковую форму с такими же экстремальными полосами.

Для количественного анализа биспролола использовали этанольную вытяжку из мягкой лекарственной формы и дальнейшие исследования проводили при втором максимуме ( $\lambda = 274$  нм). Гель «Тизоль» и этанол практически не поглощает свет в данной области. Таким образом, мазевая основа, частично перешедшая в спиртовую среду, не оказывает значительного влияния на анализ селективного блокатора адренорецепторов.

Провели валидацию методики количественного определения биспролола по показателям специфичности, линейности, правильности и прецизионности [4]. Чувствительность анализа рассчитывали через предел обнаружения в мкг/мл с учетом градуировочного коэффициента. В таблице 1 приведены результаты расчетов.

**Специфичность.** С целью определения специфичности снимали спектры поглощения спирта этилового и раствора геля «Тизоль» в этаноле. Полученные электронные спектры «плацебо» не включали в себя пики, характерные для растворов лекарственного средства (рис. 1, кривые 1 и 2).

**Линейность.** Для оценки линейности методики ставили шесть дублирующих опытов, в ходе которых проводили измерение оптических плотностей растворов биспролола в пределах концентраций 20,0–120,0 мкг/мл. Вычисляли показатели линейной регрессии (табл. 1).

Таблица 1. Анализ линейности методики.

$x_i$ , мкг/мл	$y_i$	$x_i y_i$	$x_i^2$	$y_i^2$	<b>b</b>	<b>C, мкг/мл</b>
20	0,08	1,6	400	0,0064	0,0038	5,260
40	0,16	6,4	1600	0,0256		
60	0,23	13,8	3600	0,0529		
80	0,30	24,0	6400	0,0900		
100	0,38	38,0	10000	0,1444		
120	0,45	54,0	14400	0,2025		
420	1,6	137,8	36400	0,5218		

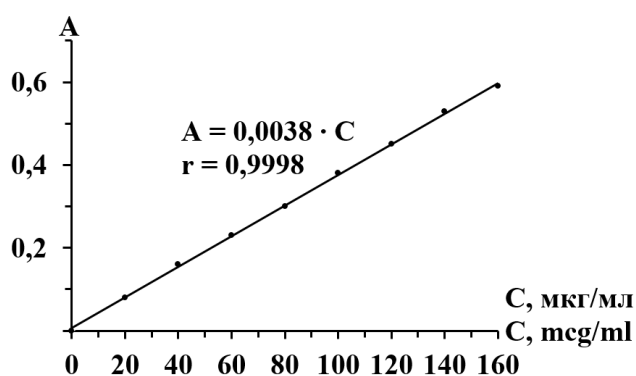
Установили, что свободный член линейного уравнения статистически незначим (табл. 2). Линейность считали оптимальной при показателях коэффициента корреляционной зависимости  $|r| \geq 0,99$ .

Таблица 2. Уравнение линейной зависимости.

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a  \leq t(P; f) S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0,0038x + 0,0086$	0,9998	$0,0086 < 0,0365$	$y = 0,0038x$

В процессе проведения эксперимента установили, что при  $A_{\min} = 0,02$  чувствительность количественного определения биспролола равна 5,260 мкг/мл, значение коэффициента корреляции соответствует требованию  $|r| \geq 0,99$ . Величина свободного члена линейной функции меньше его доверительного интервала. Экспериментально полученные данные дают основание перейти к уравнению прямой градуировочного графика, проходящей в месте пересечения осей координат.

Рис. 2. Калибровочная модель зависимости оптической плотности от концентрации раствора биспролола фумарата.



Построение графика производили на основании данных Таблицы 1. Представленная на рис. 2 прямая характеризует линейную зависимость между концентрацией биспролола и оптической плотностью. Это указывает на подчинение растворов основному закону поглощения света в области концентраций лекарственного препарата 10,0 – 160,0 мкг/мл,

что позволяет осуществлять количественное определение его в мази спектрофотометрическим методом.

*Правильность и прецизионность.* Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали в короткий промежуток времени в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории, используя эталонные смеси биспролола, по данным восьми параллельных опытов. Внутрिलाбораторную прецизионность определяли с участием двух провизоров-аналитиков в разные дни. Установили, что ошибка анализа не превышает  $\pm 1,89\%$  (табл. 3).

*Таблица 3. Результаты оценки правильности и прецизионности методики анализа биспролола методом спектрофотометрии.*

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
А	Найдено		А	Найдено		
	С, мкг/мл	$x_i(W)$ , %		С, мкг/мл	$x_i(W)$ , %	
0,389	102,37	102,37	0,374	98,42	102,50	Первый провизор-аналитик $\bar{x} = 100,27\%$ $S = 2,252, S_{\bar{x}} = 0,796$ $\Gamma_{\alpha} = 1,89, A = \pm 1,89\%$ $\Delta = 100,27 \pm 1,89\%$ Второй провизор-аналитик $\bar{x} = 100,56\%$ $S = 1,993, S_{\bar{x}} = 0,705$ $\Gamma_{\alpha} = 1,67, A = \pm 1,66\%$ $\Delta = 100,56 \pm 1,67\%$
0,373	98,16	98,16	0,389	102,37	98,86	
0,373	98,16	98,16	0,389	102,37	98,86	
0,389	102,37	102,37	0,374	98,42	98,42	
0,389	102,37	102,37	0,387	101,84	101,84	
0,373	98,16	98,16	0,372	97,89	97,89	
0,373	98,16	198,16	0,389	102,37	102,37	
0,389	102,37	102,37	0,383	100,79	100,79	

Найденные значения стандартного отклонения (прецизионность) и относительной ошибки анализа (правильность) не выходят за границу  $100 \pm 2,0\%$ .

*Аналитическая область.* Диапазон концентраций биспролола, в пределах которого доказаны приемлемые линейность, прецизионность, правильность методики имеет значения 10,0 – 160,0 мкг/мл.

В процессе исследования апробировали методику спектрофотометрического определения содержания биспролола в модельной смеси и лекарственном препарате «Биспролозол» с применением расчетного способа по уравнению градуировочного графика. В табл. 4 и 5 представлены результаты количественного анализа лекарственного средства.



Таблица 4. Данные анализа бисопролола в модельной смеси.

Оптическая плотность	С, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
		%	г	%	г
0,379	99,74	0,50	0,0499	± 20,0	0,040 - 0,060
0,371	97,66	0,49	0,0488		
0,373	98,03	0,49	0,0490		
0,374	98,29	0,49	0,0491		
0,386	101,63	0,51	0,0508		
0,394	103,63	0,52	0,0518		
0,371	97,66	0,49	0,0488		
0,366	96,21	0,48	0,0481		

Таблица 5. Данные анализа бисопролола в фармакологической композиции «Бисопролозол»».

Взято, г		Результаты опытов				Допустимые нормы	
мази	тизоля	А	С, мкг/мл	т, г	W, %	%	г
0,5020	0,5025	0,409	107,63	0,0536	0,54	± 20,0	0,040 - 0,060
0,5020	0,5025	0,356	93,68	0,0467	0,47		
0,5020	0,5025	0,352	92,63	0,0461	0,46		
0,5020	0,5025	0,400	105,26	0,0524	0,52		
0,5020	0,5023	0,377	99,21	0,0494	0,49		
0,5020	0,5023	0,312	82,11	0,0409	0,41		
0,5020	0,5023	0,371	97,63	0,0486	0,49		
0,5020	0,5023	0,319	83,95	0,0418	0,42		

По результатам проведенных опытов установлено, что содержание бисопролола в модельной смеси (табл. 4) имеет значения в диапазоне от 0,0481 г до 0,0518 г при допустимой норме отклонений 0,040 - 0,060 г (Приказ Минздрава России № 751н).

Согласно экспериментальным данным, найденная масса лекарственного средства в мази «Бисопролозол» имеет значения 0,0409 - 0,0536 г (табл. 5) и находится в пределах, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм.

## Заключение

Таким образом, в ходе настоящего эксперимента установлена чувствительность анализа бисопролола и предложена методика количественного определения его в мази «Бисопролозол» методом спектрофотометрии, являющимся альтернативой титриметрическим методам анализа, с погрешностью, не превышающей ±1,89 %. Процедурой валидации доказаны её специфичность, линейность, правильность и прецизионность. Полученные результаты удовлетворяют критериям приемлемости.

Разработанная методика спектрофотометрического анализа селективного бета-адреноблокатора в фармакологической композиции «Бисопролозол» может быть рекомендована для включения в нормативно-техническую документацию в раздел количественного определения компонентов мази, что позволит устанавливать качество её приготовления.

## Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. ФС.2.1.0071.18 Бисопролола фумарат. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. (дата обращения 15.04.2022).
2. Емельянова И.В., Махотина М.В., Емельянов А.А., Емельянов А.А., Хидирова З. А., авторы; Общество с ограниченной ответственностью «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов», патентообладатель. Способ получения аквакомплекса глицеросольвата титана – Тизоля. Российская Федерация патент RU 2720459. 30 апреля 2020.
3. Замаараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный спектрофотометрический анализ лекарственного препарата «Метрокетоконазол». *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств* 2020; 4(30): 21-27.
4. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И., Шаповалова Е.М. Разработка и валидация спектрофотометрического способа анализа пропранолола в новой мягкой лекарственной форме «Пропранозоль». *Человек и его здоровье* 2021; 24(4):83-90.
5. Леоте-Лабрезе К., Дюма де ля Рок Э., Тэб А., Тамбо Ж.-Б., авторы; Университе Виктор Сегален-Бордо, патентообладатель. Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного средства для лечения гемангиом. Российская Федерация патент RU 2471500. 10 января 2013 г.
6. Talmaciu M.M., Bodoki E., Oprean R. Global chemical reactivity parameters for several chiral beta-blockers from the Density Functional Theory viewpoint. *Clujul Medical* 2016; 89(4): 513-518.

## Creation and Validation of the Method for Quantitative Determination of Bisoprolol in the New Pharmacological Composition «Bisoprolozol»

**Kobeleva T. A.**

*Doctor of Pharmacy, Professor, Head, Chair of Chemistry*

**Sichko A. I.**

*Doctor of Pharmacy, Professor, Chair of Chemistry*

**Popova M. I.**

*Post-Graduate Student, Chair of Chemistry*

*Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation*

**Corresponding Author:** *Kobeleva Tatyana; e-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.*

**Funding.** *The study had no sponsorship.*

**Conflict of interest.** *None declared.*

## Abstract

**Introduction.** When developing new pharmacologically active compositions and introducing them into extemporaneous manufacturing and industrial production, a comprehensive study of the properties of the medicinal product applying modern methods of analysis combining high metrological characteristics, expressiveness, sensitivity, accuracy, availability, reliability is mandatory. Development of analytical methods for quality control of new drug compositions is an urgent task of modern pharmaceutical analysis. **Aim.** Development and validation of a method for quantitative determination of bisoprolol in a new pharmacological composition «Bisoprolozol». **Material and methods.** To perform the analysis, we used pharmaceutical substance bisoprolol fumarate, glycerol hydrophilic gel «Tizol», ointment «Bisoprolozol» consisting of 0,5% of selective beta-blocker in titanium-containing glycerohydrogel. During the experiment, spectrophotometer SF-2000 and the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region were used. Regression analysis of data obtained was performed in Microsoft Office Excel 2016 (OFS.1.1.0013.15 «Statistical processing of the results of chemical experiment»). The technique was evaluated according to validation parameters: specificity, linearity, correctness, and precision. **Results.** Studying the electronic spectral curves of bisoprolol we determined that its analysis is rationally performed at a wavelength of 274 nm (experimentally determined maximum absorption). In the course of the study we determined the sensitivity of the determination of the drug, which is equal to 5.260 µg/ml at  $A(\text{min}) = 0.02$ . The results of quantitative analysis of bisoprolol in the pharmacological composition «Bisoprolozol» showed that the mass of the selective blocker of adrenergic receptors (0.0409-0.0536 g) is within the acceptable limits according to the regulatory documentation for soft pharmaceutical forms (Order of the Russian Ministry of Health № 751n of 26.10.2015). **Conclusion.** In the present experiment, optimal conditions for the spectrophotometric method of analysis were selected, based on which the method of quantitative determination of bisoprolol in the new pharmacological composition «Bisoprolozol» with an error not exceeding  $\pm 1.89\%$  was developed, validated and presented.

**Keywords:** bisoprolol, gel «Tizol», spectrophotometry, validation, quantitative determination

## References

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdanie FS.2.1.0071.18. Bisoprolola fumarat [State Pharmacopoeia of Russian Federation. 14<sup>th</sup> edition FS.2.1.0071.18. Bisoprol fumarate]. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. Accessed: 15.04.2022. (In Russ.)
2. Emelyanova I.V., Makhotina M.V., Emelyanov A.A., Emelyanov A.A., Khidirova Z.A., inventors; Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu «Obshchestvo laboratornykh issledovaniy meditsinskikh preparatov», assignee. Sposob polucheniya akvakompleksa glitserosol'vata titana – Tizolya. [Method of producing aqua-complex of titanium glycerol-solvate – Tizolum]. Russian Federation patent RU 2720459. 2020 April 30. (In Russ.)
3. Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Kolichestvennyi spektrofotometricheskii analiz lekarstvennogo preparata «Metroketokonazol». [Spectrophotometric analysis of a new drug «Metroketokonazole»]. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv [Journal of pharmaceuticals quality assurance issue]* 2020; 4(30): 21-27. (In Russ.)
4. Kobeleva T.A., Sichko A.I., Popova M.I., Shapovalova E.M. Razrabotka i validatsiya spektrofotometricheskogo sposoba analiza propranolola v novoi myagkoi lekarstvennoi forme «Propranozol». [Development and validation of a spectrophotometric method for the analysis of propranolol in a new soft dosage form «Propranozol»]. *Chelovek i ego zdorov'e [Humans and their health]* 2021; 24(4): 83-90. (In Russ.)
5. Leothe-Labrese K., Dumas de la Roque E., Thaeb A., Tambo J.B., inventors; Universite Viktor Segalen-Bordo, assignee. Primenenie beta-blokatora dlya izgotovleniya lekarstvennogo sredstva dlya lecheniya gemangiom. [Use of beta blocker for preparing drug for treating hemangiomas]. Russian Federation patent RU 2471500. 2013 Jan 10 (In Russ.)
6. Talmaciu M.M., Bodoki E., Oprean R. Global chemical reactivity parameters for several chiral beta-blockers from the Density Functional Theory viewpoint. *Clujul Medical* 2016; 89(4):513-518.

# Исследование компонентного состава эфирного масла мяты азиатской методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии

**Мащенко П. С.**

*к.фарм.н., доцент, кафедра токсикологической химии, ORCID 0000-0002-2259-7659*

**Сахратов В. А.**

*аспирант, ORCID 0000-0002-4591-8099*

**Каликина И. Ю.**

*аспирант, ORCID 0000-0002-4495-0118*

**Малкова Т. Л.**

*д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой токсикологической химии, ORCID 0000-0002-5795-0803*

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Каликина Ирина Юрьевна; e-mail: kalikinaira@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Лекарственное растительное сырье всегда активно использовалось в традиционной и народной медицине. Это обусловлено широким спектром терапевтического действия лекарственных растений. Благодаря своему лечебному эффекту широкое применение на территории Республики Таджикистан нашла мята азиатская (*Mentha asiatica* Boriss). Известно, что трава мяты азиатской используется в терапии головных болей, при заболеваниях дыхательных путей и расстройствах желудочно-кишечного тракта. Для достижения необходимой степени фармакологического эффекта необходимо учитывать, что компонентный состав биологически активных веществ может изменяться на разных стадиях развития растения. Поэтому целью исследования являлось определение компонентного состава эфирного масла мяты азиатской в периоды бутонизации и цветения. **Материалы и методы:** для проведения исследования методом 1 Государственной Фармакопеи XIV издания получены образцы эфирного масла мяты азиатской в период бутонизации и цветения. Исследование химического состава эфирных масел мяты азиатской проводили методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890 A с масс-селективным детектором Agilent 5975C. По результатам исследования в эфирном масле мяты азиатской цветущей обнаружены такие компоненты, как лимонен, эвкалиптол, ментон, пулегон и изопулегон. В образцах эфирного масла мяты азиатской в стадии бутонизации – лимонен, карифиллен, карвон, транс-дигидрокарвон, бета-бурбонен. Выявлено, что все обнаруженные биологически активные соединения обладают широким спектром терапевтического действия. В связи с этим интересны детальные исследования фармакологической активности полученных эфирных масел мяты азиатской.

**Ключевые слова:** мята азиатская, эфирное масло, газожидкостная хромато-масс-спектрометрия

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-2-34-40

**Для цитирования:** Мащенко П. С., Сахратов В. А., Каликина И. Ю., Малкова Т. Л. Исследование компонентного состава эфирного масла мяты азиатской методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. *Медицина* 2022; 10(2): 34-40.

## Введение

Лекарственное растительное сырье всегда являлось одним из основных источников лекарственных средств для терапии различных заболеваний. Это обусловлено разнообразием биологически активных веществ в составе растений, и, следовательно, широким спектром проявляемых фармакологических свойств.

Одним из распространенных потенциальных лекарственных растений на территории Республики Таджикистан является мята азиатская (*Mentha asiatica* Boriss). Мята азиатская представляет собой травянистое многолетнее растение семейства Яснотковые (Labiatae). Известно, что трава мяты азиатской нашла свое применение в народной и традиционной медицине при лечении головной боли, заболеваний дыхательных путей, при расстройствах желудочно-кишечного тракта [1,2].

Терапевтические свойства лекарственного растения напрямую связаны с содержанием биологически активных веществ в составе мяты. Фитохимический состав растения может изменяться в зависимости от стадий онтогенеза растения [3,4]. Поскольку трава мяты азиатской является эфирномасличным сырьем, интересна идентификация компонентного состава эфирного масла, полученного из травы мяты азиатской, с учетом стадии развития растения.

## Цель исследования

**Целью** исследования являлось определение компонентного состава эфирного масла мяты азиатской в периоды бутонизации и цветения.

## Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования выбраны образцы эфирного масла, полученного из травы мяты азиатской в разных стадиях вегетации. Образцы травы мяты собраны в 2021 году на территории Республики Таджикистан в соответствии с общепринятыми инструкциями по заготовке лекарственного растительного сырья [5]. Сырье высушивали естественным путем, затем измельчали и просеивали в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) РФ XIV издания [5,6].

Эфирное масло мяты азиатской получали методом гидродистилляции образцов по методу 1, описанному в ГФ XIV издания [6]. При получении эфирных масел использовали аппарат Гинзберга.

Исследование компонентного состава эфирных масел проводили методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C. Для исследования образцы эфирного масла отбирали из приемника одноразовым шприцем и помещали в виалы для хроматографического анализа. Затем образцы разбавляли спиртом этиловым 95% в отношении 1:50. Объем пробы, вводимой в хроматограф, составлял 1 микролитр. В качестве газа-носителя использован гелий. Анализ проводился в режиме деления потока 1:30 при ионизации электронным ударом. Температура инжектора 250°C, начальная температура колонки 70°C, выдерживалась в течение 5 мин, затем поднималась до 310°C со скоростью 10°C в минуту и выдерживалась в течение 10 мин.

## Результаты и их обсуждение

При получении эфирного масла выявлено, что его содержание в траве мяты азиатской в цветущем состоянии больше, чем в период бутонизации. Так, содержание эфирного масла в цветущем сырье составило в среднем более 1,9%, в нецветущем – около 1%.

В ходе анализа установлено, что образцы эфирного масла травы мяты азиатской в цветущем состоянии и мяты азиатской в период бутонизации отличаются как по качественному составу, так и по соотношению присутствующих в пробах компонентов. Результаты исследования приведены в Таблице 1 с указанием времен удерживания компонентов, высоты и площади (S) пиков.

*Таблица 1. Результаты исследования эфирного масла травы мяты азиатской в стадии цветения*

№	Компонент	Время удерживания, мин	Высота пика	Доля S от общего количества, %	Доля S от max, %
1	Лимонен	2,92	24218	0,56	0,63
2	Эвкалиптол	2,96	54781	1,27	1,42
3	Ментон	3,96	244572	5,34	5,99
4	Изопулегон	4,15	103368	2,97	3,32
5	Неидентифицируемый компонент	4,49	23190	0,61	0,69
6	Пулегон	4,71	1905976	89,25	100

Согласно данным Таблицы 1, в эфирном масле мяты азиатской в цветущем состоянии идентифицировано 5 основных компонентов, которые по своей природе являются биогенетически родственными соединениями. Основной компонент эфирного масла, пулегон, составляет более 89% от общего содержания компонентов. Пулегон является распространенным компонентом эфирных масел, часто используется в качестве ароматизатора и источника для получения ментола [7]. Нередко именно пулегон

связывают с антибактериальным, противовоспалительным и антигистаминным действием лекарственных растений [8].

Интересно наличие в составе эфирного масла травы мяты монотерпеновых соединений, в частности, лимонена, эвкалиптола и ментона, поскольку данные биологически активные вещества обладают широким спектром фармакологических свойств – антисептических, противовоспалительных, спазмолитических, анальгетических, седативных, антимикробных и других [9,10]. Таким образом, эфирное масло, полученное из травы мяты азиатской в стадии цветения, может являться перспективным источником для получения новых лекарственных препаратов на растительной основе с заданными свойствами.

Результаты исследования эфирного масла травы мяты азиатской в стадии бутонизации приведены в Таблице 2.

*Таблица 2. Результаты исследования эфирного масла травы мяты азиатской в стадии бутонизации*

№	Компонент	Время удерживания, мин	Высота пика	Доля S от общего количества, %	Доля S от max, %
1	Лимонен	2,92	361508	6,38	9,32
2	Транс-дигидрокарвон	4,32	464425	9,18	13,41
3	Неидентифицируемый компонент	4,38	43652	0,83	1,21
4	Карвон	4,74	1559818	68,46	100
5	Неидентифицируемый компонент	4,80	40247	0,75	1,09
6	Бета-бурбонен	5,83	92555	1,94	2,83
7	Кариофиллен	6,09	478105	8,68	12,67
8	Неидентифицируемый компонент	6,50	124779	2,36	3,45
9	Неидентифицируемый компонент	6,59	20660	0,39	0,56
10	Неидентифицируемый компонент	7,17	47514	1,04	1,52

При анализе эфирного масла мяты азиатской в период бутонизации наибольшую долю в компонентном составе занимает карвон (более 68%). Карвон известен как монотерпеновое соединение, проявляющее бактерицидную активность [10]. Также в составе эфирного масла обнаружен кариофиллен, который по своему фармакологическому действию является адаптогеном, поддерживает нормальное функционирование иммунной и нервной систем. Также существуют данные о противовоспалительных и анальгетических свойствах кариофиллена [11]. В связи с разнообразием терапевтических свойств обнаруженных веществ интересно детальное исследование фармакологической активности эфирного масла травы мяты азиатской.

## Выводы

Таким образом, проведено исследование компонентного состава эфирного масла травы мяты азиатской в периоды бутонизации и цветения. Для определения химического состава эфирных масел использован метод газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Установлено, что эфирные масла, полученные из цветущей и нецветущей мяты азиатской, отличаются по качественному составу и соотношению компонентов. Доминирующим компонентом эфирного масла травы мяты в стадии цветения является пулегон, в стадии бутонизации – карвон. Вместе с тем, все обнаруженные биологически активные соединения обладают широким спектром фармакологического действия, в том числе, могут оказывать противовоспалительный, анальгетический, спазмолитический, антибактериальный и другие эффекты.

В связи с этим интересны целенаправленные исследования фармакологической активности полученного эфирного масла с целью дальнейшего использования травы мяты азиатской в качестве перспективного источника для получения фитопрепаратов.

## Литература

1. Xiaohui Bai, Aoken Aimila, Nurbolat Aidarhan, Xiaomei Duan, Maitinuer Maiwulanjiang. Chemical constituents and biological activities of essential oil from *Mentha longifolia*: effects of different extraction methods. *International journal of food properties* 2020; 23(1): 1951-1960, doi: 10.1080/10942912.2020.1833035
2. Коренская И. М., Беяева А. А., Чистякова А. С., Колосова О. А., Карлов П. М. Экспериментальные исследования по изучению минерального состава листьев мяты длиннолистной и мяты водной. *Вестник ВГУ, серия: Химия, Биология, Фармация* 2020; (1): 67-74.
3. Сидакова Т.М., Попова О.И. Сезонная динамика накопления эфирного масла в надземной части мяты длиннолистной (*Mentha longifolia* L.). *Химия растительного сырья* 2011; (1): 189-190.
4. Шелепова О.В., Кондратьева В.В., Воронкова Т.В., Олехнович Л.С. Изменение состава эфирного масла и уровня салициловой кислоты у растений *Mentha piperita* L. в онтогенезе (вторичные метаболиты в онтогенезе мяты). *Известия Самарского научного центра РАН* 2013; 15(3-5): 1514-1516.
5. Шретер А.И. Правила сбора и сушки лекарственных растений: сборник инструкций. М.: Медицина, 1985. 328 с.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том II. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения: 13.04.2022).
7. Мубарак М.М., Новаковский Р.О., Баранова Е.Н., Чередниченко М.Ю. Индукция каллусогенеза и соматического органогенеза у различных типов эксплантов мяты болотной (*Mentha pulegioides* L.). *Известия ТСХА* 2015; (3): 5-15.
8. Акобиршоева А., Оленников Д.Н. Химический состав эфирного масла *Ziziphora ramiroalaica* Lam. (Lamiaceae), произрастающей в Таджикистане. *Химия растительного сырья* 2017; (1): 51-58.
9. Шадеркина В.А., Шадеркин И.А. Терпены и их применение в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; (1): 77-81.



10. Паштецкий В.С., Невкрытая Н.В. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор). *Таврический вестник аграрной науки* 2018; 1(13): 16-38. doi: 10.25637/TVAN2018.01.02.
11. Атаева А.К., Атажанова Г.А., Бадекова К., Ивасенко С.А., Марченко А.Б., Лосева И.В. Оценка качества эфирных масел с помощью анализа ГХ-МС. *Медицина и экология* 2020; (1): 64-76.

## Study of the Component Composition of the *Mentha Asiatica* Essential Oil by Gas Chromatography–Mass Spectrometry

**Mashchenko P. S.**

*PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Toxicological Chemistry  
ORCID 0000-0002-2259-7659*

**Sakhratov V. A.**

*Postgraduate Student  
ORCID 0000-0002-4591-8099*

**Kalikina I. Yu.**

*Postgraduate Student  
ORCID 0000-0002-4495-0118*

**Malkova T. L.**

*Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head, Chair for Toxicological Chemistry  
ORCID 0000-0002-5795-0803*

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Kalikina Irina; **e-mail:** kalikinaira@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2022.

### Abstract

Medicinal plant raw materials have always been actively used in traditional and folk medicine. This is due to the wide range of medicinal plants therapeutic effect. Due to its therapeutic effect, *Mentha asiatica* Boriss is widely applied in the Republic of Tajikistan. It is used in the treatment of headaches, respiratory diseases and gastrointestinal tract disorders. To achieve the necessary level of pharmacological effect, it is necessary to take into account that the component composition of biologically active substances can change at different stages of plant development. Therefore, the aim of the study was to determine the component composition of *Mentha asiatica* essential oil at the stage of budding and flowering. **Materials and methods:** Samples of the *Mentha asiatica* essential oil were obtained during budding and flowering to conduct the study by method 1 of the State Pharmacopoeia XIV edition. The chemical composition of *Mentha asiatica* essential oils was studied by gas-liquid chromatography-mass spectrometry on Agilent 7890 A gas chromatograph with Agilent 5975C mass-selective detector. As a result, components such as limonene, eucalyptol, menthone, pulegone and isopulegone were found in the essential oil of flowering *Mentha asiatica*. Limonene, caryophyllene, carvone, trans-dihydrocarvone, and beta-bourbonene were found in samples of *Mentha asiatica* essential oil at the budding stage. It was found that all identified biologically active compounds have a wide range of therapeutic effects. Therefore, detailed studies of the *Mentha asiatica* essential oils pharmacological activity are of importance.

**Keywords:** *Mentha asiatica*, essential oil, gas-liquid chromatography-mass spectrometry

## References

1. Xiaohui Bai, Aoken Aimila, Nurbolat Aidarhan, Xiaomei Duan, Maitinuer Maiwulanjiang. Chemical constituents and biological activities of essential oil from *Mentha longifolia*: effects of different extraction methods. *International journal of food properties* 2020; 23(1): 1951-1960, doi: 10.1080/10942912.2020.1833035
2. Korenskaya I. M., Belyaeva A. A., Chistyakova A. S., Kolosova O. A., Karlov P. M. Eksperimental'nye issledovaniya po izucheniyu mineral'nogo sostava list'ev myaty dlinnolistnoy i myaty vodnoy. [Experimental studies on the study of the mineral composition of long-leaved mint and water mint leaves.] *Vestnik VGU, seriya: Khimiya, Biologiya, Farmatsiya [Bulletin of VSU, series: Chemistry, Biology, Pharmacy]* 2020; (1): 67-74. (In Russ.)
3. Sidakova T.M., Popova O.I. Sezonnaya dinamika nakopleniya efirnogo masla v nadzemnoy chasti myaty dlinnolistnoy (*Mentha longifolia* L.). [Seasonal dynamics of essential oil accumulation in the aerial part of long-leaved mint (*Mentha longifolia* L.).] *Khimiya rastitel'nogo syr'ya [Chemistry of plant raw materials]* 2011; (1): 189-190. (In Russ.)
4. Shelepova O.V., Kondrat'eva V.V., Voronkova T.V., Olekhovich L.S. Izmenenie sostava efirnogo masla i urovnya salitsilovoy kisloty u rasteniy *Mentha piperita* L. v ontogeneze (vtorichnye metabolity v ontogeneze myaty). [Changes in the composition of essential oil and the level of salicylic acid in *Mentha piperita* L. plants in ontogenesis (secondary metabolites in mint ontogenesis).] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN [Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]* 2013; 15(3-5): 1514-1516. (In Russ.)
5. Shreter A.I. Pravila sbora i sushki lekarstvennykh rasteniy: sbornik instruktsiy. [Rules for the collection and drying of medicinal plants: a collection of instructions.] Moscow: Meditsina, 1985. (In Russ.)
6. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation.] Edition XIV. Volume II. 2018. [Electronic resource]. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2> / Accessed: 04.13.2022. (In Russ.)
7. Mubarak M.M., Novakovskiy R.O., Baranova E.N., Cherednichenko M.Yu. Induksiya kallusogeneza i somaticheskogo organogeneza u razlichnykh tipov eksplantov myaty bolotnoy (*Mentha pulegiu* L.). [Induction of callusogenesis and somatic organogenesis in various types of pennyroyal (*Mentha pulegiu* L.) explants.] *Izvestiya TSKhA* 2015; (3): 5-15. (In Russ.)
8. Akobirshoeva A., Olennikov D.N. Khimicheskiy sostav efirnogo masla *Ziziphora pamirolaica* Lam. (Lamiaceae), proizrastayushchey v Tadjikistane. [The chemical composition of the essential oil of *Ziziphora pamirolaica* Lam. (Lamiaceae), growing in Tajikistan.] *Khimiya rastitel'nogo syr'ya [Chemistry of plant raw materials]* 2017; (1): 51-58. (In Russ.)
9. Shaderkina V.A., Shaderkin I.A. Terpeny i ikh primeneniye v klinicheskoy praktike. [Terpenes and their use in clinical practice.] *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology]* 2019; (1): 77-81. (In Russ.)
10. Pashtetskii V.S., Nevkrytaya N.V. Ispol'zovanie efirnykh masel v meditsine, aromaterapii, veterinarii i rastenievodstve (obzor). [The use of essential oils in medicine, aromatherapy, veterinary medicine and plant growing (review).] *Tavricheskiy vestnik agrarnoy nauki [Tauride Bulletin of Agrarian Science]* 2018; 1(13): 16-38. doi: 10.25637/TVAN2018.01.02. (In Russ.)
11. Ataeva A.K., Atazhanova G.A., Badekova K., Ivashenko S.A., Marchenko A.B., Loseva I.V. Otsenka kachestva efirnykh masel s pomoshch'yu analiza GKh-MS. [Assessing the quality of essential oils using GC-MS analysis.] *Meditsina i ekologiya [Medicine and ecology]* 2020; (1): 64-76. (In Russ.)

# Эффекты эноксапарина в лечебных и терапевтических дозах при COVID-19: систематический обзор и мета-анализ

**Виноградова А. Д.**

*аспирант, кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии*

**Демидова М. А.**

*д.м.н., профессор, заведующая, кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии*

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Виноградова Анжела Дмитриевна; **e-mail:** an.vino97@mail.ru.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Тромботические осложнения являются одними из наиболее опасных проявлений COVID-19, что обосновывает необходимость антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции. Эффекты эноксапарина в лечебных и профилактических дозах при COVID-19 оценивали по результатам мета-анализа 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ). Поиск РКИ был осуществлен в базах данных MEDLINE, Cochrane, PubMed и ClinicalTrials.gov. Расчет отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала и гетерогенности был проведен с помощью программы RevMan 5.4.1. Критерием эффективности антикоагулянтной терапии была комбинированная точка, включающая в себя летальность и тромботические события (артериальные и венозные тромбозы). Безопасность эноксапарина оценивали по частоте кровотечений (вторичные исходы). Статистически значимых различий летальности пациентов с COVID-19, получавших эноксапарин в лечебных дозах по сравнению с профилактическими дозами обнаружено не было [OR = 0,98; 95% ДИ 0,84 – 1,16;  $p = 0,85$ ]. Частота тромбозов и тромбоэмболий при использовании эноксапарина в лечебных дозах была ниже по сравнению с профилактическими дозами [OR = 0,80; 95% ДИ 0,66 – 0,98;  $p = 0,03$ ], тогда как частота кровотечений была выше [OR = 2,11; 95% ДИ 1,36 – 3,30;  $p = 0,0009$ ]. Проведенный мета-анализ позволяет предположить большую эффективность эноксапарина в лечебных дозах для уменьшения частоты тромботических осложнений у госпитализированных больных COVID-19, однако эти данные требуют уточнения. Необходимо дальнейшее проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для выяснения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии у больных COVID-19.

**Ключевые слова:** мета-анализ, систематический обзор, эноксапарин, COVID-19

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-2-41-55

**Для цитирования:** Виноградова А. Д., Демидова М. А. Эффекты эноксапарина в лечебных и терапевтических дозах при COVID-19: систематический обзор и мета-анализ. *Медицина* 2022; 10(2): 41-55.

## Введение

Гиперкоагуляция является одним из наиболее распространенных и опасных внелегочных проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19. Развитие артериальных и

венозных тромбозов и тромбоэмболий оказывает негативное влияние на течение болезни. Наиболее характерным для COVID-19 тромботическим паттерном (по результатам вскрытий – около 60% случаев) является тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), способствующая увеличению летальности [1]. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется увеличением уровня D-димера, гиперфибриногенемией, тромбоцитопенией, повышенной частотой тромбоэмболий, а также возможностью развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2-7]. Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [8] назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (или других антикоагулянтов – фондапаринукса, нефракционированного гепарина), как минимум в профилактических дозах, показано всем стационарным пациентам. Необходимость назначения НМГ всем госпитализированным больным COVID-19 при отсутствии противопоказаний представлена также в рекомендациях ISTH – международного общества тромбоза и гемостаза [9].

НМГ обладают противовоспалительными свойствами, что может быть дополнительным преимуществом при инфекции COVID, когда заметно повышен уровень провоспалительных цитокинов и возможно развитие «цитокинового шторма» [10].

Настоящее исследование предназначено для сравнительного анализа применения эноксапарина в профилактических и лечебных дозах в отношении первичных (летальность) и вторичных (тромботические и геморрагические осложнения) исходов с целью определения оптимального режима дозирования НМГ при COVID-19.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с методическими рекомендациями Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России) по проведению мета-анализа (2017) [11]. Поиск результатов клинических исследований был осуществлён в международных базах данных MEDLINE, Cochrane, PubMed и ClinicalTrials.gov по следующим ключевым словам: антикоагулянты, COVID-19, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, эноксапарин. Ограничения по языку отсутствовали, по датам публикаций – 2020-2021 г. Архив клинических исследований (ClinicalTrials.gov) использовали для поиска конкретных РКИ. Для мета-анализа осуществляли отбор клинических исследований, которые соответствовали критериям включения/исключения. Для каждого из включенных в мета-анализ источников проводили оценку методического качества (в баллах) и статистической гетерогенности результатов по значению индекса гетерогенности I<sup>2</sup>.

В мета-анализ включали клинические исследования, в которых имелась информация об эффективности и безопасности эноксапарина у стационарных больных COVID-19. Извлечение данных из публикаций и протоколов исследований было проведено одним специалистом. По каждой публикации анализировали число включенных пациентов с COVID-19, их клинические характеристики, в том числе тяжесть исходного состояния, используемые антикоагулянты и их дозы (лечебные, промежуточные и профилактические), выживаемость или летальность пациентов, тромботические осложнения и их клинические проявления (тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА, инсульт, инфаркт), геморрагические осложнения. Результаты применения эноксапарина оценивали по комбинированным точкам, включающим первичные (летальность) и вторичные (тромботические и геморрагические осложнения) исходы.

Для оценки качества включённых РКИ были использованы методические рекомендации ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России по проведению мета-анализа (2017) и по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата (2016) [12]. По каждому включенному в исследование РКИ оценивали риск систематических ошибок. Использовали шкалы анализа условий изучения лекарственного препарата (ЛП) и анализа методологического качества клинических исследований. Шкалу анализа условий изучения ЛП использовали для расчёта поправочного коэффициента. Для РКИ хорошего качества поправочный коэффициент был равен максимальному значению – 1. Шкалу анализа методологического качества применяли для оценки качества каждого РКИ в баллах. РКИ высокого качества по данной шкале имели 9 и более баллов, среднего качества – 7-8 баллов, низкого качества 6 и менее.

Для выполнения мета-анализа использовали бесплатное сертифицированное программное обеспечение Кокрановского сотрудничества RevMan 5.4.1. Рассчитывали отношение шансов (OR – англ. Odds Ratio) с указанием 95% доверительного интервала, гетерогенность, статистическую значимость результатов. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ( $p < 0,05$ ). По результатам исследования осуществляли построение форест-диаграмм.

## Результаты исследования и их обсуждение

По выбранным ключевым словам было найдено 203 публикации, из них 44 систематических обзора. 40 из 44 найденных систематических обзоров были удалены на этапе просмотра заголовков и резюме, данные 4 систематических обзоров использовали для обсуждения результатов. Из 20 найденных РКИ критериям отбора соответствовали 5 исследований. Эти исследования носили завершённый характер и содержали информацию об эффективности и безопасности эноксапарина у стационарных больных COVID-19: ATTACC [13], ACTION [14], RAPID [15], INSPIRATION [16], HEP-COVID [17].

ATTACC (Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19) – интервенционное, проспективное, открытое контролируемое, рандомизированное клиническое исследование адаптивного дизайна, предпринятое с целью доказательства эффективности применения низкомолекулярного гепарина эноксапарина в терапевтических дозах (1,5 мг/кг подкожно 1 раз в день или 1 мг/кг 2 раза в день) по сравнению с эффектами тинзапарина (4500 МЕ подкожно), далтепарина (5000 МЕ подкожно) или нефракционированного гепарина (НФГ) (5000 МЕ подкожно 3 раза в день) в профилактических дозах. В исследовании участвовало 1200 (536/567) пациентов в возрасте 18 и старше лет с подтверждённым диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 без сопутствующих на момент госпитализации тромбозов и тромбоэмболий. Длительность исследования – 1 год, время наблюдения за пациентами 14 дней, наблюдение летальности – 21 день, наблюдение артериальных и венозных тромбоэмболических событий – 28 и 90 дней.

ACTION (Randomized Clinical Trial to Evaluate a Routine Full Anticoagulation Strategy in Patients With Coronavirus (COVID-19)) – интервенционное, слепое, контролируемое, многоцентровое РКИ, направленное на доказательство эффективности применения эноксапарина в лечебных дозах (1 мг/кг подкожно 2 раза в день) по сравнению с идентичной терапией COVID-19, но с использованием эноксапарина в профилактических дозах (40-60 мг/сутки). В исследовании участвовало 615 (310/304) пациентов 18 лет и старше с подтверждённым диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19, имевших повышенную концентрацию D-димера в крови. Длительность исследования – 1 год 1 месяц, время наблюдения за пациентами – 30 дней.

RAPID (Coagulopathy of COVID-19: A Pragmatic Randomized Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation Versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic) – интервенционное, двунаправленное, многоцентровое, открытое контролируемое РКИ, направленное на оценку эффективности эноксапарина в терапевтических дозах (1 мг/кг подкожно два раза в день, 1,5 мг/кг – 1 раз в день) по сравнению с эффектами эноксапарина (40 мг 2 раза в сутки) и других антикоагулянтов – далтепарина (5000 МЕ 1-2 раза в сутки), тинзапарина (4500-9000 МЕ / сутки), фондапаринукса (2,5 мг / сутки), НФГ (5000-7500 МЕ каждые 8-12 ч) в профилактических дозах. В исследовании участвовало 465 (228/237) пациентов 18 лет и старше с подтверждённым диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19, имевших повышенную концентрацию D-димера в крови. Длительность исследования – 1 год 5 месяцев, время наблюдения за пациентами – 28 дней.

INSPIRATION (Intermediate-dose Versus Standard Prophylactic Anticoagulation In cRitically-ill pATients With COVID-19: An open Label Randomized Controlled Trial – A Randomized Trial of Atorvastatin vs. Placebo In Critically-ill Patients With COVID-19) – интервенционное, многоцентровое, ослепленное (со слепой оценкой результатов), рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование, в котором сравнивались эффекты эноксапарина в дозах 50-110 мг и 30-40 мг в день. В исследовании участвовало 600

(296/294) пациентов 18 лет и старше с подтверждённым диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19, имевших повышенную концентрацию D-димера в крови. Длительность исследования – 1 год 1 месяц, время наблюдения за пациентами – 30 дней.

HEP-COVID (Systemic Anticoagulation With Full Dose Low Molecular Weight Heparin (LMWH) Vs. Prophylactic or Intermediate Dose LMWH in High Risk COVID-19 Patients) – интервенционное, многоцентровое, тройное слепое, рандомизированное клиническое исследование, направленное на доказательство эффективности применения эноксапарина в терапевтических дозах (1 мг/кг подкожно 2 раза в день) у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии по сравнению с профилактическими дозами эноксапарина (30-60 мг/сутки) или промежуточными дозами НФГ (5000-7500 МЕ). В исследовании участвовало 257 (129/124) пациентов 18 лет и старше с подтверждённым диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19, имевших повышенную концентрацию D-димера в крови, потребность в кислородной поддержке. Длительность исследования – 1 год 5 месяцев, время наблюдения за пациентами – 30 дней.

Анализ методологического качества данных РКИ показал, что одно из них было низкого качества, остальные – удовлетворительного и высокого. Результаты оценки методологического качества каждого РКИ приведены в таблице 1.

*Таблица 1. Оценка методологического качества РКИ, включенных в мета-анализ.*

Критерий	АТТАСС	ACTION	RAPID	INSPI-RATION	HEP-COVID
Поправочный коэффициент	1	1	1	1	1
Оценка качества (баллы)	7,5	10,5	7	6	10,5

Примечание: поправочный коэффициент = 1 (популяция соответствует заявленному показанию)\*1(ЛП включены в анализируемый перечень)\*1 (учтён основной исход) = 1; качество исследований: 6 баллов и менее – низкое, 7-8 – удовлетворительное, 9 и более – высокое.

При оценке риска систематических ошибок отмечено, что процедура рандомизации была подробно описана в 4 включённых исследованиях, в РКИ INSPIRATION описания процедуры рандомизации отмечено не было. «Ослепление» персонала предполагалось в ACTION, INSPIRATION и HEP-COVID, а пациентов – только в HEP-COVID, что повышает риск возникновения систематической ошибки дизайна. Ни в одном из исследований не указан конфликт интересов, практически не было затруднений в представлении результатов или восполнении пропусков в данных, за исключением РКИ INSPIRATION. Однако у RAPID, INSPIRATION и HEP-COVID были отмечены дополнительные источники возможных систематических ошибок, что несколько снижало качество проводимых исследований. Результаты анализа риска систематических ошибок для каждого включенного в мета-анализ РКИ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ риска систематических ошибок РКИ, включённых в мета-анализ.

Критерий	ATTACC	ACTION	RAPID	INSPI-RATION	HEP-COVID
Рандомизация	+	+/-	+	-	+/-
Скрытие рандомизации	+/-	+	+	+	+
«Ослепление» пациентов	-	-	-	-	+
«Ослепление» персонала	-	+	-	+	+
Пропуски в данных	+	+	+	+/-	+
Представление результатов	+	+	+	+/-	+
Дополнительные источники ошибок	+	+	-	-	-
Конфликт интересов	+	+	+	+	+

Примечание: + – низкий риск, +/- – неопределённый риск, - – высокий риск.

Таким образом, наименьший суммарный риск систематических ошибок был отмечен для РКИ ACTION и HEP-COVID, и, следовательно, их можно считать наиболее качественно проведёнными.

Эффективность применения антикоагулянтов оценивали по их влиянию на частоту летального исхода и тромботических событий (артериальные и венозные тромбозы (тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)), инфаркт миокарда, инсульт), безопасность – по частоте геморрагических проявлений.

Мета-анализ показал отсутствие статистических значимых различий в частоте летального исхода у больных COVID-19, получавших эноксапарин в терапевтических и профилактических дозах [OR = 0,98; 95% ДИ (0,84 – 1,16); p = 0,85] (рис. 1).

Как видно из представленной форест-диаграммы статистически значимое снижение частоты летального исхода у пациентов с COVID-19, получавших эноксапарин в терапевтических дозах по сравнению с профилактическими дозами, было отмечено только в одном исследовании HEP-COVID.

Следует отметить, что частота тромботических событий при использовании лечебных доз антикоагулянтов по сравнению с профилактическими была меньше [OR = 0,80; 95% ДИ (0,66 – 0,98); p = 0,03], однако в 4-х из 5 РКИ данные не были статистически значимыми (рис. 2).



Рис. 1. Отношение шансов смертельных исходов при использовании эноксапарина в терапевтических и профилактических дозах у пациентов с COVID-19.

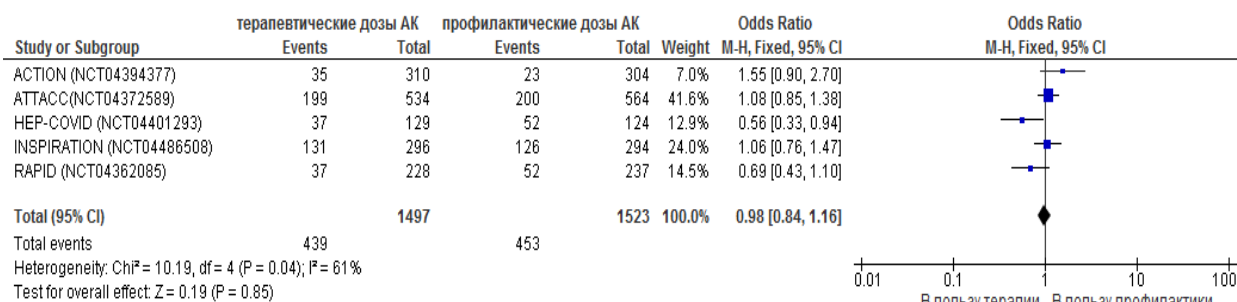
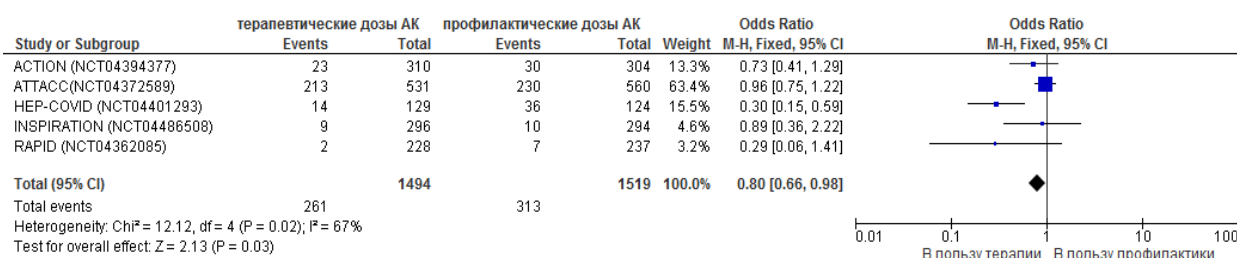


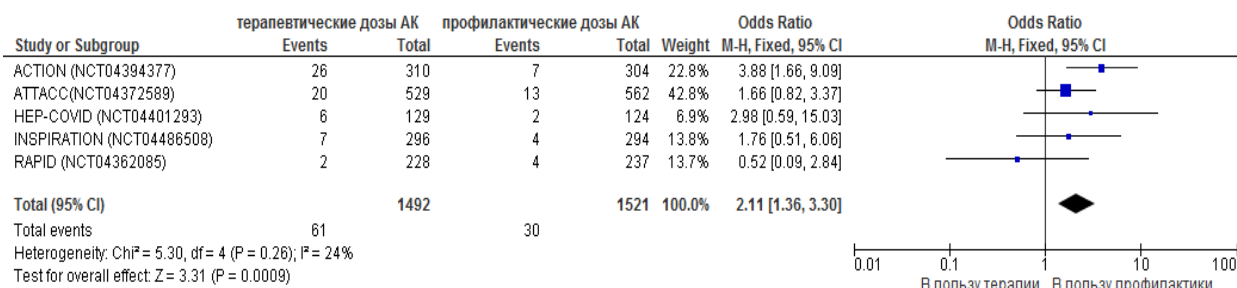
Рис. 2. Отношение шансов тромботических событий при использовании эноксапарина в терапевтических и профилактических дозах у пациентов с COVID-19.



Полученные сведения позволяют предположить снижение частоты тромбозов и тромбоэмболий, а также случаев ТГВ, ТЭЛА, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при назначении эноксапарина в лечебных дозах по сравнению с профилактическими.

Безопасность антикоагулянтной терапии оценивали по частоте геморрагических событий, включавших большое кровотечение или клинически значимое небольшое кровотечение. Анализ данных РКИ продемонстрировал ожидаемое увеличение числа случаев крупных геморрагий при применении антикоагулянта в лечебных дозах по сравнению с профилактическими [OR = 2,11; 95% ДИ (1,36 – 3,30); p = 0,0009]. В 4-х из 5 РКИ результаты не были статистически значимыми (рис. 3).

Рис. 3. Отношение шансов геморрагических событий при использовании эноксапарина в терапевтических и профилактических дозах у пациентов с COVID-19.



Результаты мета-анализа показали большую безопасность применения НМГ в профилактических дозах по сравнению с лечебными, однако данные требуют уточнения, так как статистически значимые результаты были получены только в исследовании ACTION.

В связи с высоким риском систематических ошибок в исследованиях RAPID и INSPIRATION для всех включенных в мета-анализ РКИ проводили анализ чувствительности результатов (табл. 4).

*Таблица 4. Анализ чувствительности результатов исследования эффективности и безопасности антикоагулянтов при COVID-19.*

Первичные и вторичные точки	АТТАСС, ACTION, и НЕР-COVID	RAPID и INSPIRATION
Летальность	OR = 1,03; 95% ДИ 0,84 – 1,26; p = 0,81	OR = 0,92; 95% ДИ 0,70 – 1,20; p = 0,53
Тромботические события	OR = 0,82; 95% ДИ 0,66 – 1,01; p = 0,06	OR = 0,64; 95% ДИ 0,30 – 1,39; p = 0,26
Геморрагические события	OR = 2,49; 95% ДИ 1,50 – 4,13; p = 0,0004	OR = 1,14; 95% ДИ 0,44 – 2,98; p = 0,79

РКИ АТТАСС, ACTION, и НЕР-COVID подтвердили большую безопасность применения антикоагулянтов в профилактических дозах и отсутствие статистически значимых различий в летальности и частоте тромботических событий при использовании антикоагулянтов в лечебных и профилактических дозах.

Проблема повышения эффективности антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции по-прежнему является актуальной. Дискутабельным остается вопрос о выборе доз антикоагулянтов (профилактические, промежуточные или лечебные) для фармакотерапии коагулопатии, связанной с COVID-19. Исследования для выяснения оптимального режима антикоагулянтной терапии при COVID-19 продолжаются, одним из них является многоцентровое РКИ FREEDOM COVID-19 [18].

В большинстве завершенных РКИ показано снижение риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 при проведении антикоагулянтной терапии в лечебных дозах по сравнению с ее отсутствием [19-32]. Следует отметить, что в исследовании Al-Samkari H. et al. [33] с включением 2809 больных COVID-19 не было выявлено статистически значимого влияния антикоагулянтной терапии на выживаемость больных с COVID-19.

В исследовании Nadkarni G. N. et al. (2020) сообщалось о снижении риска госпитальной летальности от всех причин пациентов с COVID-19 при назначении антикоагулянтов в терапевтических дозах (OR= 0,86; 95% ДИ: 0,73–1,02) [26]. В частности, у пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) применение антикоагулянтов в лечебных дозах было связано со сниженным риском летальных исходов (OR = 0,30; 95% ДИ: 0,15–0,60; I2: 58%) по сравнению с терапией в профилактических дозах. Однако первое также было

связано с более высоким риском кровотечения (OR = 2,53; 95% ДИ: 1,60–4,00; I2: 65%). Использование антикоагулянтов, главным образом гепарина, снизило смертность от всех причин у пациентов с COVID-19 во время госпитализации [34].

В других исследованиях [25,26,32] отмечено снижение госпитальной летальности при использовании антикоагулянтов как в лечебной, так и профилактической дозе, по сравнению отсутствием антикоагулянтной терапии. В исследовании Ferguson J. et al. (2020) показано отсутствие статистически значимых различий в 28-дневной летальности пациентов, получавших антикоагулянты в лечебной или профилактической дозах (OR = 0,73; 95 % ДИ: 0,33–1,76) [34,35].

Наибольший эффект от применения антикоагулянтной терапии отмечался у пациентов ОИТ с более высоким риском коагулопатии, вызванной сепсисом, или с заметно повышенным уровнем D-димера [36].

В связи с тем, что частота геморрагических осложнений при применении высоких доз антикоагулянтов выше, чем при использовании профилактических [37] было высказано мнение [38], что антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах следует использовать на самых ранних этапах заболевания, когда риск тромбоза высок. В дальнейшем, если нет иных показаний, то дозу следует постепенно снижать до профилактической.

## Заключение

Проведенный мета-анализ позволяет предположить большую эффективность эноксапарина в лечебных дозах по сравнению с профилактическими для уменьшения частоты тромботических осложнений у госпитализированных больных COVID-19, однако эти данные требуют уточнения. Необходимо дальнейшее проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для выяснения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии у больных COVID-19.

## Литература

1. Manolis A.S., Manolis T.A., Manolis A.A. et al. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2021; 26(1): 12-24, doi: 10.1177/1074248420958973
2. Chen E.C., Zon R.L., Battinelli E.M., Connors J.M. Approach to the Patient with COVID-19-Associated Thrombosis: A Case-Based Review. *The Oncologist* 2020; 25(10): e1500-e1508, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0682
3. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine* 2020; 25(5): 471-478, doi: 10.1177/1358863X20932640

4. Franchini M., Marano G., Cruciani M. et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis* 2020; 7(4): 357-363, doi: 10.1515/dx-2020-0078
5. Gianni D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
6. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research* 2020; 69(12): 1181-1189, doi:10.1007/s00011-020-01401-6
7. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C. et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis* 2020; 120(12): 1668-1679, doi:10.1055/s-0040-1715841
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 2022. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 12.03.2022).
9. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2020; 18(5): 1023-1026, doi: 10.1111/jth.14810
10. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(3): 437-444, doi: 10.1160/TH16-08-0620
11. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Methodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-meta-analiza-2017-g..pdf> (дата обращения: 12.12.2021).
12. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf> (дата обращения: 12.12.2021).
13. Goligher E.C, Bradbury C.A, McVerry B.J. et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021; 385(9): 777-789, doi: 10.1056/NEJMoa2103417
14. Lopes R.D., de Barros E. Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10291): 2253-2263, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4
15. Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H. et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *British medical journal* 2021; 375(2400), doi: 10.1136/bmj.n2400
16. Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F. et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 2021; 325(16): 1620-1630, doi: 10.1001/jama.2021.4152
17. Spyropoulos A.C., Goldin M., Gianni D. et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 2021; 181(12): 1612-1620, doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203
18. Farkouh M. E., Stone G. W., Lala A. et al. Anticoagulation Strategy [FREEDOM COVID]. (2022). Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(9): 917-928

19. Ayerbe L., Risco C., Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020; 50(2): 298-301, doi: 10.1007/s11239-020-02162-z
20. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76(1): 122-124, doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
21. Desai A., Voza G., Paiardi S. et al. The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: A retrospective, observational study in Northern Italy. *International journal of cardiology* 2021; 324: 249-254, doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.062
22. Hsu A., Liu Y., Zayac A.S. et al. Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Thrombosis research* 2020; 196: 375-378, doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.030
23. Gonzalez-Porras J.R., Belhassen-Garcia M., Lopez-Bernus A. et al. Low molecular weight heparin is useful in adult COVID-19 inpatients. Experience during the first Spanish wave: observational study. *São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2021; 13: 1516, doi: 10.1590/1516-3180.2021.0098.R1.08062021
24. Albani F., Sepe L., Fusina F. et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine* 2020; 27: 100562, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100562
25. Ionescu F., Jaiyesimi I., Petrescu I. et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *European journal of haematology* 2021; 106(2): 165-174, doi: 10.1111/ejh.13533
26. Nadkarni G.N., Lala A., Bagiella E. et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76(16): 1815-1826, doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
27. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J. et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thrombosis and haemostasis* 2020; 120(12): 1691-1699, doi: 10.1055/s-0040-1720978
28. Falcone M., Tiseo G., Barbieri G. et al. Role of Low-Molecular-Weight Heparin in Hospitalized Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia: A Prospective Observational Study. *Open forum infectious diseases* 2020; 7(12): 563, doi: 10.1093/ofid/ofaa563
29. Qin W., Dong F., Zhang Z. et al. Low molecular weight heparin and 28-day mortality among patients with coronavirus disease 2019: A cohort study in the early epidemic era. *Thrombosis research* 2021; 198: 19-22, doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.020
30. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States. *MedRxiv: the preprint server for health sciences* 2020; 20246579, doi: 10.1101/2020.12.09.20246579
31. Shen L., Qiu L., Liu D. et al. The Association of Low Molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized with COVID-19. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2021; 1-8, doi: 10.1007/s10557-020-07133-3
32. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Antinori A. et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thrombosis and haemostasis* 2021; 121(8): 1054-1065, doi: 10.1055/a-1347-6070
33. Al-Samkari H., Gupta S., Karp Leaf R. et al. Thrombosis, bleeding, and the effect of anticoagulation on survival in critically ill patients with COVID-19 in the United States. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2020; 4 (Suppl 1). Available at: <https://abstracts.isth.org/abstract/thrombosis-bleeding-and-the-effect-of-anticoagulation-on-survival-in-critically-ill-patients-with-covid-19-in-the-united-states/>

34. Parisi R., Costanzo S., Di Castelnuovo A. et al. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2021; 47(4): 372-391, doi: 10.1055/s-0041-1726034
35. Ferguson J., Volk S., Vondracek T. et al. Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients With Respiratory Failure From SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. *Journal of clinical pharmacology* 2020; 60(11): 1411-1415, doi: 10.1002/jcph.1749
36. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2021; 18(5): 1094-1099, doi: 10.1111/jth.14817
37. Moonla C., Sosothikul D., Chiasakul T. et al. Anticoagulation and In-Hospital Mortality from Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2021; 27: 10760296211008999, doi: 10.1177/10760296211008999
38. Tacquard C., Mansour A., Godon A. et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesthesia, critical care and pain medicine* 2021; 40(2): 100857, doi: 10.1016/j.accpm.2021.100857

## Effects of Enoxaparin at Therapeutic and Prophylactic Doses in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Vinogradova A. D.**

*Postgraduate, Chair for Management and Economics of Pharmacy with courses in pharmacognosy, pharmaceutical technology, pharmaceutical and toxicological chemistry*

**Demidova M. A.**

*Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Management and Economics of pharmacy with courses in pharmacognosy, pharmaceutical technology, pharmaceutical and toxicological chemistry*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Corresponding Author:** Vinogradova Angela; **e-mail:** an.vino97@mail.ru

**Conflict of interest.** None declared

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Thrombotic complications are the most dangerous manifestations of COVID-19. This justifies the need for anticoagulant therapy in a new coronavirus infection. The effects of enoxaparin at therapeutic and prophylactic doses in COVID-19 were assessed from a meta-analysis of 5 randomized clinical trials (RCTs). Search for RCTs was performed in the MEDLINE, Cochrane, PubMed, and ClinicalTrials.gov databases. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval and heterogeneity were calculated applying RevMan 5.4.1 software. Combined criterion for the effectiveness of anticoagulant therapy included mortality and thrombotic events (arterial and venous thrombosis). The safety of enoxaparin was assessed by the frequency of bleeding (secondary outcomes). There were no statistically significant differences in mortality in COVID-19 patients receiving enoxaparin at therapeutic doses compared with prophylactic doses [OR = 0.98; 95% CI 0.84 - 1.16; p = 0.85]. The frequency of thrombosis and thromboembolism when using enoxaparin in therapeutic doses was lower compared with prophylactic doses [OR = 0.80; 95% CI 0.66 - 0.98; p = 0.03], while the frequency of bleeding was higher [OR = 2.11; 95% CI 1.36 - 3.30; p = 0.0009]. This meta-analysis suggests a greater efficacy of enoxaparin at therapeutic doses in reducing the incidence of thrombotic complications in hospitalized COVID-19 patients, however, these data require clarification. Further multicenter randomized controlled trials are needed to determine the optimal anticoagulant regimens in COVID-19 patients.

**Keywords:** enoxaparin, meta-analysis, systematic review, COVID-19

## References

1. Manolis A.S., Manolis T.A., Manolis A.A. et al. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2021; 26(1): 12-24, doi: 10.1177/1074248420958973
2. Chen E.C., Zon R.L., Battinelli E.M., Connors J.M. Approach to the Patient with COVID-19-Associated Thrombosis: A Case-Based Review. *The Oncologist* 2020, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0682
3. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine* 2020; 25(5): 471-478, doi: 10.1177/1358863X20932640
4. Franchini M., Marano G., Cruciani M. et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis* 2020; 7(4): 357-363, doi: 10.1515/dx-2020-0078
5. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology* 2020; 127: 104362, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
6. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research* 2020; 69(12): 1181-1189, doi: 10.1007/s00011-020-01401-6
7. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C. et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis* 2020; 120(12): 1668-1679, doi: 10.1055/s-0040-1715841
8. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 15. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15.] 2022. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) Accessed: 12.03.2022. (In Russ.)
9. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2020; 18(5): 1023-1026, doi: 10.1111/jth.14810
10. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(3): 437-444, doi: 10.1160/TH16-08-0620
11. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu meta-analiza. [Methodological recommendations for conducting meta-analysis.] 2017. Available at: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-meta-analiza-2017-g..pdf> Accessed: 12.12.2021. (In Russ.)
12. Metodicheskie rekomendacii po ocenke sravnitel'noj klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. [Methodological recommendations for the evaluation of the comparative clinical efficacy and safety of the drug.] 2016. Available at: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf> Accessed: 12.12.2021. (In Russ.)
13. Goligher E.C., Bradbury C.A., McVerry B.J. et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021; 385(9): 777-789, doi: 10.1056/NEJMoa2103417
14. Lopes R.D., de Barros E. Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10291): 2253-2263, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4

15. Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H. et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *British medical journal* 2021; 375(2400), doi: 10.1136/bmj.n2400
16. Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F. et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 2021; 325(16): 1620-1630, doi: 10.1001/jama.2021.4152
17. Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D. et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 2021; 181(12): 1612-1620, doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203
18. Farkouh M. E., Stone G. W., Lala A. et al. Anticoagulation Strategy [FREEDOM COVID]. (2022). Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(9): 917-928
19. Ayerbe L., Risco C., Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020; 50(2): 298-301, doi: 10.1007/s11239-020-02162-z
20. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76(1): 122-124, doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
21. Desai A., Voza G., Paiardi S. et al. The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: A retrospective, observational study in Northern Italy. *International journal of cardiology* 2021; 324: 249-254, doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.062
22. Hsu A., Liu Y., Zayac A.S. et al. Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Thrombosis research* 2020; 196: 375-378, doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.030
23. Gonzalez-Porras J.R., Belhassen-Garcia M., Lopez-Bernus A. et al. Low molecular weight heparin is useful in adult COVID-19 inpatients. Experience during the first Spanish wave: observational study. *São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2021; 13: 1516, doi: 10.1590/1516-3180.2021.0098.R1.08062021
24. Albani F., Sepe L., Fusina F. et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine* 2020; 27: 100562, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100562
25. Ionescu F., Jaiyesimi I., Petrescu I. et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *European journal of haematology* 2021; 106(2): 165-174, doi: 10.1111/ejh.13533
26. Nadkarni G.N., Lala A., Bagiella E. et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76(16): 1815-1826, doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
27. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J. et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thrombosis and haemostasis* 2020; 120(12): 1691-1699, doi: 10.1055/s-0040-1720978
28. Falcone M., Tiseo G., Barbieri G. et al. Role of Low-Molecular-Weight Heparin in Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia: A Prospective Observational Study. *Open forum infectious diseases* 2020; 7(12): 563, doi: 10.1093/ofid/ofaa563



29. Qin W., Dong F., Zhang Z. et al. Low molecular weight heparin and 28-day mortality among patients with coronavirus disease 2019: A cohort study in the early epidemic era. *Thrombosis research* 2021; 198: 19-22, doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.020
30. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States. *MedRxiv: the preprint server for health sciences* 2020; 20246579, doi: 10.1101/2020.12.09.20246579
31. Shen L., Qiu L., Liu D. et al. The Association of Low Molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized with COVID-19. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2021; 1-8, doi: 10.1007/s10557-020-07133-3
32. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Antinori A. et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thrombosis and haemostasis* 2021; 121(8): 1054-1065, doi: 10.1055/a-1347-6070
33. Al-Samkari H., Gupta S., Karp Leaf R. et al. Thrombosis, bleeding, and the effect of anticoagulation on survival in critically ill patients with COVID-19 in the United States. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2020; 4. (Suppl 1). Available at: <https://abstracts.isth.org/abstract/thrombosis-bleeding-and-the-effect-of-anticoagulation-on-survival-in-critically-ill-patients-with-covid-19-in-the-united-states/>
34. Parisi R., Costanzo S., Di Castelnuovo A. et al. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2021; 47(4): 372-391, doi: 10.1055/s-0041-1726034
35. Ferguson J., Volk S., Vondracek T. et al. Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients With Respiratory Failure From SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. *Journal of clinical pharmacology* 2020; 60(11): 1411-1415, doi: 10.1002/jcph.1749
36. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2021; 18(5): 1094-1099, doi: 10.1111/jth.14817
37. Moonla C., Sosothikul D., Chiasakul T. et al. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2021; 27: 10760296211008999, doi: 10.1177/10760296211008999
38. Tacquard C., Mansour A., Godon A. et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesthesia, critical care and pain medicine* 2021; 40(2): 100857, doi: 10.1016/j.accpm.2021.100857

# Перспективы применения цетилпиридиния хлорида в современной медицинской практике (обзор литературы)

**Ножкина Н. Н.**

*старший преподаватель, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет*

**Абдукадырова А. Р.**

*студентка, фармацевтический факультет*

**Ножкина Е. А.**

*студентка, фармацевтический факультет*

**Дворская О. Н.**

*д.фарм.н., доцент, заведующий, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет*

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Дворская Оксана Николаевна; **e-mail:** [dvoksnik@gmail.com](mailto:dvoksnik@gmail.com)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В настоящее время активно ведутся поиски антисептических средств, в том числе в связи с распространением вируса SARS-CoV-2. Одним из перспективных антисептиков является цетилпиридиния хлорид (ЦПХ). Проведенный публикационный анализ базы данных Pubmed дает общие представления о применении ЦПХ в современной медицинской практике в качестве антибактериального, противогрибкового и противовирусного агента в составе различных лекарственных средств и продуктов для стоматологии.

**Ключевые слова:** антисептики, цетилпиридиния хлорид, антимикробная активность, противовирусное действие

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-2-56-64

**Для цитирования:** Ножкина Н. Н., Абдукадырова А. Р., Ножкина Е. А., Дворская О. Н. Перспективы применения цетилпиридиния хлорида в современной медицинской практике (обзор литературы). *Медицина* 2022; 10(2): 56-64.

## Введение

Одной из проблем общественного здравоохранения является поиск и изучение активных соединений, обладающих антисептическими свойствами. Термин антисептики (в переводе с греческого: *anti* – против; *septicus* – гнилостный) применяют к группе лекарственных средств, которые могут устранять патогенные микроорганизмы местно на поверхности тела или в его полостях, а также в желудочно-кишечном тракте или мочевыводящих путях. Антисептики должны иметь широкий спектр антибактериального, противогрибкового и противовирусного действия, эффективно уничтожать резистентных возбудителей инфекционных заболеваний [2].

В литературных источниках описано достаточно большое количество антисептических средств, веществ как неорганического, так и органического строения. Одна из перспективных групп антисептиков представлена поверхностно-активными веществами (ПАВ). Мировое производство ПАВ составляет до 3 кг на душу населения в год, их используют как моющие и чистящие вещества, в медицине их применяют в качестве дезинфицирующих и антисептических средств.

Одна из групп катионных ПАВ представлена четвертичными аммониевыми соединениями, которые показывают высокую эффективность в антимикробной терапии.

## Характеристики и применение препарата

ЦПХ впервые описан еще в 1939 году, представляет собой четвертичное аммониевое соединение, растворимое в воде, не окисляет и не вызывает коррозии, а также обладает высокой катионной активностью при нейтральном значении pH. Его гидрофильно-липофильный баланс составляет 15-16. Проявляет противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, проявляет противогрибковую активность, эффективен в отношении некоторых вирусов [1].

ЦПХ – моногидрат-1-гексодецилпиридиния хлорид – гетероароматическая соль аммония, состоит из пиридинового цикла и 16-углеродной алкильной цепи. Дифильное строение молекулы ЦПХ обуславливает его поверхностную активность, а также и его антимикробные свойства. Методом микроэлектрофореза показано, что молекулы ЦПХ адсорбируются на клеточной мембране микроорганизма, связываются с компонентами цитоплазматической мембраны, уменьшают ее заряд, что приводит к нарушению ее проницаемости, что в итоге приводит к гибели микроорганизма [3].

В качестве антисептика ЦПХ в форме таблеток для рассасывания и пастилок достаточно давно применяют в ЛОР-практике при симптоматическом лечении простудных заболеваний. Также ЦПХ назначают в качестве антисептика в стоматологической практике и в детской практике в виде геля, спрея, таблеток или пастилок с фруктовым вкусом при лечении и профилактике ЛОР-заболеваний.

Согласно имеющимся научным данным, ЦПХ является одним из наиболее часто используемых антисептиков в стоматологической практике. Он входит в состав широкого спектра безрецептурных препаратов по уходу за полостью рта, таких как жидкости для ополаскивания рта, зубные пасты, стоматологические гели, пленки и другие.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что применение 0,05% или 0,075% ополаскивателей на основе ЦПХ губительно воздействуют на содержащую патогенные микроорганизмы биопленку. ЦПХ прочно связывается с

экзополисахаридами матрикса биопленки, вследствие чего происходит разрушение матрикса, уменьшается число бактерий зубного налета, устраняется наддесневой налет, что приводит к улучшению здоровья десен [8,17,20].

В стоматологической практике ЦПХ также применяется и в составе пломбировочных материалов. Исследование группы авторов [14], которое было выполнено путем добавления ПАВов – бензалкония хлорида и ЦПХ в два стеклоиономерных цемента показало, что высвобождение действующих веществ, которое оценивали по хлорид-иону, является линейным к увеличению концентрации растворов исследуемых веществ. Добавление противомикробных препаратов приводит к улучшению характеристик герметиков корневых каналов.

Наое Т. с соавторами предложили кондиционер, содержащий ЦПХ в сочетании с монтмориллонитом. В условиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что разработанный кондиционер обладает не только антимикробными свойствами в отношении *C. albicans* и *S. aureus*, но и теми же механическими свойствами и биосовместимостью, что и схожие кондиционеры. Эксперименты на животных показали, что воспалительные реакции на слизистой оболочке полости рта при этом не наблюдались [13].

Также было проведено исследование влияния ЦПХ и цинка хлорида на рост бактериальных штаммов, которые, как известно, участвуют в развитии периимплантного заболевания и галитоза. Исследование указывает на возможность синергетического эффекта ЦПХ и цинка хлорида и совместного их применения в лечении заболеваний полости рта [9].

Внутриканальные лекарственные средства вводятся в корневые каналы с целью ограничения повторного роста бактерий и обеспечения непрерывной дезинфекции. Так проведенные исследования показывают, что добавление низких концентраций ЦПХ к стеклоиономерным цементам приводит к высокой антибиотической активности относительно флуконазол-резистентной *Candida dubliniensis* без потери первоначальных микромеханических и гипоаллергенных свойств цементов. Учитывая спрос на биоматериалы с антибактериальной активностью, этот новый биоматериал потенциально может улучшить классический иономерный цемент, применяемый во многих областях стоматологии [6].

ЦПХ, добавляемый в зубные цементы, а также используемый в качестве ирригационного раствора, показал эффективность против ванкомицин-резистентных энтерококков, в частности, *Enterococcus faecalis*. В сравнении, повторное воздействие хлогексидина приводило к развитию резистентности, в то время как ЦПХ не вызывал такой реакции. Другим преимуществом эндодонтического применения ЦПХ перед хлогексидином является его ингибирующее действие на связывание липополисахарида с рецептором, участвующим в продукции воспалительных цитокинов [7].

В течение последнего десятилетия возрос интерес к использованию основ-носителей и агентов с пролонгированным высвобождением. В исследованиях Funk B. с соавт. [7] в условиях *in vitro* показаны антибактериальные и антибиопленочные эффекты наполнителей с пролонгированным высвобождением ЦПХ относительно *Enterococcus faecalis*. В сложных корневых каналах биопленки могут сохраняться в местах, которые не поддаются механическому воздействию и орошению. Длительная антибактериальная эффективность ЦПХ имеет основополагающее значение для клинического применения, поскольку поддержание чистоты и дезинфекции корневого канала после первоначального лечения до следующего визита является одной из основных задач эндодонтической терапии. По результатам исследования однократные дозы были способны ингибировать рост исследуемых микроорганизмов и образование биопленки в течение 7 недель. ЦПХ-наполнитель разрушил 50% зрелых 3-дневных биопленок *E. faecalis* всего за 2 часа, а 7-дневных биопленок менее чем за 24 часа. В течение следующих месяцев концентрации ЦПХ увеличивались и поддерживались за счет непрерывного высвобождения [7].

Также проведены исследования по разработке и исследованию антимикробных свойств модифицированной акриловой смолы с ЦПХ. Система с медленным высвобождением, включенная в акриловую смолу холодного отверждения, может преодолеть проблему ее низкой субстанциальности и подавить рост бактерий зубного налета. Наибольшее высвобождение антисептика наблюдалось на седьмой день с последующим уменьшением, антимикробная активность ЦПХ была прямо пропорциональна увеличению его концентрации [19].

Самостоятельное использование ополаскивателя для полости рта на основе ЦПХ, также может влиять не только на стоматологический статус, но и на общее состояние здоровья пациента. Jeffcoat и др. обнаружили, что беременные женщины с заболеваниями пародонта, полоскавшие рот дважды в день ополаскивателем, содержащим 0,07% ЦПХ, имели более низкую частоту преждевременных родов, по сравнению с контрольной группой пациентов, которым было предписано полоскать рот водой. У испытуемых, использовавших ополаскиватель, родились дети со значительно более высоким гестационным возрастом и массой тела по сравнению с контрольной группой [8].

Исследования последних лет показывают, что ЦПХ обладает избирательным прямым и опосредованным действием на вирусные патогены: прямое действие ЦПХ связано с проникновением его молекул через капсидную оболочку вируса; а не прямое воздействие ЦПХ обусловлено активацией синтеза альфа-интерферона, что приводит к стимуляции местного иммунитета.

Исследования, проведенные Alvarez D. et al. в 2020 году установили, что короткое, 10-минутное воздействие раствора ЦПХ на полость рта блокирует репликацию вируса простого герпеса человека в эпителиальных клетках и фибробластах десен [4].

Ранее было показано, что в условиях *in vitro* и *in vivo* ЦПХ обладает противовирусной активностью против вирусов гриппа с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC50) 5-20 мкг/мл посредством прямой атаки на вирусную оболочку, нарушая при этом ее целостность и морфологию [15].

В исследованиях Seo H.W. et al. [16] было показано, что ЦПХ ингибирует сборку капсида и приводит к снижению биогенеза вируса гепатита В, специфически взаимодействует с димерным вирусным нуклеокапсидным белком и по сравнению с другими ингибиторами обеспечивает значительно лучшее снижение количества частиц вируса гепатита В. Таким образом, ЦПХ является эффективным фармакологическим агентом, который может потенциально применяться при лечении гепатита В.

Результаты исследований последних лет, проведенные в условиях *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что ЦПХ может быть эффективен против оболочечных вирусов, таких как респираторно-синцитиальный вирус или коронавирусы. Проведенное Mukherjee P.K. et al. скрининговое клиническое исследование, показало, что пероральное местное введение ЦПХ было эффективным при снижении тяжести и продолжительности лечения инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, инфицированных такими вирусами, как грипп, коронавирус или риновирус [12].

ЦПХ инактивирует вирус благодаря своему лизосомотропному действию и разрушению капсида. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали деградацию липидного бислоя оболочки различных штаммов вируса гриппа, обработанных 0,005% раствором ЦПХ. В проведенном клиническом исследовании было отмечено, что группа испытуемых, которые использовали 0,1% раствор ЦПХ в течение 75 дней в форме спрея для полости рта, имела более низкую частоту вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Таким образом, предполагается, что ЦПХ может оказывать профилактическое воздействие на инфицирование, в частности, вирусом гриппа, аденовирусом, риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и коронавирусом. ЦПХ в концентрации 0,05-0,1% был рекомендован для использования в качестве ополаскивателя для пациентов перед пероральным лечением для снижения вирусной нагрузки SARS-CoV-2.

8 января 2020 года Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний новый коронавирус был официально объявлен возбудителем коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19). Термин COVID-19 включает респираторные состояния, которые варьируют от простуды до тяжелой пневмонии с респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком и полиорганной недостаточностью. Вирус SARS-CoV-2 является положительным одноцепочечным РНК-вирусом. На его сферической поверхности расположены шипообразные белки, придающие коронообразный вид. Капсид обеспечивает специфичность к вирусу, а внутреннее ядро обеспечивает инфицирование и содержит белки, связанные с жизненным циклом вируса (сборка, формирование оболочки и патогенез). Липидный бислой с гликопротеинами помогает вирусу идентифицировать клетку-хозяина и сливается с ее мембраной, пепломеры помогают в

связывании вируса с хозяином [11]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является клеточным рецептором для SARS-CoV-2, поэтому АПФ2-экспрессирующие клетки могут действовать как клетки-мишени и восприимчивы к инфекции. Распределение рецепторов АПФ2 в разных частях тела может указывать на возможные пути инфекции. Мембрана, связанная с АПФ2, обнаруживается в клетках различных тканей, включая ткани слизистой оболочки, десны, неороговевающий плоский эпителий и эпителиальные клетки языка и слюнных желез. Снижение оральной вирусной нагрузки может привести к снижению риска передачи вируса через капли слюны или аэрозоли и, следовательно, способствовать борьбе с пандемией. Существует достаточно доказательств *in vitro* в поддержку использования антисептиков для потенциального снижения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и других коронавирусов [11,18].

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании сравнивалась вирулицидная способность антисептиков, в том числе содержащих ЦПХ. Применение последнего было эффективно в инактивации вирусной инфекции со снижением вирусной нагрузки на 99,9-99,99% даже при времени контакта 30 с. Вирусная нагрузка в слюне достоверно снижалась и этот эффект сохранялся в течение 6 часов [11].

Shen et al. [5] в 2019 идентифицировали 56 соединений, проявляющих противовирусную активность в отношении генно-инженерного человеческого CoV-OC43 (HCoV-OC43). ЦПХ проявлял противовирусную активность в отношении тяжелой формы CoV (MERS-CoV) и HCoV-NL63 со значением  $EC_{50}$  менее 5 мкМ, что соответствует значению соединения, которое считалось эффективным. ЦПХ был оценен как девятый по значимости среди исследуемых соединений.

Ополаскиватели для полости рта, содержащие ЦПХ, рекомендованы Ассоциациями стоматологов Италии и Испании для применения перед стоматологическими процедурами для обеспечения минимальных стандартов безопасности и минимизации риска передачи SARS-CoV-2.

Несмотря на то, что ЦПХ включен в широкий спектр безрецептурных препаратов, проблема возникновения резистентности ЦПХ в отношении микроорганизмов еще недостаточно исследована [10].

## Заключение

В настоящее время ведутся поиски активных антисептических средств. Одним из перспективных антисептиков является цетилпиридиния хлорид. Проведенный публикационный анализ базы данных Pubmed и РИНЦ дает общие представления о применении ЦПХ в современной медицинской практике в качестве антибактериального, противогрибкового и противовирусного агента в составе различных лекарственных средств.

## Литература

1. Видаль. Справочник лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/204> (дата обращения 04.03.2022)
2. Голуб В.А. Асептика и антисептика. Волгоград: ВолГМУ, 2019. 85 с.
3. Лысак В.В. Микробиология. Минск: БГУ, 2007. 426 с.
4. Alvarez D.M., Duarte L.F., Corrales N., Smith P.C., González P.A. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Research*. 2020; 179: 104818, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104818
5. Carrouel F., Gonçalves L.S., Conte M.P., Campus G., Fisher J, et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *J Dent Res*. 2021; 100(2): 124-132. doi: 10.1177/0022034520967933
6. Ehrhardt A., Mandelli J.Z., Bérnago V., Lopes W., Donato R.K., Zanette R.A., Fuentefria A.M. Glass ionomer cement modified by a imidazolium salt: adding antifungal properties to a biomaterial. *Braz J Microbiol*. 2021; 52(3): 1347-1352, doi: 10.1007/s42770-021-00511-5
7. Funk B., Kirmayer D., Sahar-Heft S., Gati I., Friedman M., Steinberg D. Efficacy and potential use of novel sustained release fillers as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis* biofilm in vitro. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 190, doi: 10.1186/s12903-019-0879-1
8. Haraszthy V.I., Sreenivasan P.K. Microbiological and clinical effects of an oral hygiene regimen. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017; 8: 85-89, doi: 10.1016/j.conctc.2017.08.010
9. Kang J.H., Jang Y.J., Kim D.J., Park J.W. Antimicrobial effectiveness of cetylpyridinium chloride and zinc chloride-containing mouthrinses on bacteria of halitosis and peri-implant disease. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30(6): 1341-7, doi: 10.11607/jomi.3824
10. Mao X., Auer D.L. Buchalla W., Hiller K.A., Maisch T., Hellwig E., et al. 20. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(8): e00576-20, doi: 10.1128/AAC.00576-20
11. Mateos-Moreno M.V., Mira A., Ausina-Márquez V., Ferrer M.D. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. *J Hosp Infect*. 2021; 113: 30-43. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.004
12. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K., Arters K., Adkins I., Ghannoum M.A., Salata R.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 74, doi: 10.1186/s12879-016-2177-8
13. Naoe T., Hasebe A., Horiuchi R., Makita Y., Okazaki Y., Yasuda K., et al. Development of tissue conditioner containing cetylpyridinium chloride montmorillonite as new antimicrobial agent: Pilot study on antimicrobial activity and biocompatibility. *J Prosthodont Res*. 2020; 64 (4):436-443, doi: 10.1016/j.jpor.2019.12.002
14. Paunovska M.L., Coleman N.J., Stevanovic M.M., Dimkov A.G., Gabric D., Gjorgievska E.S. Effects of Addition of Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds into Root Canal Sealers. *Eur J Dent*. 2019;13(2): 243-247, doi: 10.1055/s-0039-1688524
15. Popkin D.L., Zilka S., Dimaano M., Fujioka H., Rackley C., Salata R., et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. 2017; 2(2): 252-269, doi: 10.20411/pai.v2i2.200
16. Seo H.W., Seo J.P., Cho Y., Ko E. et al. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Research*. 2019; 263: 102-111, doi: 10.1016/j.virusres.2019.01.004



17. Teng F., He T., Huang S., Bo C.P., Li Z., Chang J.L., Liu J.Q., Charbonneau D., et al. Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. *Int J Oral Sci.* 2016; 8(3): 182-90, doi: 10.1038/ijos.2016.18
18. Vergara-Buenaventura A., Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58(8): 924-927, doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.016
19. Verma T., Sharma P., Kumar P., Tyagi K., Bhatnagar S., Raza M. Evaluation of antimicrobial property of modified acrylic resin-containing cetylpyridinium chloride. *J Orthod Sci.* 2020; 9(1):1, doi: 10.4103/jos.JOS\_6\_19
20. Xiang J., Li H., Pan B., Chang J., He Y., He T., Strand R., Shi Y., Dong W. Penetration and bactericidal efficacy of two oral care products in an oral biofilm model. *Am J Dent.* 2018; 31(1): 53-60.

## Prospects for the Use of Cetylpyridinium Chloride in Modern Medical Practice (Literature Review)

**Nozhkina N. N.**

*Senior Lecturer, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy*

**Abdukadyrova A. R.**

*Student, Faculty of Pharmacy*

**Nozhina E. A.**

*Student, Faculty of Pharmacy*

**Dvorskaya O. N.**

*Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy*

*South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Dvorskaya Oksana; e-mail: dvoksnik@gmail.com

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Currently, the search for antiseptic agents is being actively conducted, including in connection with the spread of the SARS-CoV-2 virus. One of the promising antiseptics is cetylpyridinium chloride (CPC). The published analysis of the Pubmed database provides a general idea of the use of CPC in modern medical practice as an antibacterial, antifungal and antiviral agent in the composition of various medicines and products for dentistry.

**Keywords:** antiseptics, cetylpyridinium chloride, antimicrobial activity, antiviral effect

### References

1. Vidal. Directory of medicines. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/204> Accessed: 04.03.2022.
2. Golub V.A. Aseptika i antiseptika. [Aseptics and antiseptics.] Volgograd: VolgSMU, 2019. (In Russ.)
3. Lysak V.V. Mikrobiologiya. [Microbiology.] Minsk: BGU, 2007. (In Russ.)
4. Alvarez D.M., Duarte L.F., Corrales N., Smith P.C., González P.A. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Research.* 2020; 179 :104818, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104818
5. Carrouel F., Gonçalves L.S., Conte M.P., Campus G., Fisher J, et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *J Dent Res.* 2021;100(2):124-132, doi: 10.1177/0022034520967933

6. Ehrhardt A., Mandelli J.Z., Bérghamo V., Lopes W., Donato R.K., Zanette R.A., Fuentefria A.M. Glass ionomer cement modified by a imidazolium salt: adding antifungal properties to a biomaterial. *Braz J Microbiol.* 2021; 52(3):1347-1352, doi: 10.1007/s42770-021-00511-5
7. Funk B., Kirmayer D., Sahar-Heft S., Gati I., Friedman M., Steinberg D. Efficacy and potential use of novel sustained release fillers as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis* biofilm in vitro. *BMC Oral Health* 2019;19(1):190, doi: 10.1186/s12903-019-0879-1
8. Haraszthy V.I., Sreenivasan P.K. Microbiological and clinical effects of an oral hygiene regimen. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017; 8: 85-89, doi: 10.1016/j.conctc.2017.08.010
9. Kang J.H., Jang Y.J., Kim D.J., Park J.W. Antimicrobial effectiveness of cetylpyridinium chloride and zinc chloride-containing mouthrinses on bacteria of halitosis and peri-implant disease. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30(6):1341-7, doi: 10.11607/jomi.3824.
10. Mao X., Auer D.L. Buchalla W., Hiller K.A., Maisch T., Hellwig E., et al. 20. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(8): e00576-20, doi: 10.1128/AAC.00576-20
11. Mateos-Moreno M.V., Mira A., Ausina-Márquez V., Ferrer M.D. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. *J Hosp Infect.* 2021; 113: 30-43, doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.004
12. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K., Arters K., Adkins I., Ghannoum M.A., Salata R.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 74, doi: 10.1186/s12879-016-2177-8
13. Naoe T., Hasebe A., Horiuchi R., Makita Y., Okazaki Y. Yasuda K., et al. Development of tissue conditioner containing cetylpyridinium chloride montmorillonite as new antimicrobial agent: Pilot study on antimicrobial activity and biocompatibility. *J Prosthodont Res.* 2020; 64 (4):436-443, doi: 10.1016/j.jpor.2019.12.002
14. Paunovska M.L., Coleman N.J., Stevanovic M.M., Dimkov A.G., Gabric D., Gjorgjevska E.S. Effects of Addition of Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds into Root Canal Sealers. *Eur J Dent.* 2019; 13(2): 243-247, doi: 10.1055/s-0039-1688524
15. Popkin D.L., Zilka S., Dimaano M., Fujioka H., Rackley C., Salata R., et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun.* 2017; 2(2): 252-269, doi: 10.20411/pai.v2i2.200
16. Seo H.W., Seo J.P., Cho Y., Ko E. et al. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Research.* 2019; 263: 102-111, doi: 10.1016/j.virusres.2019.01.004
17. Teng F., He T., Huang S., Bo C.P., Li Z., Chang J.L., Liu J.Q., Charbonneau D., et al. Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. *Int J Oral Sci.* 2016;8(3):182-90, doi: 10.1038/ijos.2016.18
18. Vergara-Buenaventura A., Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58(8): 924-927, doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.016
19. Verma T., Sharma P., Kumar P., Tyagi K., Bhatnagar S., Raza M.. Evaluation of antimicrobial property of modified acrylic resin-containing cetylpyridinium chloride. *J Orthod Sci.* 2020; 9(1):1, doi: 10.4103/jos.JOS\_6\_19
20. Xiang J., Li H., Pan B., Chang J., He Y., He T., Strand R., Shi Y., Dong W. Penetration and bactericidal efficacy of two oral care products in an oral biofilm model. *Am J Dent.* 2018; 31(1): 53-60.

# Исследование стабильности таблеток Пирона при хранении в естественных условиях

**Пучнина С. В.<sup>1</sup>**

*к.фарм.н., доцент, кафедра фармакологии и фармации*

*ORCID: 0000-0002-8591-4615*

**Сульдин А. С.<sup>1,2</sup>**

*к.фарм.н., доцент, кафедра фармакологии и фармации, кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии*

*ORCID: 0000-0003-4366-7772*

**Сульдин А. В.<sup>2</sup>**

*д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии*

**Каликина И. Ю.<sup>2</sup>**

*аспирант*

*ORCID 0000-0002-4495-0118*

*1 – ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Российская Федерация*

*2 – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Каликина Ирина Юрьевна; **e-mail:** kalikinaira@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Цель.** Определение стабильности различных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при хранении в естественных условиях. **Материалы и методы исследования:** Проанализированы три экспериментальные серии таблеток нового противовоспалительного лекарственного средства «Пирон». Исследование стабильности проводилось в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания, ГОСТ Р 57129-2016 и ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов». В процессе хранения в естественных условиях (температура не выше 25 °С, в сухом защищенном от света месте) все три серии препарата подвергались анализу в соответствии с действующей нормативной документацией и проектом спецификации по следующим показателям: описание, подлинность, однородность массы, растворение, однородность дозирования, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. **Результаты.** В результате анализа стабильности готовой лекарственной формы «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» установлено, что за период хранения в естественных условиях (температура не выше 25 °С, в сухом защищенном от света месте) параметры качества по всем показателям удовлетворяли требованиям спецификации. **Заключение.** Исследована и подтверждена стабильность таблеток нового современного нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при хранении в естественных условиях. Срок хранения составляет не менее двух лет.

**Ключевые слова:** остеоартроз, таблетки, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), стабильность

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-2-65-72

**Для цитирования:** Пучнина С. В., Сульдин А. С., Сульдин А. В., Каликина И. Ю. Исследование стабильности таблеток Пирона при хранении в естественных условиях. *Медицина* 2022; 10(2): 65-72.

## Введение

По данным статистики, деформирующий артроз снижает качество жизни более 14 миллионов россиян. В целом распространенность остеоартроза достигает значений, обеспечивающих его попадание в тройку наиболее часто диагностируемых соматических патологий. Отмечающаяся в последние годы тенденция к «старению» населения усугубляет проблему распространенности остеоартроза [1,2].

В основе заболевания лежит воспаление, характеризующееся болевым синдромом и снижением подвижности сустава, что влечет за собой значительное ухудшение качества жизни. Современная медицинская наука рассматривает остеоартроз как «гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными признаками». Провоспалительная деятельность простагландинов приводит к нарушению метаболизма тканей сустава, при этом в клетках начинают преобладать дегенеративно-дистрофические процессы. Это способствует быстрому прогрессированию заболевания и его переходу в хроническую форму [3]. Базовая терапия остеоартроза в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями включает использование противовоспалительных препаратов. Несмотря на имеющиеся побочные эффекты, эта группа наиболее востребована среди врачей и пациентов [1,4,5].

На базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» синтезировано новое инновационное нестероидное противовоспалительное средство на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)-этидил)пиперазин-2-она (фармацевтическая субстанция «Пирон»). Пирон проявляет противовоспалительную, анальгетическую, антипиретическую активность, способствует восстановлению функционирования сустава. Одним из преимуществ Пирона является высокая селективность ингибирования ЦОГ-2, что способствует увеличению биодоступности, эффективному достижению терапевтического действия и низкой токсичности фармацевтической субстанции [6]. Разработана твердая лекарственная форма – таблетки, покрытые оболочкой, содержащая 50 мг действующего вещества [7]. В процессе хранения лекарственных препараты, несмотря на защитные покрытия, под действием внешних факторов (температура, влажность, материал первичной упаковки и др.) могут изменять свои физико-химические свойства. Вследствие всего вышеперечисленного, изучение стабильности лекарственного препарата в различных условиях имеет большую значимость в процессе фармацевтической разработки [8,9,10].

## Цель исследования

**Целью исследования** являлось определение стабильности различных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при хранении в естественных условиях.

## Материалы и методы исследования

Исследовано три серии препарата «Пирон»: 010216; 020216; 030216. При выборе упаковки исходили из ее практичности с точки зрения материала, защиты от воздействия влаги и ультрафиолетового излучения, безопасности и совместимости конструкционных материалов с лекарственным средством, экономичности. Первичная упаковка (банка полимерная с крышкой и контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной) обеспечивает качественную защиту от влияния внешних факторов, индифферентна по отношению к лекарственному средству, обладает влагоустойчивостью. Вторичная картонная упаковка обеспечивает дополнительную защиту от механических повреждений и от воздействия ультрафиолетового излучения.

Ранее была изучена стабильность модельных таблеток при хранении в экстремальных условиях «ускоренного старения». При температуре  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности  $75 \pm 5\%$  экспериментальный срок хранения составил 184 дня, что соответствует двум годам хранения в естественных условиях.

При планировании эксперимента по изучения стабильности лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» были определены временные точки, когда проводился полный анализ исследуемых таблеток. По результатам оформлялись протоколы анализа серий, на основании которых заполнялись сводные протоколы исследования стабильности лекарственной формы в естественных условиях хранения: при температуре не выше  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в сухом защищенном от света месте в банках полимерных с крышками.

Исследование стабильности выбранных серий «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» проводилось в интервалах: через 0,25 года; 0,5 года; 0,75 года; 1 год; 1,5 года; 2 года; 2,5 года по показателям: описание, подлинность, однородность массы, растворение, однородность дозирования, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. Анализ и оценка показателей выполнялись в соответствии с разработанной нормативной документацией на данный лекарственный препарат. Исследование однородности дозирования и количественного определения, остаточных органических растворителей, примесей, подлинности препарата «Пирон» проводилось методом ВЭЖХ (хроматографическая система Shimadzu LC-20, аналитическая колонка Kromasil 300-5C8 250 x 4.6 мм, 5 мкм, производства компании AkzoNobel (Голландия)). В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил – вода в соотношении 25:75. Скорость потока в подвижной фазе: 1,0 мл/мин. Детектирование осуществляли при длине волны 375 нм.

Для теста «Растворение» использовали аппарат типа «лопастная мешалка», ERWEKA DT 820, (Германия). Условия испытания: среда растворения – 2% раствор натрия додецилсульфата, объем среды растворения – 600 мл, скорость вращения лопастной мешалки – 50 об/мин. Количество перешедшей в среду субстанции оценивали также с помощью метода ВЭЖХ. Испытания осуществлялись согласно методикам действующей фармакопеи.

Исследование опиралось на нормативную документацию: ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств» XIV издания Государственной Фармакопеи Российской Федерации; «Руководство

по экспертизе лекарственных средств, том III» (глава 12); ГОСТ Р 57129-2016 (Национальный стандарт РФ «Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения»; ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов».

## Результаты и их обсуждение

Предварительные данные анализа экспериментальных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в начальной (нулевой) точке исследования приведены в табл.1. Все серии таблеток соответствовали требованиям нормативной документации.

*Таблица 1. Результаты анализа экспериментальных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в банках полимерных в начальной точке эксперимента*

Наименование показателей	Показатели и нормы по нормативной документации	Результат анализа		
		010216	020216	030216
Описание	Таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы.	Соответствует		
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца Пирона.	Соответствует		
Однородность массы дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0009.15). Допустимое отклонение 0,210 г ± 7,5 %. От 0,194 г до 0,226 г.	0,210 г	0,209 г	0,211 г
Растворение для твердых дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0014.15). ВЭЖХ. Не менее 75 % через 45 мин.	85 %	84 %	86 %
Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0008.15). Допустимое отклонение ± 15 %.	- 3,03; + 4,87	- 3,21; + 2,93	- 4,02; + 3,42
Посторонние примеси	Содержание единичной примеси – не более 1,0 %.	0,07 %	0,06 %	0,08 %
	Суммарное содержание неидентифицируемых примесей – не более 2,0 %.	0,49 %	0,60 %	0,57 %
Микробиологическая чистота	Категория 3 А.	Соответствует		
Количественное определение	От 46,25 до 53,75 мг Пирона в одной таблетке.	51,30	49,71	50,01

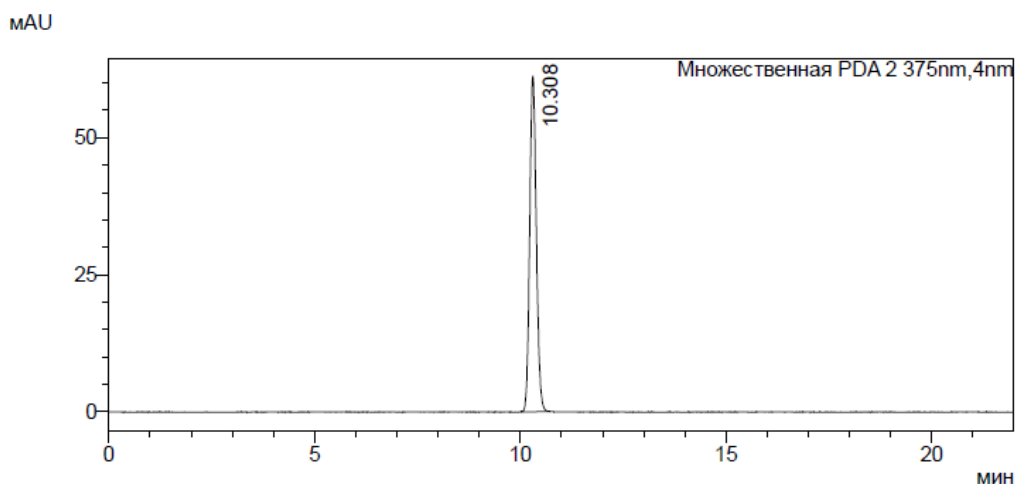
В течение первого года хранения анализ проводился каждые три месяца, а далее – каждые полгода. В табл. 2 представлены данные, полученные в результате 2,5 лет хранения модельных серий таблеток.

*Таблица 2. Результаты анализа экспериментальных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в банках полимерных, срок хранения 2,5 года*

Наименование показателей	Показатели и нормы по нормативной документации	Результат анализа		
		010216	020216	030216
Описание	Таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые плёночной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы.	Соответствует		
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца Пирона.	Соответствует		
Однородность массы дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0009.15). Допустимое отклонение $0,210 \pm 7,5 \%$ . От 0,194 г до 0,226 г.	0,209 г	0,208 г	0,209 г
Растворение для твердых дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0014.15) [10]. ВЭЖХ. Не менее 75 % через 45 мин.	83 %	83 %	83 %
Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0008.15). Допустимое отклонение $\pm 15 \%$ .	- 3,14; + 2,01	- 3,24; + 2,63	- 2,78; + 1,78
Посторонние примеси	Содержание единичной примеси – не более 1,0 %.	0,15 %	0,14 %	0,19 %
	Суммарное содержание неидентифицируемых примесей – не более 2,0 %.	0,89 %	0,93 %	0,90 %
Микробиологическая чистота	Категория 3 А.	Соответствует		
Количественное определение	От 46,25 до 53,75 мг Пирона в одной таблетке.	50,60	49,87	49,87

Проанализированы хроматограммы растворов трех серий, содержащих фармацевтическую субстанцию Пирон, проведена оценка образцов по показателям качества: «Количественное определение», «Однородность дозирования», «Растворение», «Посторонние примеси» до закладки и в конце исследования хранения в естественных условиях. Определены массовые концентрации Пирона, перешедшего в раствор, значимые изменения в течение всего срока исследования отсутствуют. Образец хроматограммы исследуемого раствора Пирона серии 010216 при хранении в естественных условиях в сухом, защищенном от света месте, температура не выше 25°C приведен на рис.1.

Рис. 1. Хроматографический профиль испытуемого раствора.



PDA Ch2 375nm							
Пик No.	Начало пика	Вр.удерж.	Конец пика	Площадь	Площадь%	Высота	Высота%
1	10.016	10.308	10.720	686605	100.000	61066	100.000
Сумма				686605	100.000	61066	100.000

В результате анализа полученных данных при исследовании стабильности готовой лекарственной формы «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» можно сделать вывод, что в течении 2,5 лет экспериментального хранения при 25 °С все три серии таблеток соответствуют требованиям спецификации: описание, растворение, однородность дозирования, количественное содержание, подлинность и др. Различия параметров качества между тремя исследуемыми сериями готовой твердой дозированной лекарственной формы минимальны. Установленный срок годности препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при рекомендуемых условиях хранения составляет не менее 2 лет.

## Выводы

Исследована стабильность таблеток нового современного инновационного нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» (фасовка в банки полимерные с крышками по 30 или 50 таблеток и контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток). Срок годности препарата в рекомендуемых условиях хранения (температура 25°С, в сухом защищенном от света месте) составляет 2 года.

## Литература

1. Самарцев В.А., Кадынцев И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению тендинитов, энтезитов и дегенеративных заболеваний суставов. *Пермский медицинский журнал* 2018; 4: 46-49.
2. Шакурова С.М., Хамроева З.Д., Шодиев Б.Р., Каримова Г.Н. Остеоартроз как важная проблема гериатрии. *Вестник Авиценны* 2016; 1 (66): 137-143.
3. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. *РМЖ. Ревматология* 2012; 7: 376-380.



4. Гаркави А.В., Кавалерский Г.М., Терехин С.В., Мещеряков В.А. Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС? *РМЖ. Медицинское обозрение* 2018; 1: 50-53.
5. Носков С.М. Консервативное лечение остеоартроза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 208 с.
6. Котегов В.П., Машевская И.В., Махмудов Р.Р. и др. Разработка нестероидного противовоспалительного средства для лечения остеоартроза на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)-этилиден)пиперазин-2-она. Материалы Международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ, «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет». Пермь, 2018. С. 20-23.
7. Сульдин А.С., Пучнина С.В., Сульдин А.В. Оптимизация состава противовоспалительного лекарственного препарата Пирон. *Фармация* 2020; 69: 34–39.
8. Миронов А.Н., Сакаева И.В., Бунятян Н.Д. и др. Изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т.1. М.: 2014, с. 224-268.
9. Прокопов И.А., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И. и др. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств* 2014; 4: 198-202.
10. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 3: 8-11.
11. Каликина И.Ю., Пучнина С.В., Сульдин А.С. Исследование стабильности таблеток пилона в условиях «ускоренного старения». *Вестник ПГФА* 2020; 25: 149-150.

## Stability Studies of Piron Tablets During Storage in Natural Conditions

**Puchnina S. V.**<sup>1</sup>

*PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Pharmacology and Pharmacy,  
ORCID: 0000-0002-8591-4615*

**Suldin A. S.**<sup>1,2</sup>

*PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Pharmacology and Pharmacy, Chair for Industrial  
Technology of Medicinal Drugs with a Biotechnology course,  
ORCID: 0000-0003-4366-7772*

**Suldin A. V.**<sup>2</sup>

*Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pharmaceutical Technology*

**Kalikina I. Yu.**<sup>2</sup>

*Postgraduate Student,  
ORCID 0000-0002-4495-0118*

*1 – Perm State University, Perm, Russian Federation*

*2 – Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Kalikina Irina; e-mail: kalikinaira@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

**Objective.** Determination of the stability of different series of the drug "Piron film-coated tablets, 50 mg", when stored in natural conditions. **Materials and methods.** Three experimental series of new anti-inflammatory drug Piron tablets were analyzed. The stability study was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the XIV edition, GOST P 57129-2016 and ICH Q1A: 2003 "Study of the stability of new pharmaceutical substances and drugs." During storage in natural conditions (temperature not higher than 25 °C, in a dry place protected from light), in accordance with the current regulatory documentation and draft specification

all three series of the drug were analyzed by indicators: description, authenticity, mass uniformity, dissolution, dosage uniformity, impurities, microbiological purity, quantitative determination. **Results.** As a result of stability analysis of the finished dosage form "Piron film-coated tablets, 50 mg", we can conclude that during the storage period in natural conditions (temperature not higher than 25 °C, in a dry place protected from light) quality parameters met specification requirements. **Conclusion.** The stability of tablets of the new modern non-steroidal anti-inflammatory drug "Piron film-coated tablets, 50 mg" during storage was investigated and confirmed, when stored under natural conditions. The shelf life is at least two years.

**Keywords:** osteoarthritis, tablets, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), stability

## References

1. Samartsev V.A., Kadyntsev I.V. Differentsirovanny podkhod k diagnostike i lecheniyu tendinitov, entezitov i degenerativnykh zabollevaniy sustavov. [A differentiated approach to the diagnosis and treatment of tendonitis, enthesitis and degenerative joint diseases.] *Permskiy meditsinskiy zhurnal [Perm Medical Journal]* 2018; 4: 46-49. (In Russ.)
2. Shakurova S.M., Khamroeva Z.D., Shodiev B.R., Karimova G.N. Osteoartroz kak vazhnaya problema geriatрии. [Osteoarthritis as an important issue in geriatrics] *Vestnik Avitsenny [Avicenna's Bulletin]* 2016; 1 (66): 137-143. (In Russ.)
3. Badokin V.V. Osteoartroz: sovremennoe sostoyanie problemy i taktika lecheniya. [Osteoarthritis: current state of the problem and treatment tactics] *RMZh. Revmatologiya [RMJ. Reumatology]* 2012; 7: 376-380. (In Russ.)
4. Garkavi A.V., Kavalerskiy G.M., Terekhin S.V., Meshcheryakov V.A. Kupirovanie bolevoogo sindroma – est' li al'ternativa NPVS? [Relief of pain syndrome – Is there an alternative to NSAIDs?] *RMZh. Meditsinskoe obozrenie [RMJ. Medical Review]* 2018; 1: 50-53. (In Russ.)
5. Noskov S.M. Konservativnoe lechenie osteoartroza. [Conservative treatment of osteoarthritis.] Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.)
6. Kotegov V.P., Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R. et al. Razrabotka nesteroidnogo protivovospalitel'nogo sredstva dlya lecheniya osteoartroza na osnove (Z)-3-(2-okso-2-(4-tolil)-etiliden)piperazin-2-ona. [Development of a non-steroidal anti-inflammatory agent for the treatment of osteoarthritis based on (3)-3-(2-oxo-2-(4-tolyl)-ethylidene)piperacin-2-one.] *Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchenoy 100-letiyu kafedry organicheskoy khimii PGNIU, «Ot sinteza polietilena do stereodivergentnosti: razvitie khimii za 100 let» [Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 100th anniversary of the Department of Organic Chemistry of PSNIU, "From the synthesis of polyethylene to stereodivergence: the development of chemistry over 100 years".] Perm', 2018. P. 20-23. (In Russ.)*
7. Sul'din A.S., Puchnina S.V., Sul'din A.V. Optimizatsiya sostava protivovospalitel'nogo lekarstvennogo preparata Piron. [Optimization of the composition of the anti-inflammatory drug Piron.] *Farmatsiya [Pharmacy]* 2020; 69: 34-39. (In Russ.)
8. Mironov A.N., Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D. et al. Izuchenie stabil'nosti i ustanovlenie srokov godnosti lekarstvennykh sredstv. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. T.1. [The study of stability and the establishment of shelf life of drugs. Guidelines for the examination of medicines. Vol. 1.] Moscow: 2014; 1: 224-268. (In Russ.)
9. Prokopov I.A., Kovaleva E.L., Mit'kina L.I. et al. Voprosy stabil'nosti lekarstvennykh sredstv, vzaimosvyaz' s pervichnoy upakovkoy. [Issues of drug stability, relationship with primary packaging.] *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Development and registration of medicines]* 2014; 4: 198-202. (In Russ.)
10. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L. et al. Osnovnye podkhody k izucheniyu stabil'nosti lekarstvennykh sredstv: otechestvennyy i mezhdunarodnyy opyt. [The main approaches to the study of the stability of drugs: domestic and international experience.] *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products]* 2013; 3: 8-11. (In Russ.)
11. Kalikina I.Yu., Puchnina S.V., Sul'din A.S. Issledovanie stabil'nosti tabletok pirona v usloviyakh «uskorennoy stareniya». [Study of the stability of pyrone tablets under conditions of "accelerated aging".] *Vestnik PGFA [PGFA Bulletin]* 2020; 25: 149-150. (In Russ.)

# Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи. Обзор литературы

**Бойко Э. В.**<sup>1,2,3</sup>

*д.м.н., профессор, директор<sup>1</sup>; заведующий, кафедра офтальмологии<sup>2</sup>; профессор, кафедра офтальмологии<sup>3</sup>*  
ORCID 0000-0002-7413-7478

**Панова И. Е.**<sup>1</sup>

*д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе*  
ORCID 0000-0001-7443-4555

**Петросян Ю. М.**<sup>1,2</sup>

*лаборант, научно-образовательный отдел<sup>1</sup>; клинический ординатор, кафедра офтальмологии<sup>2</sup>*  
ORCID 0000-0003-4081-0078

**Самкович Е. В.**<sup>1</sup>

*к.м.н., врач-офтальмолог, 3 хирургическое отделение*  
ORCID 0000-0002-5573-5712

1 – Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Петросян Юрий Микаелович; **e-mail:** petrosyan.yurij@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Меланома хориоидеи является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения, развитие которой сопряжено с риском метастазирования и возможностью летального исхода, что говорит об актуальности поиска и применения эффективных методов лечения данной патологии. На сегодняшний день в лечении меланомы хориоидеи предпочтение отдается органосохранным методам, направленным на достижение локального контроля над опухолью. К одним из перспективных органосохраняющих методик относится фотодинамическая терапия, представляющая собой метод лечения, основанный на способности фотосенсибилизатора поглощать свет, получать энергию и вступать во взаимодействие с химическими субстанциями, с дальнейшим развитием в тканях-мишенях токсических фотодинамических реакций, возникновение которых возможно при одновременном присутствии в опухоли трех компонентов: фотосенсибилизатора, света и кислорода. В нашей стране существуют отдельные исследования, посвященные лечению меланомы хориоидеи с помощью фотодинамической терапии и, в основном, они представлены экспериментальными работами, пилотными исследованиями и демонстрациями клинических случаев. Целью данного научного обзора является обобщение данных о фотодинамической терапии и применении данной методики в лечении меланомы хориоидеи.

**Ключевые слова:** меланома хориоидеи, фотодинамическая терапия, увеальная меланома, фотосенсибилизаторы, офтальмоонкология, лечение меланомы хориоидеи

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-2-73-92

**Для цитирования:** Бойко Э. В., Панова И. Е., Петросян Ю. М., Самкович Е. В. Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи. Обзор литературы. *Медицина* 2022; 10(2): 73-92.

## Введение

Опухоли сосудистой оболочки глаза составляют более 2/3 всех внутриглазных новообразований, причем 75-77% локализируются в хориоидее [1-6]. По частоте преобладают именно первичные злокачественные опухоли (меланомы) [3,4,6]. Меланома хориоидеи (МХ) – пигментная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в собственной сосудистой оболочке глаза из клеток (меланоцитов), продуцирующих пигмент меланин [3]. Данная опухоль является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения, развитие которой сопряжено с риском метастазирования и возможностью летального исхода, [3-6], что говорит об актуальности поиска и применения эффективных методов лечения данной патологии.

На сегодняшний день в лечении МХ предпочтение отдается органосохраняющим технологиям, которые обладают достаточной эффективностью и избирательностью действия, что важно для сохранения функционально значимых структур глаза, не вовлечённых в патологический процесс [7]. Согласно клиническим рекомендациям по «Уvealной меланоме» (2020 г.) золотым стандартом лечения МХ является брахитерапия офтальмоаппликаторами с изотопами Ru/Rh<sup>106</sup>. К органосохраняющим методикам также относятся блокэксцизия, транспупиллярная и транссклеральная термотерапия и стереотаксическая хирургия [8-11]. Важной задачей при локальном лечении внутриглазных злокачественных новообразований, в частности МХ, является достижение максимальной эффективности разрушения опухоли в сочетании с минимальным повреждением прилегающих структур [12].

Одним из перспективных методов лечения МХ, который появился в нашей стране относительно недавно, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [13,14]. ФДТ – это метод лечения, основанный на способности фотосенсибилизатора (ФС) поглощать свет, получать энергию и вступать во взаимодействия с химическими субстанциями, с дальнейшим развитием в тканях-мишенях токсических фотодинамических реакций (ФДР) [4,15-19]. Согласно определению профессора Цыба А.Ф.: «Фотодинамическая терапия является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов – фотосенсибилизатора, света и кислорода» [20]. В офтальмологии наибольшее применение данная методика получила в лечении сосудистых заболеваний сетчатки [6].

В нашей стране существуют отдельные исследования, посвященные лечению МХ с помощью ФДТ и, в основном, они представлены экспериментальными работами, пилотными исследованиями и демонстрациями клинических случаев. Целью данного научного обзора является обобщение данных о ФДТ и применении данной методики в лечении МХ.

## История развития фотодинамической терапии

Впервые фототоксический эффект на живые ткани в присутствии акридинового красителя был открыт случайным образом студентом-медиком Мюнхенского университета О. Raab в 1898 г. Делая опыты над простейшими, Raab выявил разрушающее действие видимого света, направленного на краситель. Однако более детальное описание и объяснение этого процесса дал его научный руководитель профессор Н. von Tarpeiner, который ввел такие понятия как «фотодинамический эффект», «фотодинамическое воздействие» и «фотосенсибилизатор». Таким образом, началось развитие фотодинамической терапии, как метода лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических [19].

Совершенствование ФДТ в начале XX века связано с именами таких ученых и врачей как Niels Ryberg Finsen, Jesionek A., Hasselbach K.A., Hausmann W., Fisher H. и Policard A., благодаря которым были открыты лечебное действие концентрированного светового излучения, эффективность ФДТ при раке кожи, необходимость кислорода для фотогомолиза, диагностическое значение флюоресценции и др. [21].

Более осознанный подход к применению ФДТ и обоснование его лечебных механизмов начались с середины XX века, что было обусловлено появлением возможности визуализации границ опухоли и определения её распространённости, открытием фотосенсибилизаторов 2-го поколения, обладающими более высокими качествами, а также подтверждением онкологическими сообществами эффективности ФДТ [22,23].

В России применение ФДТ в клинической практике началось около 30 лет назад. Инициатором внедрения данной методики в отечественную медицину был директор института лазерной хирургии, профессор Скобелкин О.К. Дальнейшее развитие ФДТ произошло благодаря работам профессоров Цыба А.Ф., Миронова А.Ф., Странадко Е.Ф., Филоненко Е.В., Каплана М.А. и др. [24].

Работы по применению ФДТ при МХ в нашей стране в основном принадлежат Терещенко А.В., Белому Ю.А., Володину П.Л., Каплану М.А. и др.

## Фотосенсибилизаторы

ФС – это природные или синтетические вещества, обладающие способностью модифицировать энергию света путем её поглощения. На сегодняшний день известны тысячи фотосенсибилизирующих агентов, однако детально изучены и применяются в клинической практике лишь некоторые из них [18-21,25,26].

Опыт применения ФДТ в лечебных целях позволил выделить основные свойства «идеального» ФС [21,25]:

- минимальная токсичность в инертном состоянии, то есть при отсутствии облучения;
- высокий контраст накопления в ткани-мишени с минимальной задержкой в здоровых тканях;
- максимум поглощения в длинноволновой части спектра для глубокого проникновения света в ткани;
- высокая фотохимическая активность с максимальным выходом токсичных метаболитов кислорода;
- отсутствие фототоксичных продуктов распада;
- быстрый фармакодинамический путь и элиминация из организма;
- стабильность при хранении и эксплуатации.

Эффективность фотосенсибилизирующего агента зависит от различных факторов, в частности от его фотохимических и фотофизических свойств. Глубина действия ФДТ зависит от максимума абсорбционной возможности ФС. Чем больше длина волны светового потока, тем эффективнее свет проникает в глубину биологических тканей. Так, глубина пенетрации при длине волны 630 нм составляет 2-3 мм, в то время как при длине волны 700-800 нм – 5-6 мм. Кроме того, есть другие факторы, влияющие на эффективность того или иного ФС (их метаболизм, pH, путь введения) [21,27].

*Классификация фотосенсибилизаторов.* На нынешнем этапе развития ФДТ принято выделять три основных семейства (поколения) ФС [18,19,24,26]:

- производные порфирина: гематопорфирин, фотофрин I/II, фотокарцинорин, фотосан, фотогем, гематодрекс; 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛА) и др.;
- хлорофилл-основанные ФС: хлорин еб, этиопурпурин олова, тексафирин лютеция, фотолон, фотодитазин, радохлорин и др.;
- красители (фталоцианин, нафталоцианин и др.).

*Производные порфирина.* Производные порфирина относятся к I поколению ФС и являются самыми изученными фотодинамическими агентами [20,21]. Данные ФС нетоксичны, не вызывают болезненных ощущений у пациентов при ФДТ, а также могут применяться в амбулаторных условиях. Однако у производных порфирина есть ряд недостатков, а именно [20]:

- небольшой пик поглощения в длинноволновом спектре (пик поглощения при длине волны 630 нм), что необходимо компенсировать высокими дозами препарата, мощностью источника света и длительностью воздействия;
- невысокий квантовый выход синглетного кислорода;
- продолжительная кожная фоточувствительность (2,5-3 месяца), что может сопровождаться солнечными ожогами;
- высокая стоимость.

За рубежом чаще всего используется вертепорфин, который относится к производным бензопорфирина и представляет собой смесь активных стереоизомеров [28]. Препарат имеет максимум поглощения при длине волны 690 нм, что сопровождается значительной глубиной проникновения в ткань, быстро выводится из организма и обладает высоким показателем селективности накопления в злокачественных опухолях [20].

*Производные хлорина.* ФС второго поколения (семейства) являются химически чистыми, имеют максимум поглощения больше 650 нм и отличаются низкой кожной фототоксичностью. Наиболее часто из этой группы применяются препараты на основе хлорина еб. Среди российских аналогов широкое применение в клинике нашел фотодитазин (N-диметиоглюкаминная соль хлорина еб), а также препарат белорусского производства фотолон (тринатриевая соль хлорина еб). К преимуществам препаратов данной группы относятся [17,19,20]:

- гидрофильность;
- высокий контраст накопления в тканях-мишенях;
- быстрое выведение из тканей глазного яблока – до 1 часа;
- глубина проникновения света в биологические ткани до 5-7 мм.

*Красители.* Наиболее известным ФС из этой группы является фотосенс (гидроксиалюминия трисульфопталоцианин). Преимущества данного препарата неоспоримы [20]:

- гидрофильность;
- высокий квантовый выход синглетного кислорода, превосходящий максимум производных хлоринового ряда и порфиринового ряда, что позволяет достигнуть максимально полных некрозов;

- глубина проникновения света в биологические ткани – 10 мм;
- относительная дешевизна.

Однако фотосенс имеет ряд серьезных недостатков, к которым относятся невысокая селективность накопления препарата в опухолевой ткани, длительный период кожной фототоксичности (до 6 месяцев), выраженная цитотоксичность с риском развития системных воспалительных реакций [20].

*Методика проведения ФДТ меланомы хориоидеи с фотолоном согласно инструкции по применению.* Фотолон вводится внутривенно капельно из расчета 0,8 мг на 1 кг массы тела. Рассчитанную дозу, предварительно растворив в физиологическом растворе, вводят в течение 30 минут и через 3 часа после инфузии проводят сеанс ФДТ. Максимальная абсорбционная возможность Фотолона составляет 660-670 нм. Именно светом такой длины волны происходит лазерное облучение опухоли полями диаметром 3-4,5 мм от периферии к центру с перекрытием соседних полей на 15-20% и захватом здоровых тканей на 1,5-2 мм. Энергия облучения периферии новообразования составляет 50 Дж/см<sup>2</sup>, а верхушки – 100 Дж/см<sup>2</sup>.

## Механизм противоопухолевого действия фотодинамической терапии

При системном введении ФС отмечается его интенсивное накопление в тканях с повышенной митотической активностью, эндотелии новообразованных сосудов, а также клетках паренхимы опухолей [21,28,29]. В зависимости от характеристик ФС и патологического очага контраст накопления по отношению к здоровой ткани может достигать от 4:1 до 10:1 [21].

При действии света определенной длины волны, которая соответствует максимуму поглощения ФС, используемого при ФДТ, в опухолевой ткани развиваются токсические фотодинамические реакции, которые оказывают повреждающее действие именно на опухолевые клетки, в то время как здоровая ткань остаётся интактной [17,19,21,27], что бесспорно относится к преимуществам ФДТ.

Поглощая световые фотоны, ФС получает энергию и переходит в активное, то есть возбужденное состояние. Последующая потеря этой энергии может привести к обратному переходу ФС в инертное состояние, что сопровождается флуоресценцией, или к взаимодействию с окружающими химическими субстанциями, что приводит к возникновению реакций Фентона. При реакции Фентона I типа образуются промежуточные радикалы, которые вступают в химическое взаимодействие с кислородом тканей и образуют активные формы кислорода (гидроксил, супероксид и



др.), что сопровождается окислительным стрессом. II тип реакции характеризуется взаимодействием возбужденного ФС с кислородом и переходом его в активную высокотоксичную синглетную форму, которая играет одну из основополагающих ролей в противоопухолевом действии ФДТ [17,19,21,26,27,30].

Механизмы повреждающего действия ФДТ на опухоли еще не изучены полностью, однако на сегодняшний день известно 3 основных противоопухолевых эффекта, возникающих в тканях-мишенях при применении данной методики: прямое цитотоксическое действие на злокачественные клетки, разрушение новообразованной сосудистой сети путем повреждения эндотелия сосудов и иммуноопосредованные реакции [19,21,27,26,31-35].

*Цитотоксическое действие на опухолевые клетки.* Транспортировка ФС к клеткам опухоли осуществляется с помощью липопротеидов крови, особенно их низкомолекулярной фракцией [19,36]. Проникновение в клетку может происходить разными путями, что зависит от характеристик ФС [19,27,37]. Это пассивный путь, рецепторно-опосредованный эндоцитоз, а также тирозинкиназный путь с помощью рецептора эпидермального фактора роста [38,39]. Цитотоксическое действие ФДТ представлено двумя видами: апоптоз и некроз [19,27,36,40,41]. Тот или иной сценарий гибели клетки зависит от ФС, его концентрации и локализации в клетке, дозы облучения, а также наличия генных мутаций [40,42]. Апоптоз развивается при низкой дозе облучения и митохондриальной локализации ФС, в то время как некроз возникает при высоких дозах световой энергии и преимущественном накоплении ФС в плазматической мембране и лизосомах [26,33,34,40-43].

*Разрушение новообразованной сосудистой сети.* Накопление ФС в сосудистой строме опухоли обусловлено несовершенной базальной мембраной сосудов и измененным эндотелием с повышенной проницаемостью [44]. ФДТ приводит к повреждению патологического эндотелия, что сопровождается активацией тромбоцитов и микроциркуляторными нарушениями: стаз, агрегация клеток крови, закупорка сосудов вплоть до остановки кровотока [12,21,26,30,33,34,44,45]. Также ФДТ сопровождается выбросом таких биологически активных веществ как тромбоксан, гистамин, фактор некроза опухолей, что также вносит вклад в развитие сосудистых нарушений [7,46]. Кроме того, существует мнение, что циркулирующий ФС может проникать в тромбоциты и дополнительно стимулировать их агрегационную активность [47].

*Иммуноопосредованные реакции.* ФДР сопровождаются ответом со стороны иммунной системы, однако пути её активации полностью не изучены и исследуются, в основном, на экспериментальных моделях [7,19,26,30,34,48]. Доказано, что окислительный стресс, возникающий в месте воздействия ФДТ, характеризуется высвобождением провоспалительных факторов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО и др.), способствующих выработке белков острой фазы, активации системы комплемента, инфильтрации опухоли макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и др., функционирование которых направлено на

уничтожение злокачественных клеток. В частности, макрофаги осуществляют фагоцитоз, а также презентацию специфических белков опухоли CD4+ Т-лимфоцитам, которые, в свою очередь, распознаются CD8+ Т-клетками [19,26,30,34,49].

Запущенный иммунный процесс приводит не только к цитотоксическому действию на опухолевые клетки, но и повреждению новообразованной сосудистой сети, так как ФДТ способствует увеличению экспрессии в эндотелии сосудов Е-селектина, который стимулирует миграцию к эндотелию иммунных клеток, способных превращать сосудистую стенку в адгезивную поверхность для клеток крови, что в дальнейшем сопровождается нарушением кровообращения в опухоли [19,26,30,34,48].

Представленные выше механизмы противоопухолевого действия ФДТ изучены на различных опухолях. Фотодинамические эффекты, возникающие в МХ, описаны профессором Белым Ю.А. с соавторами (2007 г.), которыми был выполнен сеанс ФДТ пациенту с пигментированной МХ большого размера, подлежащей энуклеации. Через 2 суток после ФДТ глазное яблоко было удалено, а ФДР, возникшие в опухоли, были проанализированы в ходе гистологического исследования удаленного материала. На серии срезов исследуемого материала были обнаружены следующие изменения: некроз большей части опухоли; большое количество полнокровных новообразованных сосудов; клетки, подверженные лучевому патоморфозу, уменьшены в размерах, неправильной формы, со сжатыми гипохромными ядрами; реактивное воспаление хориоидеи, сопровождающееся лимфоцитарной инфильтрацией сосудистой оболочки [14].

## Фотодинамическая терапия при меланоме хориоидеи

Первый опыт применения ФДТ при МХ относится к 80-м годам XX столетия. В 1986 г. Tse D. et al. показал результаты применения ФДТ у трех пациентов с МХ. В качестве ФС использовался гематопорфирин в дозе 3-5 мг/кг, для активации которого авторы применили лазер с длиной волны 630 нм. У двух пациентов, получивших дозу облучения от 64 до 850 Дж/см<sup>2</sup>, отсутствовало гистопатологическое подтверждение некроза опухоли после лечения. У третьего пациента, который получил суммарную дозу облучения 2160 Дж/см<sup>2</sup>, был зафиксирован некроз опухоли на глубину 2-3 мм [31,49].

В период с 1982 г. по 1985 Bruce R.J. et al. провели ФДТ 24 пациентам с МХ. Гематопорфирин вводили в дозе 2,5 мг/кг за 72 часа до процедуры. Лазерное облучение светом с длиной волны 630 нм проводилось транскорнеальным и трансклеральным путями. Регресса опухоли удалось добиться у пациентов с МХ малого и среднего размеров, однако четких выводов об эффективности методики сделано не было. Кроме того, у всех пациентов наблюдались осложнения, которые включали хемоз, ирит, фотосенсибилизацию радужки, отслойку сосудистой оболочки, экссудативную отслойку сетчатки и снижение остроты зрения вплоть до светоощущения [50].

Полный лечебный эффект у одного больного с беспигментной МХ из семи пациентов получили Murphree A. et al. (1987 г.). Пациенту было проведено 2 сеанса ФДТ с гематопорфирином в дозе 2,5 мг/кг [51].

В 1991 г. Favilla I. et al. опубликовали данные о лечении 19 пациентов с МХ, которым вводили гематопорфирин в дозе 5-7,5 мг. Лазерное облучение проводилось светом с длиной волны 620-630 нм. Положительный эффект был получен у 6 пациентов со слабой или умеренной пигментацией опухолю [52].

Помимо клинических исследований создавались также и экспериментальные модели [32]. В 1994 г. Schmidt-Erfurth U. et al. показали эффективность ФДТ с вертепорфином (доза 2 мг/кг) и дозой облучения с длиной волны 692 нм на модели меланомы, которую создавали путем введения опухолевых клеток в супрахориоидальное пространство у зеленых хомяков. Подверженные сеансу ФДТ опухоли в дальнейшем подвергались гистологическому исследованию, в ходе которого было обнаружено, что в основе некроза новообразования лежат сосудистые нарушения (тромбоз) [53]. Однако следует отметить, что в эксперименте использовалась клеточная линия меланомы кожи.

С начала 2000-х гг. по настоящее время за рубежом продолжают клинические и экспериментальные исследования по применению ФДТ при глазной патологии, в том числе при МХ. В качестве ФС используется вертепорфин в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>, длина волны лазерного облучения – 689 нм, а доза облучения колеблется от 50 до 100 Дж/см<sup>2</sup> [30,31,32,33,54]. Основные результаты ряда зарубежных исследований представлены ниже.

Barbazetto I. A. et al. (2003 г.) получили регресс МХ у двух пациентов из четырех, которым в качестве первых методов лечения использовались брахитерапия и транспупиллярная термотерапия [55].

Soucek P. et al. (2006 г.) продемонстрировали эффективность ФДТ достижением полного регресса опухоли у 57-летнего пациента со слабопигментированным новообразованием [56].

Campbell W. G. et al. (2012 г.) получил положительный результат у 7 пациентов из 9 со слабопигментированными опухолями и пришел к выводу о том, что ФДТ является достаточно эффективным и легко переносимым методом лечения больных с беспигментной МХ, расположенной постэкваториально, не сопровождающимся госпитализацией, общей анестезией и хирургической травмой [32].

P. Rundle (2014 г.) добился полного локального контроля опухоли у 16 пациентов (83%), которым проводили 3 сеанса ФДТ с интервалом между ними в 2 месяца независимо от выраженности опухолевой регрессии после первого и второго этапа лечения [54].

Относительно недавно (2017 г.) Jmor F. et al. применили ФДТ 20 пациентам с МХ без предшествующего лечения и определили этот метод, как достаточно эффективный при опухолях малого размера и их постэкваториальной локализации; у 11 пациентов был получен полный регресс опухоли с формированием хориоретинального рубца, у 5 пациентов отмечался частичный ответ на лечение, 4 пациента без динамики [33].

Turkoglu E. et al. (2018 г.) опубликовали данные о лечении 12 пациентов со слабопигментированными МХ, в которых было показано, что у 8 пациентов был получен полный регресс опухоли, однако для достижения этого результата в некоторых случаях требовалось несколько сеансов ФДТ [31].

Одно из больших клинических исследований в данной области было проведено O'Day et al. (2019 г.); с помощью ФДТ был пролечен 41 пациент с МХ разной степени пигментации и размеров; у 36 пациентов был получен положительный эффект, однако у 16 из них, со средним сроком наблюдения 3,5 года, произошел рецидив заболевания. В своей работе авторы акцентировали внимание на необходимости долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими ФДТ [30].

В нашей стране первый клинический опыт применения ФДТ в лечении МХ был продемонстрирован профессором Белым Ю.А. с соавторами (2008 г.), которые продемонстрировали результаты лечения пациентов с опухолями малого (7 пациентов), среднего (1 пациент) и большого (1 пациент) размеров. ФДТ проводили по запатентованной авторами методике с применением фотодитазина в дозе 0,8 мг/кг. Через 6 месяцев у всех пациентов отмечались исчезновение внутриопухолевого кровотока и формирование хориоретинального рубца. Полученные результаты авторы объясняют четкими критериями отбора пациентов и особенностями выполнения ФДТ (дробное введение ФС) [57-59].

В 2008 г. профессор Терещенко А.В. с соавторами представили результаты лечения 34 больных с МХ различных размеров с помощью ФДТ. В отдаленном периоде наблюдения (1-3 года) авторы добились регресса опухоли у 31 пациента. На основании полученных результатов были определены следующие условия, при которых ФДТ при данном заболевании может быть эффективной [21]:

- максимальный диаметр основания не более 14 мм и высота до 6,5 мм (при высоте 3,5-6,5 мм показана многоэтапная ФДТ);
- постэкваториальная локализация опухоли;
- гипervasкулярные МХ;
- беспигментные, слабо- и умеренно пигментированные новообразования.

Профессором Пановой И.Е. с соавторами (2009 г.) были проведены пилотные исследования в этой области. Пациентов отбирали по следующим критериям: беспигментный либо слабопигментированный характер новообразования, выраженная васкуляризация МХ. ФДТ была проведена 10 пациентам. Фотодитазин вводился в дозе 0,8-1,0 мг/кг. Облучение осуществлялось светом длиной волны 0,66 мкм с плотностью излучения 100 Дж/см<sup>2</sup>. Через 6 месяцев полная резорбция опухоли была отмечена у 75% больных. Авторы пришли к выводу, что ФДТ может являться эффективным методом лечения пациентов с беспигментными и слабопигментированными, хорошо васкуляризованными формами МХ и может применяться как компонент комбинированного воздействия [60].

Ряд клинических исследований, посвященных применению ФДТ в офтальмоонкологии, с последующей публикацией патентов на изобретения были сделаны Лихванцевой В.Г. с соавторами (2007 г., 2010 г., 2012 г.). Авторы разработали технологию лечения внутриглазных опухолей с использованием фотосенса в дозе 0,1-1,0 мг/кг. ФДТ проводили лазерным излучением с длиной волны 675 нм как транспупиллярным, так и транссклеральным путями через 48-72 часа с момента введения фотосенсибилизатора. Кроме того, авторы применяли ФДТ в качестве метода девитализации опухоли, которая в дальнейшем подвергалась эндорезекции.

По данным ряда авторов ФДТ возможно использовать в составе комбинированного воздействия при лечении МХ. Так, Blasi M.A. et al. (2018 г.) оценили эффективность ФДТ с вертепорфином в уменьшении проминенции опухоли при слабопигментированной МХ, которая в дальнейшем подвергалась брахитерапии офтальмоаппликаторами с изотопами Ru<sup>106</sup> и I<sup>125</sup>. В исследуемой группе уменьшение высоты опухоли после ФДТ в среднем составило 23,34%, что позволило пересчитать и, соответственно, снизить дозу облучения при брахитерапии. Дальнейшая оценка течения постлучевого периода выявила лучшие функциональные результаты в группе пациентов, подвергшихся комбинированному лечению МХ, по сравнению с группой исследуемых, которым проводилась только брахитерапия со стандартными дозами облучения. Таким образом, авторы пришли к выводу, что комбинированное воздействие на МХ в виде ФДТ с последующей брахитерапией позволяет получить, помимо локального контроля над опухолью, более высокие функциональные результаты [7].

Комбинированное воздействие в лечении данной патологии исследовалось также и на экспериментальных моделях. Науменко Л.В. с соавторами (2014 г.) показали эффективность комбинированного воздействия на перевивную меланому В-16 у экспериментальных животных. В исследование было включено 13 групп мышей, в каждой из которых проводили тот или иной метод лечения или их комбинацию. Эффективность лечения оценивали по изменению уровней VEGF (vascular endothelial growth factor, сосудисто-эндотелиальный фактор роста), белка S100 (иммуногистохимический маркер меланомы, также он выделяется злокачественными меланоцитами в кровь) и NSE (neuron-specific enolase, нейронспецифическая энлаза) по сравнению с исходными. В

качестве видов противоопухолевого воздействия использовались: внутрибрюшинное введение авастина, ФДТ с фотолоном, брахитерапия с рутениевыми офтальмоаппликаторами и лазерная термотерапия. Достоверно значимое снижение опухолевых маркеров определялось в группе мышей, которые получили все виды лечения [61]. Несмотря на то, что авторы провели исследование с целью дальнейшего применения данных методик в лечении МХ, полученные результаты исследования перенести в реальную клиническую практику не представляется возможным, так как экспериментальная модель опухоли содержала клетки меланомы кожи, а не хориоидеи, что имеет принципиальное значение.

## Заключение

Таким образом, анализируя данные отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что ФДТ в ряде случаев может рассматриваться как метод выбора при органосохранном лечении МХ. Однако до настоящего времени не определены четкие показания и реальные возможности данной технологии.

Несомненно, необходимо более детальное изучение эффективности ФДТ в лечении МХ и критериев её оценки. Требуется проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований на большем материале и длительном периоде наблюдения за пациентами, чтобы обозначить перспективность применения ФДТ, определить показания и противопоказания к выполнению данной методики и снизить уровень осложнений.

## Литература

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2002. 424 с.
2. Панова И.Е., Бойко Э.В., Самкович Е.В. Меланома хориоидеи: клиничко-инструментальная диагностика. СПб.: ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, СПб филиал, 2022. 152 с.
3. Бровкина А.Ф. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидеи. *Офтальмологические ведомости* 2008; 4(1): 68-76.
4. Бровкина А.Ф. Органосохранное лечение внутриглазных опухолей (тенденции развития). *Вестник офтальмологии* 2004; 1: 22-25.
5. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клиничко-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(3): 30-36.
6. Cerman, E., Çekiş, O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Survey of Ophthalmology* 2015; 60(6): 557-574.
7. Blasi M., Pagliara M., Lanza A., Sammarco M., Caputo C., Grimaldi G., Scupola A. Photodynamic Therapy in Ocular Oncology. *Biomedicines* 2018; 6(1): 718-721.

8. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи, проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии* 2006; 1: 13-6.
9. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Ян А.В. Трансклеральная термотерапия в лечении меланомы сосудистой оболочки. Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. 2007 г. С. 31-35.
10. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Visual acuity after Ruthenium (106) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 392-400.
11. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Gündüz K., Miyamoto C., Micaily B., Brady L.W. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome on 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 1219-1228.
12. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., Flotte T. J., Michaud N. A., Birngruber R., Hasan T. Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Melanoma Using Lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 89-99.
13. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Лихванцева В.Г. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(5):3-5.
14. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Шацких А.В., Каплан М.А., Бродский Р.А., Бандурко Л.Н. Морфологическое изучение фотодинамических эффектов с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека. *Вестник ОГУ* 2007; 78: 19-22.
15. Каплан М.А., Зорин В.П., Малыгина А.И., Каширцева И.В., Архипова Л.М. Оценка противоопухолевой эффективности применения диметилового эфира хлорина е6 при фотодинамической терапии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2014; 2: 8-11.
16. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мультимодальных программах лечения злокачественных опухолей. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2012; 1: 3-5.
17. Белый Ю.А., Володин П.Л., Пономарев Г.В. Первые экспериментальные результаты ФДТ в офтальмологии с использованием отечественного препарата «Фотодитазин». *Вестник ОГУ* 2004; 182-185.
18. Салмин Р.М., Стенько А.А, Жук И.Г., Брагов М.Ю. Основные направления фотодинамической терапии в медицине. *Новости хирургии* 2008; 16: 155-162.
19. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2015; 2: 9-16.
20. Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии. *Онкологический журнал* 2019; 2(59): 79-99.
21. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии. Калуга, 2008. 288 с.
22. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.
23. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 889-905.
24. Странацко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2015; 1: 3-10.
25. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2013; 3: 3-16.

26. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013; 46(1): 24-29.
27. Медведев И.Б., Беликова Е.И., Сямичев М.П. Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Москва, 2006. 128 с.
28. Battaglia M. Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev. Ophthalmol.* 2016; 55: 330-336.
29. Moan J., Peng Q., Sorensen R. The biophysical foundations of photodynamic therapy. *Endoscopy* 1998; 4: 387-391.
30. O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T., Muecke J.S., Glasson W.J., Campbell W.G. (2019). Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma. *Retina* 2020; 40(5): 972-976.
31. Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A., Shields C. L. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina* 2019; 39(7): 1319-1325.
32. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina* 2012; 32: 1356-1362.
33. Jmor F., Hussain R. N., Damato B. E., Heimann H. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017; 20: 175–181.
34. Roelofs K.A., Fabian I.D., Arora A.K., Cohen V.M.L., Sagoo M.S. Long term outcomes of small pigmented choroidal melanoma treated with primary photodynamic therapy. *Ophthalmology Retina* 2021; 5(5): 468-478.
35. Souto E. B., Zielinska A., Luis M., Carbone C., Martins-Gomes C., Souto S. B., Silva A. M. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019; 84(1): 15-32.
36. Kawczyk-Krupka A., Bugaj A. M., Latos W., Zaremba K., Sieroń A. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2013; 10(4): 503–509.
37. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005; 2: 91-106.
38. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64: 469-485.
39. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour. *Br. J. Cancer.* 1999; 81: 261-268.
40. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002; 1: 1-21.
41. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 277–288.
42. Ding X., Xu Q., Liu F., Zhou P., Gu Y., Zeng J., An J., Dai W., Li X. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation. *Cancer Lett.* 2004; 216: 43-54.
43. Renno R.Z. Miller J.W. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 52: 63-78.
44. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.



45. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., O'Hara J.A., Wilmot C.M., Hutchins J.E., Hoopes P.J., Hasan T. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat. Res.* 2003; 160: 452-459.
46. Fingar V. Vascular effect of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 1996; 14: 323-328.
47. Петрищев Н.Н., Галкин М.А., Гришачева Т.Г., Дементьева И.Н., Чефу С.Г. Влияние препарата на основе хлорина еб на агрегационную активность тромбоцитов. *Biomedical photonics.* 2019; 8(3): 4-10.
48. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Wang W.C., Henderson E.U., B.W. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer.* 2003; 88: 1772-1779.
49. Tse D., Dutton J., Weingeist T., Hermsen V.M., Kersten R.C. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 833-838.
50. Bruce R.J. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma. *Sasers Surg Med.* 1984; 4: 59-64.
51. Muphree A., Cote M., Gomer C. The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors. *Photochem Photobiol.* 1987; 46: 919-923.
52. Favilla I, Barry W, Gosbell A, Ellims P., Burgess F. Phototherapy of posterior uveal melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75: 718-721.
53. Schmidt-Erfurth U., Flotte T., Gragoudas E.S., Schomacker K., Birngruber R., Hasan T. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp. Eye Res.* 1996; 62(1): 1-10.
54. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multidose photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 494-497.
55. Barbazetto I. A., Lee T. C., Rollins I. S., Chang S., Abramson D. H. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(6): 898-899.
56. Soucek P., Cihelkova I. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma. *Neuroendocrinology Letters* 2006; 27: 145-148.
57. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза малого размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 4(7): 61-66.
58. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза среднего размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 4(7): 57-60.
59. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза большого размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин (клинический случай). *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 4(7): 53-56.
60. Панова И.Е., Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Пилат А.В., Гюнтер Е.И. Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи (пилотные результаты). Материалы V Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург, 2009. С. 245-246.
61. Науменко Л.В., Церковский Д.А., Шишло Л.М. Влияние комбинированного воздействия фотодинамической терапии с фотолоном, лазерной термотерапии, брахитерапии и таргетной химиотерапии на сывороточные уровни VEGF, NSE и S100 у экспериментальных животных. *Онкологический журнал* 2014; 8(1): 46-50.

## Photodynamic Therapy in the Treatment of Choroidal Melanoma. Review

**Boiko E. V.**<sup>1,2,3</sup>

*Doctor of Medicine, Professor, Director<sup>1</sup>; Head, Chair for Ophthalmology<sup>2</sup>; Professor, Chair for Ophthalmology<sup>3</sup>*

**Panova I. E.**<sup>1</sup>

*Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science*

**Petrosyan Yu. M.**<sup>1,2</sup>

*Laboratory Assistant, Scientific and Educational Department<sup>1</sup>; Resident, Chair for Ophthalmology<sup>2</sup>*

**Samkovich E. V.**<sup>1</sup>

*MD, PhD, Ophthalmologist*

1 – Saint-Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint-Petersburg, Russian Federation

2 – I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

3 – S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Corresponding Author:** Petrosyan Yuriy M.; **e-mail:** petrosyan.yurij@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Choroidal melanoma is one of the most malignant tumors of the organ of vision, the development of which is associated with the risk of metastasis and the possibility of death, which indicates the relevance of the search and application of effective methods of treatment of this pathology. To date, in the treatment of choroidal melanoma, preference is given to organ-preserving methods aimed at achieving local control over the tumor. One of the promising organ-preserving techniques is photodynamic therapy, which is a treatment method based on the ability of a photosensitizer to absorb light, receive energy and interact with chemical substances, with the further development of toxic photodynamic reactions in target tissues, the occurrence of which is possible with the simultaneous presence of three components: a photosensitizer, light and oxygen. In our country, there is a number of studies devoted to the treatment of choroidal melanoma with PDT, basically presenting experimental research, pilot studies and demonstrating clinical cases. The purpose of this review is to summarize data on photodynamic therapy and the use of this technique in the treatment of choroidal melanoma.

**Keywords:** choroidal melanoma, photodynamic therapy, uveal melanoma, photosensitizers, ophthalmooncology, treatment of choroidal melanoma

### References

1. Brovkina A.F. Oftal'moonkologiya: rukovodstvo dlya vrachej. [Ophthalmic oncology: a guide for physicians.] Moscow: Medicina, 2002.
2. Panova I.E., Boiko E.V., Samkovich E.V. Melanoma khorioidei: kliniko-instrumental'naya diagnostika. [Choroidal melanoma: clinical and instrumental diagnostics.] St. Petersburg: FGOU NMICz MNTK «Mikrokhirurgiya glaza» im. akad. S.N. Fedorova Minzdrava Rossii, SPb filial, 2022.
3. Brovkina A.F. Differencial'naya diagnostika melanomy` khorioidei [Differential diagnosis of choroidal melanoma]. *Oftalmologicheskiye vedomosti [Ophthalmology Journal]* 2008; 4(1): 68-76. (In Russ.)
4. Brovkina A.F. Organosokhrannoe lechenie vnutriglazny`kh opukholej (tendenczii razvitiya) [Eye-preserving treatment of intraocular tumors (development trends).] *Vestnik oftalmologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2004; 1: 22-25. (In Russ.)

5. Panova I.E., Vlasova O.S., Gyuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Yu. Kliniko-instrumentalnyye kriterii riska metastazirovaniya melanomy khorioidei [Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria]. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2019; 12(3): 30-36. (In Russ.)
6. Cerman, E., Çekiç, O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Survey of Ophthalmology* 2015; 60(6): 557-574.
7. Blasi M., Pagliara M., Lanza A., Sammarco M., Caputo C., Grimaldi G., Scupola A. Photodynamic Therapy in Ocular Oncology. *Biomedicines* 2018; 6(1): 718-721.
8. Brovkina A.F. Sovremennyye aspekty` lecheniya melanom khorioidei, problemy`, diskussionny`e voprosy` [The modern aspects of choroidal melanomas treatment, problems, discussion questions]. *Vestnik oftalmologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2006; 1: 13-16. (In Russ.)
9. Boiko E.V., Shishkin M.M., Yan A.V. Transsklernalnaya termoterapiya v lechenii melanomy sosudistoy obolochki. Opukholi i opukholepodobnyye zabolevaniya organa zreniya: Sb. nauch. trudov. [Transscleral thermotherapy in the treatment of choroid melanoma. Tumors and tumor-like diseases of the organ of vision. Collected works.] 2007: 31-35. (In Russ.)
10. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Visual acuity after Ruthenium (106) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 392-400.
11. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Gündüz K., Miyamoto C., Micaily B., Brady L.W. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome on 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 1219-1228.
12. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., Flotte T. J., Michaud N. A., Birngruber R., Hasan T. Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Melanoma Using Lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 89-99.
13. Avetisov S.É., Budzinskaia M.V., Likhvantseva V.G. Fotodinamicheskaya terapiya: perspektivy` primeneniya v oftal`mologii [Photodynamic therapy: perspectives of its use in ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2005; 121(5): 3-5. (In Russ.)
14. Bely Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Shaczikh A.V., Kaplan M.A., Brodskij R.A., Bandurko L.N. Morfologicheskoe izuchenie fotodinamicheskikh e`ffektov s fotosensibilizatorom «Fotoditazin» na strukturu melanomy` sosudistoy obolochki glaza cheloveka. [Morphological study of photodynamic effects with the photosensitizer "Photoditazine" on the structure of human choroid melanoma.] *Vestnik of Orenburg State Pedagogical University [Vestnik OGU].* 2007; 78: 19-22.
15. Kaplan M.A., Zorin V.P., Malygina A.I., Kashirtseva I.V., Arkhipova L.M. Ocenka protivopukholevoj e`ffektivnosti primeneniya dimetilovogo e`fira khlorina e6 pri fotodinamicheskoy terapii [Assessment of anticancer effect of chlorin e6 dimethyl ether for photodynamic therapy]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2014; 2: 8-11. (In Russ.)
16. Titova V.A. Rol` i mesto fotodinamicheskoy terapii v mul`timodal`ny`kh programmakh lecheniya zlokachestvenny`kh opukholej [The role of photodynamic therapy in multimodality cancer treatment]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2012; 1: 3-5. (In Russ.)
17. Bely Yu.A., Volodin P.L., Ponomarev G.V. Pervy`e e`ksperimental`ny`e rezul`taty` FDT v oftal`mologii s ispol`zovaniem otechestvennogo preparata «Fotoditazin». [The first experimental results of PDT in ophthalmology using the domestic preparation "Photoditazin".] *Vestnik of Orenburg State Pedagogical University [Vestnik OGU].* 2004; 182-185. (In Russ.)
18. Salmin R.M., Sten`ko A.A., Zhuk I.G., Bragov M.Yu. Osnovny`e napravleniya fotodinamicheskoy terapii v medicine. [The main directions of photodynamic therapy in medicine.] *Novosti khirurgii [Surgery news]* 2008; 16: 155-162. (In Russ.)

19. Akopov A.L., Kazakov N.V., Rusanov A.A., Karlson A. Mekanizmy` fotodinamicheskogo vozdejstviya pri lechenii onkologicheskikh bol'ny'kh [The mechanisms of photodynamic action for treatment of cancer patients]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2015; 2: 9-16. (In Russ.)
20. Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. Osnovny`e aspekty` primeneniya fotosensibiliziruyushchikh agentov v fotodinamicheskoy terapii [The basic aspects of the application of photosensitizing agents in photodynamic therapy]. *Onkologicheskij zhurnal [Oncological Journal]* 2019; 2(59): 79-99. (In Russ.)
21. Tereshhenko A.V., Bely`j Yu.A., Volodin P.L., Kaplan M.A. Fotodinamicheskaya terapiya s fotosensibilizatorom «Fotoditazin» v oftal'mologii. [Photodynamic therapy with photosensitizer "Photoditazin" in ophthalmology.] Kaluga, 2008.
22. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.
23. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 889-905.
24. Stranadko E.F. Osnovny`e etapy` razvitiya fotodinamicheskoy terapii v Rossii [Main stages of development of photodynamic therapy in Russia]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2015; 1: 3-10. (In Russ.)
25. Lukiyanets E.A. Poisk novy'kh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoy terapii [Search for new photosensitizers in photodynamic therapy]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]*. 2013; 3: 3-16. (In Russ.)
26. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013; 46(1): 24-29.
27. Medvedev I.B., Belikova E.I., Syamichev M.P. Fotodinamicheskaya terapiya v oftal'mologii. [Photodynamic therapy in ophthalmology] Moscow, 2006.
28. Battaglia M. Photosensitizers and photodynamic therapy: verteporfin. *Dev. Ophthalmol.* 2016; 55: 330-336.
29. Moan J., Peng Q., Sorensen R. The biophysical foundations of photodynamic therapy. *Endoscopy* 1998; 4: 387-391.
30. O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T., Muecke J.S., Glasson W.J., Campbell W.G. (2019). Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma. *Retina* 2020; 40(5): 972-976.
31. Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A., Shields C. L. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina* 2019; 39(7): 1319-1325.
32. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina.* 2012; 32: 1356-1362.
33. Jmor F., Hussain R. N., Damato B. E., Heimann H. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017; 20: 175-181.
34. Roelofs K.A., Fabian I.D., Arora A.K., Cohen V.M.L., Sagoo M.S. Long term outcomes of small pigmented choroidal melanoma treated with primary photodynamic therapy. *Ophthalmology Retina* 2021; 5(5): 468-478.
35. Souto E. B., Zielinska A., Luis M., Carbone C., Martins-Gomes C., Souto S. B., Silva A. M. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019; 84(1) :15-32.
36. Kawczyk-Krupka A., Bugaj A. M., Latos W., Zaremba K., Sieroń A. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2013; 10(4): 503-509.

37. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005; 2: 91-106.
38. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64: 469-485.
39. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 261-268.
40. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002; 1: 1-21.
41. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 277-288.
42. Ding X., Xu Q., Liu F., Zhou P., Gu Y., Zeng J., An J., Dai W., Li X. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation. *Cancer Lett.* 2004; 216: 43-54.
43. Renno R.Z., Miller J.W. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 52: 63-78.
44. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.
45. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., O'Hara J.A., Wilmot C.M., Hutchins J.E., Hoopes P.J., Hasan T. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat. Res.* 2003; 160: 452-459.
46. Fingar V. Vascular effect of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 1996; 14: 323-328.
47. Petrishchev N.N., Galkin M.A., Grishacheva T.G., Dementjeva I.N., Chefu S.G. Vliyanie preparata na osnove khlorina e6 na agregacionnyuyu aktivnost` trombocitov. [The effect of chlorin e6 drug on platelet aggregation activity]. *Biomedical Photonics [Biomedical Photonics]* 2019; 8(3): 4-10. (In Russ.)
48. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Wang W.C., Henderson E.U., B.W. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1772-1779.
49. Tse D., Dutton J., Weingeist T., Hermsen V.M., Kersten R.C. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 833-838.
50. Bruce R.J. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma. *Sasars Surg Med.* 1984; 4: 59-64.
51. Muphree A., Cote M., Gomer C. The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors. *Photochem Photobiol.* 1987; 46: 919-923.
52. Favilla I, Barry W, Gosbell A, Ellims P., Burgess F. Phototherapy of posterior uveal melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75: 718-721.
53. Schmidt-Erfurth U., Flotte T., Gragoudas E.S., Schomacker K., Birngruber R., Hasan T. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp. Eye Res.* 1996; 62(1): 1-10.
54. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multidose photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 494-497.

55. Barbazetto I. A., Lee T. C., Rollins I. S., Chang S., Abramson D. H. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(6): 898-899.
56. Soucek P., Cihelkova I. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma. *Neuroendocrinology Letters* 2006; 27: 145-148.
57. Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photodytazin for the treatment of the small choroidal melanomas [Photodynamic therapy with photodytazin for the treatment of the small choroidal melanomas]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]* 2008; 4(7): 61-66. (In Russ.)
58. Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photodytazin in the treatment of the middle choroidal melanomas [Photodynamic therapy with photodytazin in the treatment of the middle choroidal melanomas]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]* 2008; 4(7): 57-60. (In Russ.)
59. Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A. Lechenie melanom sosudistoj obolochki glaza bol'shogo razmera metodom fotodinamicheskoy terapii s preparatom fotoditazin (klinicheskij sluchaj) [Photodynamic therapy with photodytazin in the treatment of the large choroidal melanomas (clinical case)]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]* 2008; 4(7): 53-56. (In Russ.)
60. Panova I.E., Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Pilat A.V. Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii melanomy` khorioidei (pilotny`e rezul`taty`). [Photodynamic therapy in the treatment of melanoma of the choroid (pilot results)] *Materialy` V Evro-Aziatskoj konferenczii po oftal`mokhirurgii. [Materials In the Euro-Asian Conference on Ophthalmic Surgery.]* Ekaterinburg, 2009: 245-246. (In Russ.)
61. Naumenko L.V., Tzerkovsky D.A., Shishlo L.M. Vliyanie kombinirovannogo vozdejstviya fotodinamicheskoy terapii s fotolonom, lazernoj termoterapii, brakhiterapii i targetnoj khimioterapii na sy`vorotochny`e urovni VEGF, NSE i S100u e`ksperimental`ny`kh zhivotny`kh [The effect of multimodality treatment with photodynamic photolon therapy, laser thermotherapy, brachytherapy and targeted chemotherapy on the serum levels of VEGF, NSE, and S100 experimental animals. *Onkologicheskij zhurnal [Oncological Journal]* 2014; 8(1): 46-50. (In Russ.)

# Proctalgia fugax с позиции врача гастроэнтеролога-колопроктолога. Первый в России тематический литературный обзор.

**Ломоносов А. Л.**

*к.м.н., доцент, кафедра госпитальной хирургии*

**Ломоносов Д. А.**

*к.м.н., доцент, кафедра госпитальной хирургии*

**Абдуллаева Д. Ф.**

*студентка 6 курса, лечебный факультет*

**Воеводина В. А.**

*студентка 6 курса, лечебный факультет*

**Фролов А. С.**

*студент 6 курса, лечебный факультет*

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Ломоносов Андрей Лотович; **e-mail:** lotlom@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Распространённость Proctalgia fugax (PF) среди населения колеблется от 4 до 18%, функциональная PF (FPF) встречается в 5,6% случаев. Выявлять FPF необходимо с использованием медицинского калькулятора MDCalc, анкет. Колопроктолог должен исключить нефункциональную прокталгию (NPF) и функциональную PF (FPF), кокцигодению, органические заболевания органов малого таза. Больные с NPF, FPF, кокцигоденией должны пройти обследование и лечиться врачами узких специальностей. Лечение больных с NPF в сочетании с невритом пуборектального нерва (НПРН), изменениями в позвоночнике, в костных структурах и органах малого таза должны осуществлять узкие специалисты (невролог, нейрохирург, ортопед, гинеколог, уролог). Наиболее частой причиной FPF является гипертрофия внутреннего анального сфинктера (ГВАС), лечение которой заключается в расслаблении внутреннего анального сфинктера (ВАС). Лечение больных FPF в сочетании с синдромом раздражённого кишечника (СРК) необходимо проводить в соответствии с Римскими критериями 4 (РК4). Психогastroэнтеролог должен проводить исследования и лечение больных с FPF с нарушениями психического здоровья. Исследование и лечение больных с PF неясной этиологии должно осуществляться после проведения консилиума врачей на основании современной концепции функциональных желудочно-кишечных расстройств (ФЖР) – нарушения взаимосвязи «мозг – кишечник» и использованием алгоритма.

**Ключевые слова:** Proctalgia fugax, этиология, диагностика, лечение, алгоритм

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-2-93-110

**Для цитирования:** Ломоносов А. Л., Ломоносов Д. А., Абдуллаева Д. Ф., Воеводина В. А., Фролов А. С. Proctalgia fugax с позиции врача гастроэнтеролога-колопроктолога. Первый в России тематический литературный обзор. *Медицина* 2022; 10(2): 93-110.

## Цель исследования

На основании изученной литературы разработать для колопроктолога/гастроэнтеролога алгоритм направления исследований, диагностики и лечения РФ.

## Методы

С целью изучения клинической картины, этиологии и диагностики, лечения больных с РФ по данным литературы её поиск осуществлялся в системах Medline (Pubmed), Elibrary, GoogleScholar, Cyberleninka. Во время поиска в базе данных среди отечественных авторов не было обнаружено аналогичных обзорных публикаций, в связи с чем, данная работа заявлена как первый в России тематический литературный обзор.

ФЖР возникают из-за нарушения взаимосвязи «мозг – кишечник», нарушений обработки в центральной нервной системе, приводят к комбинации изменений метрики, слизистой оболочки, микробиоты кишечника, иммунной функции, висцеральной гиперчувствительности [1]. Они являются распространенными заболеваниями, поражающими более 1/3 населения [2]. Ведущими специалистами, осуществляющими исследование и лечение ФЖР, являются гастроэнтеролог/колопроктолог [3]. FPF проявляется периодическими приступами боли, продолжительностью до 30 минут, в области нижней части прямой кишки, с отсутствием боли между эпизодами, при отсутствии других вызывающих боль заболеваний прямой кишки и кокцигодии. Для исследовательских целей критерии должны наблюдаться в течение 3 месяцев, клиническая диагностика и оценка может быть проведена в период до 3 месяцев [4]. Отличия Римских критериев 3 (РК3) от Римских критериев 4 (РК4) незначительны. Термин «хроническая прокталгия» исключён из классификации. Максимальная продолжительность эпизодов боли у больных с FPF в РК4 удлинена с 20 минут до 30 минут и локализуется в прямой кишке [5].

## Распространённость РФ

Исследования больных с РФ осуществляли при опросе, с использованием вопросников с предварительно составленными анкетами. РФ среди разных групп населения выявлена у 13,6% [6], при обследовании 1809 человек – у 3% пациентов, разброс распространённости РФ среди разных групп населения колеблется от 4 до 18% [7-11]. Римский фонд провёл статистические исследования с помощью анкет и интернет – опроса у 54,127 человек в 26 странах и опрос 18,949 человек домашних хозяйств в 9 странах [12]. Во время проведения интернет - опроса с помощью анкет FPF выявлена в 5,6% случаев (5,4% – 5,8%): среди женщин – у 6,4% (6,1% – 6,7%), среди мужчин – у 4,7% (4,5% – 5,0%); в возрасте 18 – 39 лет



– в 6,1% (5,8% – 6,4%) случаев; от 40 до 46 лет – у 5,7% (5,4% – 6%); от 65 лет – у 3,9% (4,5% – 4,3%). FPF при проведении опроса населения с помощью анкет в домашних хозяйствах выявлена в 1,5% (1,4% – 1,7%) случаев: среди женщин – у 1,8% (1,6% – 2,1%), среди мужчин – у 1,3% (1% – 1,5%); в возрасте 18 – 39 лет – у 1,3% (1% – 1,5%); от 40 до 46 лет – у 1,8% (1,5% – 2,1%); от 65 лет – у 1,6% (1,2% – 2,1%) [12].

## Обращаемость больных с PF за медицинской помощью

Большинство больных не обращаются за медицинской помощью к врачу [11,13,14], так как боли являются мимолётными [10,15] и маловыраженными [15]. Было выявлено, что только 3% больных с PF обращаются к врачу [16]. W.G.Thompson выявил, что только 20% больных с PF когда-либо обращались к врачу [17]. Чаше авторы описывают единичные случаи или серии случаев, что косвенно свидетельствует о низкой обращаемости больных с PF к врачу [13, 18].

## Клиническая картина

Выявлено, что у 12% боль возникла ночью, у 66% днём, у 22% – днём и ночью, у 39% – после дефекации. У молодых людей PF выявлена в 17% случаев, в среднем возрасте – у 12%, в пожилом возрасте – у 10% [6]; у 33% больных боль возникла днём, у 35% – ночью, в 76% случаев боль была судорожная, спастическая или колющая. У 81% сопутствующих боли симптомов не было. Спонтанная боль выявлена у 67% больных. Средняя продолжительность боли составляла 15 минут, среднегодовое число PF составило 13 приступов боли [16]. W.G. Thompson указал, что PF встретила у 51% женщин и 12% мужчин [17], J.A. Mountifield называет иную встречаемость – 17,3% среди женщин и 8,8% среди мужчин [19]. A. F. Celik et al., основываясь на работе A. MacLennan, отмечает, что PF чаще встречается у мужчин, чем у женщин [20,21]. PF у пациентов чаще возникает в возрасте от 30 до 60 лет [15]. PF встречается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин, в возрасте 50 лет. Обычно внезапная боль без триггерного фактора возникает как днём, так и ночью. Сильная, не иррадирующая боль продолжается в среднем 15 минут и спонтанно проходит [16]. Приступ боли может прерывать нормальную деятельность и даже пробуждать пациентов ото сна [22]. PF редко проявляется до полового созревания [11]. Были зарегистрированы единичные случаи заболевания у 7-летних детей [6,16].

## Этиология PF

По мнению многих авторов, этиология PF недостаточно изучена, неясна [13,15,23-28], а предполагаемыми причинами заболевания являются спазм внутреннего анального

сфинктера (СВАС), миалгия мышц тазового дна, СРК [23]. Теории, касающиеся этиологии FPF, сосредоточены на изменениях функции и морфологии внутреннего анального сфинктера [4], так как наиболее вероятной причиной заболевания является СВАС [29]. Общеизвестно, что одной из причин ФЖР является аномальная моторика желудочно-кишечного тракта [30]. Авторы выявили, что ультразвуковые волны высокого давления покоя, наблюдаемые при анальной манометрии, совпадают с эпизодами боли у больных с PF [31]. Также было показано, что у больных с PF толщина ВАС и внутриканальное давление покоя больше, чем у больных с другими формами прокталгии [31]. Rao S.S. и Hatfield R. считают, что PF связана с высокоамплитудной и высокочастотной миелоактивностью ВАС, что вызывает его гиперкинез и приводит к PF [32]. Доказательством, что FPF связана со СВАС, является уменьшение внутрианального давления и болей в анусе после введения ботулотоксина А во ВАС, после сфинктеротомии [18]. Считается, что функциональные заболевания кишечника могут иметь генетическую предрасположенность [1]. Наследственная аутосомно-доминантная миопатия ВАС приводит к ГВАС, внутриканальной гипертензии, проявляется приступами PF и запорами. Во время обследования больных выявляют аномально толстый ВАС (> 5 мм), повышение внутриканального давления покоя, превышающее 200 мм рт.ст., которое спонтанно уменьшалось в течение 2 минут [33]. При проведении гистопатологического исследования ВАС выявляют его гипертрофию, вакуолизацию и наличие яйцевидных кислото-Шифф-положительных полиглюкозановых телец включения в гладкомышечных волокнах ВАС [20,34,35]. Описана семья с наследственной PF и ГВАС, связанной с запорами. Больным выполнено исследование: 1. Аноректальное ультразвуковое исследование; 2. Аноректальная манометрия; 3. Сенсорные тесты. Исследования выявили глубокие ультрамедленные волны и отсутствие релаксации ВАС при растяжении прямой кишки, что указывает на возможность невропатического происхождения [20]. После лечения нифедипином, антагонистом кальция с пролонгированным высвобождением их внутрианальное давление нормализовалось, анальный тонус снизился, а частота и интенсивность анальной боли были подавлены, что свидетельствует о спазме ВАС [20]. Наследственную аутосомно-доминантную миопатию ВАС описывают и другие авторы [33,36,37].

## Спазм мышц тазового дна

Считается, что время при диагностике FPF с использованием медицинского калькулятора MDCalc у больных с FPF в период отсутствия приступа боли в прямой кишке при проведении пальцевого ректального исследования (ПРИ) не должны отсутствовать боли в мышцах тазового дна [22]. Вместе с тем некоторые авторы считали, что боль возникает вследствие спазма лобково-копчиковой мышцы [38].

## Взаимосвязь FPF и СРК

Harvey R.F., изучая запись внутриполостного давления в сигмовидной кишке у двух больных с PF, выявил, что боль возникает из-за сокращений сигмовидной кишки и не связана со спазмом ВАС, мышцами прямой кишки. FPF можно расценить как вариант СРК [39]. Известно, что микрофлора кишечника играет важную роль в моторике кишечника [40] и в развитии функциональных заболеваний. Исследований, посвящённых влиянию микрофлоры на развитие FPF, не выявлено. Thompson W.G. выявил, что у гастроэнтерологических больных достаточно часто встречается PF [17].

## Взаимоотношение головного мозга с PF

Доказано, что причиной возникновения ФЖР являются расстройства взаимодействия кишечника и головного мозга (тревожность, депрессия, нарушения сна), что позволило создать новую дисциплину – психогastroэнтерологию [1,30,41-43]. Авторы показали, что у больных с PF выявляются изменения психического здоровья. Так Atkin G.K., Suleman A., Vaizey C.J. при проведении исследования 170 больных с прокталгией (12 больных с PF) выявили, что у 1/3 больных были выявлены изменения психического состояния [31]. Другие авторы оценивали уровень тревоги и депрессии у больных с функциональной/нефункциональной прокталгией [44]. В исследуемую группу были включены больные с FPF. Выявлено, что депрессия в период возникновения боли более выражена у больных с FPF. Авторы не смогли сделать вывод о том, предшествует ли боль психологическому расстройству [44].

Считается, что на развитие ФЖР оказывает влияние микробный дисбактериоз в кишечнике, изменение иммунной функции слизистой оболочки, висцеральная гиперчувствительность [30]. Микрофлора кишечника влияет на моторику кишечника [40]. Изучение литературных исследований, посвящённых влиянию этих факторов на PF, показало, что научных работ в этих направлениях не выявлено.

## Этиология NPF

Ряд авторов считает, что NPF имеет неврологическое происхождение [45,46]. Vascom J.U. считает, что NPF обусловлена НПРН [45]. Takano M. выполнил ПРИ 68 пациентам с NPF и выявил у 55 болезненность в области полового нерва [46]. При проведении ПРИ больные испытывали такую же боль, как и во время приступа PF. После проведения блокады полового нерва у 25% пациентов боли уменьшились. Эти данные свидетельствуют о том, что причиной NPF является поражение половых нервов [46]. Дистальные поражения половых нервов, в основном из-за участка промежностной невралгии, можно

представить как фактор или кофактор NPF [47]. Другие авторы показали, что PF часто сочетается с нарушениями дефекации, менструацией, возникает после операций на анальном канале [48], а 1/3 сочетается с заболеваниями позвоночника и костей таза [48].

## Обследование больных с PF

Римский фонд для изучения статических показателей опроса населения использует анкеты и медицинский калькулятор MDCalc, разработанные на основании РК4. Это позволяет на первом этапе исследования выявить FPF и исключить другие заболевания, включая NPF [22]. Для выявления больных с FPF исключаются больные, у которых:

1. Отсутствует боль в области m. levator ani при ПРИ, в отсутствие приступа PF [22];
2. Имеется структурная патология m. levator ani [22];
3. Имеются частые боли, обусловленные дефекацией. Для диагностики FPF боли не должны быть связаны с частой дефекацией;
4. В том случае, если боль продолжается более 30 минут, то такая боль трактуется как синдром m. levator ani [22];
5. Если эпизоды боли при FPF не частые, самоограничивающиеся, длительные, то, возможно, что больной страдает синдромом m. levator ani.
6. Каждый симптом требует изучение анамнеза, целенаправленного обследования, включая ПРИ;
7. Первоначальное лабораторное исследование должно включать:
  1. Клинический анализ крови;
  2. Определение электролитов крови;
  3. Маркёры воспаления, если у больного подозреваются инфекционные или воспалительные заболевания кишечника;
8. Необходимо обследование предстательной железы для исключения хронического простатита;
9. У женщин необходимо исключить синдром тазовой боли и эндометриоз;

10. До установления диагноза FPF необходимо проведение ректосигмоскопии, колоноскопии [22].

Авторы проводят исследование PF в несколько этапов. На первом этапе выявляют больных с PF, на втором - проводят углублённое обследование [16].

Колопроктолог для выявления больных с FPF, исключения больных с другими формами прокталгии должен использовать РК4, анкеты и MDCalc. FPF – это диагноз исключения, а точная диагностика прокталгии позволяет выбрать правильное лечение и избежать ненужных хирургических вмешательств [22]. Проводя исследование больного с PF, колопроктолог должен выполнить ПРИ, ректороманоскопию, анометрию, трансректальное УЗИ. К заболеваниям, вызывающим прокталгию, и которые необходимо исключить, относят:

1. Тромбоз наружных и/или внутренних геморроидальных узлов [49];
2. Хронический геморрой в сочетании геморроя с анальной трещиной, свищом;
3. Хронический геморрой с болевым синдромом;
4. Острая и хроническая анальная трещина [27];
5. Острый и хронический парапроктит;
6. Ректовагинальные свищи;
7. Пресакральные (параректальные) кисты;
8. Выпадение прямой кишки, её ущемление в анусе;
9. Остроконечные кондиломы перианальной области и анального канала;
10. Анальные полипы;
11. Болезнь Крона с поражением прямой кишки (аноректальные поражения – трещины, свищи, парапроктит);
12. Язвенный проктит [50];
13. Структурные изменения запирающего аппарата прямой кишки и тазового дна (высокая и низкая ректо-ректальная, низкая ректо-анальная инвагинация, наружное выпадение прямой кишки) [49];

14. Синдром опущения промежности [49];

15. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с синдромом леватора ануса и функциональной аноректальной болью неутонченной этиологии. При этих заболеваниях боль продолжается более 30 минут. У больных с синдромом леватора ануса при тракции мышцы, поднимающей задний проход, при проведении ПРИ выявляется боль. У пациентов с неутонченной функциональной аноректальной болью болей при пальпации мышц тазового дна нет [51].

16. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с больными, страдающими NPF – хроническим простатитом, интерстициальным циститом, синдромом болезненного мочевого пузыря, поражениями позвоночника, первичными заболеваниями нервной системы [44].

## Дополнительные методы исследования

Для окончательного исключения других заболеваний, вызывающих прокталгию, и подтверждения FPF необходимо выполнить обследование больных. К обследованиям относят:

1. У больных с дисфункцией мышц тазового дна – электромиография мышц тазового дна, исследование латентности половых нервов, профилометрия [52];
2. У пациентов с НПРН, сдавлением в канале Алкока – консультация невролога, нейрохирурга, исследование Нантских критериев, проведение УЗИ пудендалных артерий, исследование латентности половых нервов [52,53];
3. При синдроме опущения промежности, ректоцеле, выпадении прямой кишки – дефекография [50].
4. При патологии позвоночника, костей таза – МРТ позвоночника, костей таза, консультация невролога [54];
5. Патология матки и придатков, предстательной железы – консультация гинеколога, уролога [54];
6. Больным кокцигодинией показана консультация травматолога – ортопеда, невролога [55];

7. Пациентам с нарушениями психического здоровья необходима консультация психотерапевта, психогастроэнтеролога [42].

## Лечение РФ

Общепринятого лечения РФ не существует [14]. Приступы боли при РФ короткие, нечастые, без четкой причины, поэтому лечение нецелесообразно, а профилактика невозможна, и, поскольку это безвредно, упор делается на консультирование пациента и объяснение поведения больного во время приступа РФ [56]. Однако, наличие частых симптомов требует лечения. Большинство методов, направленных на расслабление ВАС, представлено авторами в виде единичных или серии случаев: лечение нифедипином [20], глицерилнитратом, введение в ВАС ботулотоксина [18,57,58], использование тёплых ванн [13], седативная терапия – приём диазепама [15,59]. Для схемы лечения больных с ФЖР разработаны схемы применения нейромодуляторов [60]. Единственное рандомизированное исследование, посвященное лечению РФ, рассматривает применение сальбутамола [60]. У некоторых больных могут применяться спазмолитики [7]. Некоторые авторы считают, что более эффективным методом является сфинктеротомия [7]. Лечение NPF в сочетании с НПРН заключается в блокаде пуборектального нерва. У 25% больных после проведения блокады отмечено уменьшение болей, а у остальных – полное исчезновение боли [57]. К сожалению, и сейчас [3] лечение РФ остается сложной задачей, а результаты лечения в лучшем случае очень скромные. В том случае, если этиология заболевания не выявлена, необходимо собрать консилиум врачей, продолжить изучение и лечение РФ альтернативными методами.

Нами разработан алгоритм направления исследований, диагностики и лечения РФ, который включает следующие этапы:

1. Исследование больных РФ должно проводиться с использованием калькулятора MDCalc, анкет PK4;
2. Обследование колопроктолом заключается в проведении ПРИ, ректосигмоидоскопии, аноректальной манометрии. Колопроктолог должен исключить органическую патологию прямой кишки и тазового дна, другие формы прокталгии, разделить больных с FP на FPF и NPF. Он должен назначить консультации врачей других специальностей и дополнительные обследования;
3. Консультации врачей (невролога, уролога, гинеколога, ортопеда, нейрохирурга, психотерапевта и других специальностей), проведение дополнительных исследований с целью окончательного исключения органической патологии прямой кишки и тазового дна, других форм прокталгии.

#### 4. Проведение патогенетического лечения больных с PF:

1. У больных с гипертрофией, гипотензией ВАС лечение должно быть направлено на ликвидацию спазма сфинктера;
2. У больных с FPF и СРК лечение проводит гастроэнтеролог;
3. У больных NPF с НПРН, изменениями в позвоночнике, органах малого таза – лечение врачами разных специальностей (ортопед, невролог, нейрохирург и другие специалисты);
4. У больных с PF и неясной этиологии заболевания, при отсутствии лечебного эффекта, решение о направлении проведения исследований должен решать консилиум врачей.

#### Литература

1. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J., Ruddy J., Ford A.C. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet* 2020; 396(10263): 1664-1674, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
2. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol* 2002; 97(9): 2290-2299, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x
3. Carrington E.V., Popa S.L., Chiarioni G. Proctalgia Syndromes: Update in Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Jun; 22(7): 35, doi: 10.1007/s11894-020-00768-0
4. Amosi D., Werbin N., Skornick Y., Greenberg R. Proctalgia Fugax – what's new over the last 100 years? *Harefuah* 2004 May; 143(5): 327-329, 392.
5. Simren M., Palsson O.S., Whitehead W.E. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017 Apr; 19(4): 15, doi: 10.1007/s11894-017-0554-0
6. Thompson W.G., Heaton K.W. Proctalgia fugax. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1980 Oct; 14(4): 247-8.
7. Jeyarajah S., Chow A., Ziprin P., Tilney H., Purkayastha S. Proctalgia fugax, an evidence-based management pathway. *International Journal of Colorectal Disease* 2010 Sep; 25(9): 1037-46. doi: 10.1007/s00384-010-0984-8
8. Bharucha A.E., Wald A., Enck P., Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130(5): 1510-8, doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.064
9. Whitehead W.E., Wald A., Diamant N.E., Enck P., Pemberton J.H., Rao S.S. Functional disorders of the anus and rectum. *Gut.* 1999 Sep; 45(2): II55-9. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii55
10. Rao S.S., Bharucha A.E., Chiarioni G., Felt-Bersma R., Knowles C., Malcolm A., Wald A. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Mar; 150(6): P1430-1442.E4, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.009
11. Bharucha A.E., Trabuco E. Functional and chronic anorectal and pelvic pain disorders. *Gastroenterology clinics of North America* 2008 Sep; 37(3): 685-96, doi: 10.1016/j.gtc.2008.06.002



12. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., Whitehead W.E., Dumitrascu D.L., Fang X., Fukudo S., Kellow J., Okeke E., Quigley E.M.M., Schmulson M., Whorwell P., Archampong T., Adibi P., Andresen V., Benninga M.A., Bonaz B., Bor S., Fernandez L.B., Choi S.C., Corazziari E.S., Francisci C., Hani A., Lazebnik L., Lee Y.Y., Mulak A., Rahman M.M., Santos J., Setshedi M., Syam A.F., Vanner S., Wong R.K., Lopez-Colombo A., Costa V., Dickman R., Kanazawa M., Keshteli A.H., Khatun R., Maleki I., Poitras P., Pratap N., Stefanyuk O., Thomson S., Zeevenhooven J., Palsson O.S. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021 Jan; 160(1): 99-114.e3, doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
13. Gracia Solanas J.A., Ramírez Rodríguez J.M., Elía Guedea M., Aguilera Diago V., Martínez Díez M. Sequential treatment for proctalgia fugax. Mid-term follow-up. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005 Jul; 97(7): 491-6, doi: 10.4321/s1130-01082005000700004
14. Peery W.H. Proctalgia fugax: a clinical enigma. *South Med J.* 1988 May; 81(5): 621-3, doi: 10.1097/00007611-198805000-00019
15. Jeyarajah S., Purkayastha S. Proctalgia fugax. *Canadian Medical Association Journal.* 2013 Mar; 185(5): 417, doi: 10.1503/cmaj.101613
16. de Parades V., Etienney I., Bauer P., Taouk M., Atienza P. Proctalgia fugax: demographic and clinical characteristics. What every doctor should know from a prospective study of 54 patients. *Dis Colon Rectum* 2007 Jun; 50(6): 893-8, doi: 10.1007/s10350-006-0754-4
17. Thompson W.G. Proctalgia fugax in patients with the irritable bowel, peptic ulcer, or inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1984 Jun; 79(6): 450-2.
18. Grigoriou M., Ioannidis A., Kofina K., Efthimiadis C. Use of botulinum A toxin for proctalgia fugax—a case report of successful treatment. *Journal of Surgical Case Reports* 2017 Nov; 2017(11): rjx236, doi: 10.1093/jscr/rjx236
19. Mountfield J.A. Proctalgia fugax: a cause of marital disharmony. *Canadian Medical Association journal* 1986 Jun; 134(11): 1269-70.
20. Celik A.F., Katsinelos P., Read N.W., Khan M.I., Donnelly T.C. Hereditary proctalgia fugax and constipation: report of a second family. *Gut.* 1995 Apr; 36(4): 581-584, doi: 10.1136/gut.36.4.581
21. MacLennan A. A short note of rectal crises of non-tabetic origin. *Glasgow Medical Journal* No. III, September, 1917; 88: 129-131.
22. Drossman D., Chang L., The Rome Foundation Rome IV Diagnostic Criteria for Proctalgia Fugax - MDCalc. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* <https://www.mdcalc.com/calc/10323/rome-iv-diagnostic-criteria-proctalgia-fugax> (дата обращения: 15.01.2022).
23. Potter M.A., Bartolo D.C. Proctalgia fugax. *Eur J Gastroenterol* 2001 Nov; 13(11): 1289-90, doi: 10.1097/00042737-200111000-00004
24. Rao S.S., Hatfield R.A. Paroxysmal anal hyperkinesia: a characteristic feature of Proctalgia fugax. *Gut* 1996 Oct; 39(4): 609-612, doi: 10.1136/gut.39.4.609
25. Ewing M.R. Proctalgia fugax. *British Medical Journal* May 16; 1(4819): 1083-5, doi: 10.1136/bmj.1.4819.1083
26. Staude G. Proctalgia fugax. Differential diagnosis and therapy of fleeting anal cramp. *Fortschr Med.* 1992 May 30; 110(15): 278-80.
27. Graf W., Ihre T. Cocygodyni och Proctalgia fugax. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* [www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kirurgi/coccygodyni-och-proctalgia-fugax/](http://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kirurgi/coccygodyni-och-proctalgia-fugax/) (дата обращения: 2022.02.04).

28. Navas-Cuellar J.A., Jiménez-Rodríguez R.M., Aparicio-Sánchez D., Díaz-Pavón J.M., Padillo-Ruiz J., de-la-Portilla-de-Juan F. Vacuolar internal anal sphincter myopathy as a rare cause of proctalgia fugax and constipation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Jan; 107(1): 52-3.
29. Sánchez Romero A.M., Arroyo Sebastián A., Pérez Vicente F.A., Serrano Paz P., Candela Polo F., Calpena Rico R. Treatment of proctalgia fugax with botulinum toxin: results in 5 patients. *Clin Esp.* 2006 Mar; 206(3): 137-40, doi: 10.1157/13086207
30. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr 30; 23(2): 151-163, doi: 10.5056/jnm16214
31. Atkin G.K., Suliman A., Vaizey C. J. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jul; 54(7): 870-5.
32. Katsinelos P., Kalomenopoulou M., Christodoulou K., Katsiba D., Tsolkas P., Pilpilidis I., Papagiannis A., Kapitsinis I., Vasiliadis I., Souparis T. Treatment of proctalgia fugax with botulinum A toxin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Nov; 13(11): 1371-3, doi: 10.1097/00042737-200111000-00017
33. Panagiotopoulou I., Miller R., Powar M., Chan J., Davies J. Proctalgia and constipation secondary to hypertrophic polyglucosan inclusion body myopathy of the internal anal sphincter: a case report. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1): 315, doi: 10.1186/s13256-018-1856-z
34. Kamm M.A., Hoyle C.H.V., Burleigh D.E., Law P.J., Swash M., Martin J.E., Nicholls R.J., Northover J.M.A. Hereditary Internal Anal Sphincter Myopathy Causing Proctalgia Fugax and Constipation. *Gastroenterology* 1991; 100(3): 805-810, doi: 10.1016/0016-5085(91)80030-D
35. Martin J.E., Swash M., Kamm M.A., Mather K., Cox E.L., Gray A. Myopathy of internal anal sphincter with polyglucosan inclusions. *J Pathol.* 1990 Jul; 161(3): 221-226, doi: 10.1002/path.1711610308
36. De la Portilla F., Borrero J.J., Rafel E. Hereditary vacuolar internal anal sphincter myopathy causing proctalgia fugax and constipation: A new case contribution. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 359-361, doi: 10.1097/00042737-200503000-00016
37. Guy R.J., Kamm M.A., Martin J.E. Internal anal sphincter myopathy causing proctalgia fugax and constipation: further clinical and radiological characterization in a patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Feb; 9(2): 221-224, doi: 10.1097/00042737-199702000-00023
38. Higgins G.L. A Case of Proctalgia Fugax. *Can Fam Physician* 1984 May; 30: 1177-1183.
39. Harvey R.F. Colonic motility in proctalgia fugax. *Lancet* 1979 Oct 6; 2(8145): 713-714, doi: 10.1016/s0140-6736(79)90642-1
40. Waclawiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. *Gut Microbes* Jan-Dec 2022; 14(1): 1997296, doi: 10.1080/19490976.2021.1997296
41. Drossman D.A., Tack J., Ford A.C., Szigethy E., Törnblom H., Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* 2018 Mar; 154(4): 1140-1171.e1, doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279
42. Mikocka-Walus A., Ford A.C., Drossman D.A. Antidepressants in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar; 17(3): 184-192, doi: 10.1038/s41575-019-0259-y
43. Mukhtar K., Nawaz H., Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 2019 Feb 7; 25(5): 552-566, doi: 10.3748/wjg.v25.i5.552
44. Mao W., Liao X., Wu W., Yu Y., Yang G. The Clinical Characteristics of Patients with Chronic Idiopathic Anal Pain. *Open Med (Wars).* 2017 May 4; 12 :92-98, doi: 10.1515/med-2017-0015

45. Bascom J.U. Pudendal canal syndrome and proctalgia fugax: a mechanism creating pain. *Dis. Colon Rectum*. 1998 Mar; 41(3): 406, doi: 10.1007/BF02237505
46. Takano M. Proctalgia fugax: caused by pudendal neuropathy? *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan; 48(1): 114-120, doi: 10.1007/s10350-004-0736-3
47. Dampousse M., Jousse D., Verollet A., Guinet F., Le Breton P., Lacroix S., Ismael S., Amarenco G. Evidence of pudendal neuropathy in Proctalgia Fugax: perineal neurophysiological assessment in 55 patients. *Prog Urol*. 2012 Apr; 22(4): 220-224, doi: 10.1016/j.purol.2012.01.007
48. Ломоносов Д.А., Благодарный Л.А., Ломоносов А.Л., Аслаханова К.С. Тазовый болевой синдром в амбулаторной практике. *Колопроктология* 2019; 18(S3): 102.
49. Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Волков С.В., Голубев А.А. Особенности клинического течения и тактики лечения острого наружного геморроя в амбулаторно-поликлинических условиях. *Исследования и практика в медицине* 2020; 7(2): 144-153, doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-13
50. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. 2015. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: [https://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_diag\\_2015.pdf](https://www.gnck.ru/rec/recommendation_diag_2015.pdf) (дата обращения 15.03.2022).
51. Попова И.С., Перов Ю.В., Михайлов И.А. Хроническая тазовая боль в колопроктологии – стратификация терминологических понятий. *Современные проблемы науки и образования* 2017; (3): 30.
52. Labat J.-J., Riant T., Robert R., Amarenco G., Lefaucheur J.-P., Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(4): 306-310, doi: 10.1002/nau.20505
53. Аполихина И.А., Миркин Я.Б., Эйзенах И.А., Малинина О.Ю., Бедретдинова Д.А. Тазовые дисфункции и болевые синдромы в практике уролога. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012; (2): 84-90.
54. Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Еремеев А.Г., Лисин И.Е. Тазовый болевой синдром в амбулаторной колопроктологии. *Колопроктология* 2017; (S3): 32.
55. Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Соснин А.Г., Леонов В.А., Фраерман А.П., Мухин А.С., Пардаев С.Н. Кокцигодия: этиология, диагностика и лечение. *Врач* 2021; 32(1): 18-22, doi: 10.29296/25877305-2021-01-04
56. Bharucha A.E., Lee T.H. Anorectal and Pelvic Pain. *Mayo Clin Proc*. 2016 Oct; 91(10): 1471-1486. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.011
57. Peleg R., Shvartzman P. Low-dose intravenous lidocaine as treatment for proctalgia fugax. *Reg Anesth Pain Med*. Jan-Feb 2002; 27(1): 97-99. doi: 10.1053/rapm.2002.27839
58. Panagiotopoulou I.G., Miller R., Powar M.P., Chan J., Davies R.J. Proctalgia and constipation secondary to hypertrophic polyglucosan inclusion body myopathy of the internal anal sphincter: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 Oct 24; 12(1): 315, doi: 10.1186/s13256-018-1856-z
59. Gurvinder P.S., Indian J. Proctalgia fugax with dysthymia. *Indian J Psychiatry* 2006 Apr-Jun; 48(2): 126-127. doi: 10.4103/0019-5545.31606
60. Eckardt V.F., Dodt O., Kanzler G., Bernhard G. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(4): 686-9.

## Proctalgia Fugax from the Perspective of a Gastroenterologist-Coloproctologist. The First Thematic Literature Review in Russia.

**Lomonosov A. L.**

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Hospital Surgery*

**Lomonosov D. A.**

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Hospital Surgery*

**Abdullaeva D. F.**

*6th Year Student, Medical Faculty*

**Voevodina V. A.**

*6th Year Student, Medical Faculty*

**Frolov A. S.**

*6th Year Student, Medical Faculty*

*Tver State Medical University, Tver, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Lomonosov Andrey Lotovich; **e-mail:** lotlom@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

The prevalence of Proctalgia fugax (PF) in the population ranges from 4 to 18%, with functional PF (FPF) occurring in 5,6% of cases. It is necessary to identify FPF using the MDCalc medical calculator, questionnaires. The coloproctologist should exclude non-functional proctalgia (NPF) and functional PF (FPF), coccygodynia, organic diseases of the pelvic organs. Patients with NPF, NPF, coccygodynia should be examined and treated by doctors of narrow specialties. Treatment of patients with NPF in combination with puborectal nerve neuritis (PRNN), changes in the spine, bone structures and pelvic organs should be carried out by narrow specialists (neurologist, neurosurgeon, orthopedist, gynecologist, urologist). The most common cause of FPF is intraanal sphincter hypertrophy (IASH), which is treated by relaxing the IAS. Treatment of patients with FPF in combination with irritable bowel syndrome (IBS) should be carried out in accordance with the Roman Criteria 4 (RC4). A psychogastroenterologist should conduct research and treatment of patients with PF and with mental health disorders. The study and treatment of patients with PF of unclear etiology should be carried out after a consultation of doctors based on the modern concept of functional gastrointestinal disorders (FGR) - violations of the brain-intestine relationship and the use of an algorithm.

**Keywords:** Proctalgia fugax, etiology, diagnosis, treatment, algorithm

### References

1. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J., Ruddy J., Ford A.C. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet* 2020; 396(10263): 1664-1674, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
2. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol* 2002; 97(9): 2290-2299, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x
3. Carrington E.V., Popa S.L., Chiarioni G. Proctalgia Syndromes: Update in Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Jun; 22(7): 35, doi: 10.1007/s11894-020-00768-0
4. Amosi D., Werbin N., Skornick Y., Greenberg R. Proctalgia Fugax – what's new over the last 100 years? *Harefuah* 2004 May; 143(5): 327-329, 392.

5. Simren M., Palsson O.S., Whitehead W.E. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017 Apr; 19(4): 15, doi: 10.1007/s11894-017-0554-0
6. Thompson W.G., Heaton K.W. Proctalgia fugax. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1980 Oct; 14(4): 247-8.
7. Jeyarajah S., Chow A., Ziprin P., Tilney H., Purkayastha S. Proctalgia fugax, an evidence-based management pathway. *International Journal of Colorectal Disease* 2010 Sep; 25(9): 1037-46. doi: 10.1007/s00384-010-0984-8
8. Bharucha A.E., Wald A., Enck P., Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130(5): 1510-8, doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.064
9. Whitehead W.E., Wald A., Diamant N.E., Enck P., Pemberton J.H., Rao S.S. Functional disorders of the anus and rectum. *Gut*. 1999 Sep; 45(2): II55-9. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii55
10. Rao S.S., Bharucha A.E., Chiarioni G., Felt-Bersma R., Knowles C., Malcolm A., Wald A. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Mar; 150(6): P1430-1442.E4, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.009
11. Bharucha A.E., Trabuco E. Functional and chronic anorectal and pelvic pain disorders. *Gastroenterology clinics of North America* 2008 Sep; 37(3): 685-96, doi: 10.1016/j.gtc.2008.06.002
12. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., Whitehead W.E., Dumitrascu D.L., Fang X., Fukudo S., Kellow J., Okeke E., Quigley E.M.M., Schmulson M., Whorwell P., Archampong T., Adibi P., Andresen V., Benninga M.A., Bonaz B., Bor S., Fernandez L.B., Choi S.C., Corazziari E.S., Francisci C., Hani A., Lazebnik L., Lee Y.Y., Mulak A., Rahman M.M., Santos J., Setshedi M., Syam A.F., Vanner S., Wong R.K., Lopez-Colombo A., Costa V., Dickman R., Kanazawa M., Keshteli A.H., Khatun R., Maleki I., Poitras P., Pratap N., Stefanyuk O., Thomson S., Zeevenhooven J., Palsson O.S. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021 Jan; 160(1): 99-114.e3, doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
13. Gracia Solanas J.A., Ramírez Rodríguez J.M., Elía Guedea M., Aguilera Diago V., Martínez Díez M. Sequential treatment for proctalgia fugax. Mid-term follow-up. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005 Jul; 97(7): 491-6, doi: 10.4321/s1130-01082005000700004
14. Peery W.H. Proctalgia fugax: a clinical enigma. *South Med J*. 1988 May; 81(5): 621-3, doi: 10.1097/00007611-198805000-00019
15. Jeyarajah S., Purkayastha S. Proctalgia fugax. *Canadian Medical Association Journal*. 2013 Mar; 185(5): 417, doi: 10.1503/cmaj.101613
16. de Parades V., Etienney I., Bauer P., Taouk M., Atienza P. Proctalgia fugax: demographic and clinical characteristics. What every doctor should know from a prospective study of 54 patients. *Dis Colon Rectum* 2007 Jun; 50(6): 893-8, doi: 10.1007/s10350-006-0754-4
17. Thompson W.G. Proctalgia fugax in patients with the irritable bowel, peptic ulcer, or inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1984 Jun; 79(6): 450-2.
18. Grigoriou M., Ioannidis A., Kofina K., Efthimiadis C. Use of botulinum A toxin for proctalgia fugax—a case report of successful treatment. *Journal of Surgical Case Reports* 2017 Nov; 2017(11): rjx236, doi: 10.1093/jscr/rjx236
19. Mountifield J.A. Proctalgia fugax: a cause of marital dysharmony. *Canadian Medical Association journal* 1986 Jun; 134(11): 1269-70.
20. Celik A.F., Katsinelos P., Read N.W., Khan M.I., Donnelly T.C. Hereditary proctalgia fugax and constipation: report of a second family. *Gut*. 1995 Apr; 36(4): 581-584, doi: 10.1136/gut.36.4.581

21. MacLennan A. A short note of rectal crises of non-tabetic origin. *Glasgow Medical Journal* No. III, September, 1917; 88: 129-131.
22. Drossman D., Chang L., The Rome Foundation Rome IV Diagnostic Criteria for Proctalgia Fugax - MDCalc. Available at: <https://www.mdcalc.com/calc/10323/rome-iv-diagnostic-criteria-proctalgia-fugax> Accessed: 15.01.2022.
23. Potter M.A., Bartolo D.C. Proctalgia fugax. *Eur J Gastroenterol* 2001 Nov; 13(11): 1289-90, doi: 10.1097/00042737-200111000-00004
24. Rao S.S., Hatfield R.A. Paroxysmal anal hyperkinesia: a characteristic feature of Proctalgia fugax. *Gut* 1996 Oct; 39(4): 609-612, doi: 10.1136/gut.39.4.609
25. Ewing M.R. Proctalgia fugax. *British Medical Journal* May 16; 1(4819): 1083-5, doi: 10.1136/bmj.1.4819.1083
26. Staude G. Proctalgia fugax. Differential diagnosis and therapy of fleeting anal cramp. *Fortschr Med.* 1992 May 30; 110(15): 278-80.
27. Graf W., Ihre T Coccygodynii och Proctalgia fugax. Available at: [www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kirurgi/coccygodynii-och-proctalgia-fugax/](http://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kirurgi/coccygodynii-och-proctalgia-fugax/) Accessed: 2022.02.14.
28. Navas-Cuéllar J.A., Jiménez-Rodríguez R.M., Aparicio-Sánchez D., Díaz-Pavón J.M., Padillo-Ruiz J., de-la-Portilla-de-Juan F. Vacuolar internal anal sphincter myopathy as a rare cause of proctalgia fugax and constipation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Jan; 107(1): 52-3.
29. Sánchez Romero A.M., Arroyo Sebastián A., Pérez Vicente F.A., Serrano Paz P., Candela Polo F., Calpena Rico R. Treatment of proctalgia fugax with botulinum toxin: results in 5 patients. *Clin Esp.* 2006 Mar; 206(3): 137-40, doi: 10.1157/13086207
30. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr 30; 23(2): 151-163, doi: 10.5056/jnm16214
31. Atkin G.K., Suliman A., Vaizey C. J. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jul; 54(7): 870-5.
32. Katsinelos P., Kalomenopoulou M., Christodoulou K., Katsiba D., Tsolkas P., Pilpilidis I., Papagiannis A., Kapitsinis I., Vasiliadis I., Souparis T. Treatment of proctalgia fugax with botulinum A toxin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Nov; 13(11): 1371-3, doi: 10.1097/00042737-200111000-00017
33. Panagiotopoulou I., Miller R., Powar M., Chan J., Davies J. Proctalgia and constipation secondary to hypertrophic polyglucosan inclusion body myopathy of the internal anal sphincter: a case report. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1): 315, doi: 10.1186/s13256-018-1856-z
34. Kamm M.A., Hoyle C.H.V., Burleigh D.E., Law P.J., Swash M., Martin J.E., Nicholls R.J., Northover J.M.A. Hereditary Internal Anal Sphincter Myopathy Causing Proctalgia Fugax and Constipation. *Gastroenterology* 1991; 100(3): 805-810, doi: 10.1016/0016-5085(91)80030-D
35. Martin J.E., Swash M., Kamm M.A., Mather K., Cox E.L., Gray A. Myopathy of internal anal sphincter with polyglucosan inclusions. *J Pathol.* 1990 Jul; 161(3): 221-226, doi: 10.1002/path.1711610308
36. De la Portilla F., Borrero J.J., Rafel E. Hereditary vacuolar internal anal sphincter myopathy causing proctalgia fugax and constipation: A new case contribution. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 359-361, doi: 10.1097/00042737-200503000-00016
37. Guy R.J., Kamm M.A., Martin J.E. Internal anal sphincter myopathy causing proctalgia fugax and constipation: further clinical and radiological characterization in a patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Feb; 9(2): 221-224, doi: 10.1097/00042737-199702000-00023

38. Higgins G.L. A Case of Proctalgia Fugax. *Can Fam Physician* 1984 May; 30: 1177-1183.
39. Harvey R.F. Colonic motility in proctalgia fugax. *Lancet* 1979 Oct 6; 2(8145): 713-714, doi: 10.1016/s0140-6736(79)90642-1
40. Waclawiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. *Gut Microbes* Jan-Dec 2022; 14(1): 1997296, doi: 10.1080/19490976.2021.1997296
41. Drossman D.A., Tack J., Ford A.C., Szegedy E., Törnblom H., Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* 2018 Mar; 154(4): 1140-1171.e1, doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279
42. Mikocka-Walus A., Ford A.C., Drossman D.A. Antidepressants in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020 Mar; 17(3): 184-192, doi: 10.1038/s41575-019-0259-y
43. Mukhtar K., Nawaz H., Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7; 25(5): 552-566, doi: 10.3748/wjg.v25.i5.552
44. Mao W., Liao X., Wu W., Yu Y., Yang G. The Clinical Characteristics of Patients with Chronic Idiopathic Anal Pain. *Open Med (Wars)*. 2017 May 4; 12 :92-98, doi: 10.1515/med-2017-0015
45. Bascom J.U. Pudendal canal syndrome and proctalgia fugax: a mechanism creating pain. *Dis. Colon Rectum*. 1998 Mar; 41(3): 406, doi: 10.1007/BF02237505
46. Takano M. Proctalgia fugax: caused by pudendal neuropathy? *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan; 48(1): 114-120, doi: 10.1007/s10350-004-0736-3
47. Dampousse M., Jousse D., Verollet A., Guinet F., Le Breton P., Lacroix S., Ismael S., Amarenco G. Evidence of pudendal neuropathy in Proctalgia Fugax: perineal neurophysiological assessment in 55 patients. *Prog Urol*. 2012 Apr; 22(4): 220-224, doi: 10.1016/j.purol.2012.01.007
48. Lomonosov D.A., Blagodarnyy L.A., Lomonosov A.L., Aslakhanova K.S. Tazovyy bolevoy sindrom v ambulatornoy praktike. [Pelvic pain syndrome in outpatient practice.] *Koloproktologiya [Coloproctology]* 2019; 18(S3): 102. (In Russ.)
49. Lomonosov D.A., Lomonosov A.L., Volkov S.V., Golubev A.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i taktiki lecheniya ostrogo naruzhnogo gemorroya v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyakh. [Clinical current features and treatment tactics of acute external hemorrhoids in outpatient and polyclinic conditions.] *Issledovaniya i praktika v meditsine [Research'n Practical Medicine Journal]* 2020; 7(2): 144-153. doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-13. (In Russ.)
50. Shelygin Yu.A. Klinicheskie rekomendacii. Koloproktologiya [Clinical guidelines. Coloproctology]. 2015. Available at: [https://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_diag\\_2015.pdf](https://www.gnck.ru/rec/recommendation_diag_2015.pdf) Accessed: 15.03.2022. (In Russ.)
51. Popova I.S., Perov Yu.V., Mikhaylov I.A. Khronicheskaya tazovaya bol' v koloproktologii – stratifikatsiya terminologicheskikh ponyatiy. [Chronic pelvic pain in coloproctology – stratification of terminological concepts]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]* 2017; (3): 30. (In Russ.)
52. Labat J.-J., Riant T., Robert R., Amarenco G., Lefaucheur J.-P., Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(4): 306-310, doi: 10.1002/nau.20505
53. Apolixina I.A., Mirkin Ya.B., E`jzenax I.A., Malinina O.Yu., Bedretdinova D.A. Tazovyye disfunktsii i bolevyye sindromy v praktike urologa. [Pelvic dysfunctions and pain syndromes in the practice of a urologist]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya urologiya. Neyrourologiya [Experimental and clinical urology. Neurourology]* 2012; (2): 84-90. (In Russ.)

54. Lomonosov D.A., Lomonosov A.L., Ereemeev A.G., Lisin I.E. Tazovyy bolevoj sindrom v ambulatornoj koloproktologii. [Pelvic pain syndrome in outpatient coloproctology]. *Koloproktologiya [Coloproctology]* 2017; (3S): 32-32. (In Russ.)
55. Yarikov A.V., Perl'mutter O.A., Sosnin A.G., Leonov V.A., Fraerman A.P., Muxin A.S., Pardaev S.N. Koktsigodiniya: etiologiya, diagnostika i lecheniye. [Coccygodynia: etiology, diagnosis and treatment]. *Vrach [Doctor]* 2021; 32(1): 18-22, doi: 10.29296/25877305-2021-01-04 (In Russ).
56. Bharucha A.E., Lee T.H. Anorectal and Pelvic Pain. *Mayo Clin Proc.* 2016 Oct; 91(10): 1471-1486. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.011
57. Peleg R., Shvartzman P. Low-dose intravenous lidocaine as treatment for proctalgia fugax. *Reg Anesth Pain Med.* Jan-Feb 2002; 27(1): 97-99. doi: 10.1053/rapm.2002.27839
58. Panagiotopoulou I.G., Miller R., Powar M.P., Chan J., Davies R.J. Proctalgia and constipation secondary to hypertrophic polyglucosan inclusion body myopathy of the internal anal sphincter: a case report. *J Med Case Rep.* 2018 Oct 24; 12(1): 315, doi: 10.1186/s13256-018-1856-z
59. Gurvinder P.S., Indian J. Proctalgia fugax with dysthymia. *Indian J Psychiatry* 2006 Apr-Jun; 48(2): 126-127. doi: 10.4103/0019-5545.31606
60. Eckardt V.F., Dodt O., Kanzler G., Bernhard G. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(4): 686-9.