

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**Возможности профилактики
повторного ишемического
инсульта**

**Возможности комплексного
лечения диабетической
нейропатии**

**Спинальная мышечная атрофия:
раскрывая потенциал пациентов**

**Возможности комплексного ведения
пациентов с ишемической болезнью
сердца и остеопорозом.
Клинический случай**

№4 ТОМ 1
2020



портал
CON-MED.RU



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

klin-razbor.ru

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2020 / Том 1 / №4

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2020 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КАРДИОЛОГИЯ

Обзор

Возможности профилактики повторного ишемического инсульта

А.А. Пилипович

6

CARDIOLOGY

Review

Possibilities of prevention of recurrent ischemic stroke

Anna A. Pilipovich

6

НЕВРОЛОГИЯ

Обзор

Использование комбинированных препаратов как возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине

В.В. Ковальчук

10

NEUROLOGY

Review

The use of combined drugs as an opportunity to increase the effectiveness and safety of traditional therapy for back pain

Vitaliy V. Kovalchuk

10

Лекция

Возможности комплексного лечения диабетической нейропатии

Е.В. Бирюкова

17

Lecture

Possibilities of complex treatment of diabetic neuropathy

Elena V. Biryukova

17

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Обзор и клинический случай

Хронические инфекционные процессы: диагностика и лечение в реальной клинической практике врача-офтальмолога

М.А. Ковалевская

22

OPHTHALMOLOGY

Review and clinical case

Chronic infectious processes: diagnosis and treatment in real clinical practice of an ophthalmologist

M.A. Kovalevskaya

22

ПЕДИАТРИЯ

Материалы конференций

Спинальная мышечная атрофия: раскрывая потенциал пациентов

26

PEDIATRICS

Conference materials

Spinal muscular atrophy: unlocking the potential of patients

26

РЕВМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Возможности комплексного ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и остеопорозом. Клинический случай

31

RHEUMATOLOGY

Clinical Case

The possibilities of complex management of patients with coronary heart disease and osteoporosis.

Clinical case

31

ОНКОЛОГИЯ

Материалы конференций

Терапия рака предстательной железы: комбинация андрогенной депривационной терапии с апалутамидом. Результаты клинических исследований и данные реальной практики

33

ONCOLOGY

Conference materials

Prostate cancer therapy: combination of androgen deprivation therapy with apalutamide. Clinical research results and real-world practice data

33

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алыкеновна,

д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,

д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,

д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,

д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,

д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саматовна,

д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,

д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,

д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,

д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,

канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокозов Илья Владимирович,

канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,

д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,

д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свистушкин Валерий Михайлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,

канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Синапальников Александр Игоревич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,

д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бирюкова Елена Валерьевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Батрак Галина Алексеевна,

д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

Галстян Гагик Радикович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitry S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian of Society Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Возможности профилактики повторного ишемического инсульта

А.А. Пилипович

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
aapilipovich@mail.ru

Аннотация

В России болезни системы кровообращения занимают ведущие позиции в структуре смертности, и инсульт занимает 2-е место, «пропуская вперед» лишь инфаркт миокарда. Последствия ишемического инсульта (ИИ) катастрофичны – только 13–16% пациентов полностью выздоравливают и могут вернуться к прежнему образу жизни, в то время как большинство приобретают стойкую инвалидизацию или умирают. Однако существуют методы вторичной профилактики, с помощью которых можно предотвратить большинство инсультов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистая смертность.

Для цитирования: Пилипович А.А. Возможности профилактики повторного ишемического инсульта. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 6–9.

Possibilities of prevention of recurrent ischemic stroke

Anna A. Pilipovich

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia aapilipovich@mail.ru
aapilipovich@mail.ru

Abstract

In Russia, diseases of the circulatory system occupy leading positions in the structure of mortality, and stroke occupies the 2nd place, "skipping ahead" only myocardial infarction. The consequences of ischemic stroke (AI) are catastrophic – only 13–16% of patients recover completely and can return to their previous lifestyle, while the majority acquire permanent disability or die. However, there are methods of secondary prevention with which most strokes can be prevented.

Key words: ischemic stroke, secondary prevention, acetylsalicylic acid, cardiovascular mortality.

For citation: Pilipovich A.A. Possibilities of prevention of recurrent ischemic stroke. Clinical review for general practice. 2020; 1(4): 6–9.

Предупреждение транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ИИ одинаково важны, о чем гласят рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской ассоциации инсульта (ASA) [1]. В частности, необходимой становится тактика управления факторами риска.

• **Артериальная гипертензия** – это основной фактор риска развития ИИ. Антигипертензивную терапию рекомендовано назначать всем пациентам с ИИ или ТИА, независимо от наличия гипертензии в анамнезе, при стабильном повышении систолического АД более 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 90 мм рт. ст.

Целевые уровни АД – менее 140/90 мм рт. ст. (класс Па, уровень доказательности В), а для пациентов с предшествующим лакунарным инсультом – систолическое АД менее 130 мм рт. ст. (класс Пб, уровень доказательности В).

С вышеуказанными целями предпочтительно использовать тиазидные диуретики в виде монотерапии

или в сочетании с ИАПФ (класс I, уровень доказательности А) [1–3].

В целом, подход к гипотензивному лечению должен быть персонализированным и включать как лекарственные, так и нелекарственные методы терапии, проводиться с учетом механизма действия препарата и анамнеза пациента (например, наличия других соматических заболеваний). Важно избегать чрезмерно резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или с двусторонним стенозом сонных артерий.

• **Гиперлипидемия** также становится фактором риска РИИ. Пациенты с рецидивирующим некардиоэмболическим инсультом или ТИА и повышением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л должны получать терапию статинами в высоких дозах (класс I, уровень доказательности В).

Пациенты с инсультом или ТИА атеросклеротического происхождения, независимо от уровня ХС ЛПНП,

должны получать терапию статинами [1,4,5]. В большом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) на фоне активного снижения уровня холестерина статинами был продемонстрирован более низкий риск рецидива инсульта или ТИА [6].

Важно, что целесообразность использования статинов у лиц старше 75 лет вызывает сомнения из-за отсутствия очевидной пользы, возможности возникновения побочных эффектов и негативного взаимодействия лекарств, которые пациенты в таком возрасте, как правило, принимают в больших количествах [7].

• **Сахарный диабет** – еще один важный фактор риска рецидивирующего ИИ (РИИ), который требует особого внимания у всех пациентов с ТИА или ИИ. В качестве скрининговых методик применяются измерение уровня глюкозы в плазме натощак, измерение А1С или пероральный тест на толерантность к глюкозе. Затем необходимо следовать рекомендациям по контролю гликемии [1].

• **Гиподинамия** рассматривается как фактор риска развития инсульта, и регулярная физическая активность может снизить риск его возникновения [1]. Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе не менее 120–150 мин в неделю должны заниматься аэробными физическими упражнениями, включая упражнения средней интенсивности (быстрая ходьба) или активные упражнения (бег трусцой). Несомненно, у пациентов с парезами, проприоцептивными дефектами, нарушением равновесия или когнитивной дисфункцией занятия физической активностью могут быть затруднены, однако для подобных случаев специалист должен рассмотреть возможности физической терапии или сердечной реабилитации [1].

• **Курение** сигарет является независимым фактором риска возникновения первого ИИ и повышает риск бессимптомного инфаркта головного мозга. Пассивное курение также повышает риск инсульта. Кроме того, в работах показано увеличение риска рецидива инсульта у пожилых курильщиков. Поэтому пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, следует настоятельно рекомендовать бросить курить и избегать пассивного курения [1,9–11].

• **Употребление алкоголя** в больших количествах (более 2 напитков в день) и пьянство (более 4 напитков за один прием) может увеличить риск повторного инсульта. Лица, злоупотребляющие алкоголем, с инсультом или ТИА в анамнезе должны исключить или уменьшить потребление алкоголя [1,12].

• **Обструктивное апноэ** во сне часто остается незамеченным и встречается у 50–75% пациентов с инсультом или ТИА. Поэтому пациентам с любыми симптомами обструктивного апноэ (такими как дневная сонливость, громкий храп, очевидные прерывания дыхания или пробуждения из-за удушья) стоит назначить полисомнографию [1,8].

Для снижения риска повторного инсульта всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, назначают анти-

тромботическую терапию. Выбор между антикоагулянтами и тромбоцитарными антиагрегантами основан на патогенетическом подтипе инсульта (некардиоэмболический или кардиоэмболический). В частности, при некардиоэмболическом (атеротромботическом, лакунарном, криптогенном) инсульте препаратами выбора становятся тромбоцитарные антиагреганты (класс I, уровень доказательности A).

FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) утвердило три варианта терапии:

- ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин) (50–325 мг/сут) – класс I, уровень доказательности A;
- клопидогрел (75 мг/сут) – класс I, уровень доказательности B;
- АСК + дипиридамол (25 мг + 200 мг – 2 раза в сутки) – класс IIa, уровень доказательности B [1,13].

Эффективность и механизмы действия АСК хорошо изучены, ее применяют для начальной профилактики повторного ИИ (класс I, уровень доказательности A). Метаанализ показал, что аспирин на 22% снижает заболеваемость первичным нефатальным инфарктом миокарда, а также на 33% уменьшает уровень смертности от колоректального рака [14,15]. Кроме того, препарат является наиболее экономически эффективным вариантом терапии.

Механизм действия АСК

АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1, препятствуя образованию метаболитов арахидоновой кислоты, прежде всего тромбоксана А₂ – мощного активатора агрегации тромбоцитов. Благодаря тому, что тромбоциты – это безъядерные клетки, которые не могут синтезировать белки, ресинтез АСК невозможен в течение всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней), и блокада синтеза тромбоксана сохраняется во время всей терапии. Подавление продукции тромбоксана А₂ подавляет агрегацию тромбоцитов, которая является ключевым звеном тромбоза, приводящего к инсульту, а также коронарного тромбоза и острого инфаркта миокарда.

За счет угнетения ЦОГ снижается образование циклических эндоперекисей, из которых синтезируется тромбоксан и простаглицин (важнейший антиагрегант и вазодилататор). Блокада тромбоксана происходит в основном благодаря воздействию АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, а простаглицина – за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках. АСК в малых и средних дозах подавляет образование тромбоксана и минимально угнетает синтез простаглицина. Это происходит за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия и за счет более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК.

Препарат быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, период полувыведения в кровотоке составляет около 15–20 мин, максимальная концентрация в плазме достигается через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч после приема [16].

Тем не менее аспиринопосредованное ингибирование ЦОГ-1 приводит также и к повреждению слизистой оболочки ЖКТ, и в сочетании с антиагрегантными эффектами аспирин увеличивает риск желудочно-кишечных и других кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов. Поэтому крайне важным становится вопрос подбора дозировок.

При сравнении дозировок АСК от 50 до 325 мг в день ее эффективность оказалась приблизительно одинакова, но профили побочных эффектов сильно различались [17–21]. Основной нежелательной реакцией было дозозависимое ЖКТ-кровотечение. Пациенты, принимающие 325 мг или менее ежедневно, имели 0,4% годовой риск ЖКТ-кровотечений [22,23]. При этом у пациентов с рецидивом инсульта во время лечения АСК четких доказательств того, что увеличение дозы АСК снижает риск повторного инсульта [1], не получено. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 50–100–150 мг. Для уменьшения риска кровотечения должна использоваться дозировка аспирина, не превышающая 150/162 мг. Врачу важно понимать, что прекращение приема препарата может привести к увеличению риска развития кардиоваскулярных событий [24].

Один из наиболее широко используемых АСК, Тромбо АСС (таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия. Рег. уд: П № 013722/01 от 01.11.2011 г.), сегодня доступен на российском рынке. За счет кишечнорастворимой оболочки препарат не взаимодействует со слизистой оболочкой желудка и двена-

дцатиперстной кишки, и после перорального приема абсорбция начинается в верхних отделах тонкого кишечника, что подтверждено данными эндоскопии. Так, в одном из исследований [25] показано, что при использовании этой формы (100 мг в день) АСК риск поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки аналогичен риску при использовании плацебо и значительно менее выражен, чем при использовании простого аспирина. За счет малых доз активного вещества, преимущественно антиагрегантного действия, отсутствия выраженного противовоспалительного и анальгетического эффектов препарат Тромбо АСС давно и успешно применяется для лечения и профилактики различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИИ, ТИА, тромбоэмболии, острый инфаркт. Препарат рекомендуется как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ в дозе 50–100 мг/сут. Дозировка Тромбо АСС 100 мг в кишечнорастворимой оболочке достаточна, поскольку даже 81 мг аспирина в кишечнорастворимой оболочке подавляет образование тромбосана В2 на 97,4% после 7 дней терапии [26].

Таким образом, выбор препарата для вторичной профилактики инсульта всегда должен быть персонализированным. Необходимо учитывать патогенетические механизмы инсульта, сопутствующие факторы риска и имеющиеся заболевания, возможные лекарственные взаимодействия, стоимость терапии и предпочтения пациента, а также клинические и фармакологические характеристики препарата.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (7): 2160–236.
2. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108 (9): 710–7.
3. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160 (5): 339–43.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.
6. Karam JG, Loney-Hutchinson L, McFarlane SI. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J Cardiometa Syndr* 2008; 3 (1): 68–9.
7. Joseph JP, Afonso M, Berdai D et al. Benefits and risks for primary prevention with statins in the elderly. *Presse Med* 2015; 44 (12 pt 1): 1219–25.
8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJr et al.; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (3): 263–76.
9. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V et al. Silent brain infarcts and leukoariosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009; 72 (21): 1823–9.
10. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005; 83 (11): 820–9.
11. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WTJr et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65 (6): 835–42.
12. Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G et al. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke* 2010; 41 (9): 1845–9.
13. Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016; 1: 4–7.
14. Millard MA, Hernandez-Vila EA. What Do the Guidelines Really Say About Aspirin? *Texas Heart Institute J* 2018; 45 (4): 228–9.
15. Arnett et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2019.

16. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (Прил. 6): 20.
17. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54 (12): 1044–54.
18. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325 (18): 1261–6
19. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299 (2): 53–9.
20. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE III et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159 (11): 1248–53.
21. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338 (8779): 1345–9.
22. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18 (18): 2161–71.
23. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9431): 331–7.
24. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42: 146–64.
25. Namio Uemura, Kentaro Sugano, Hideyuki Hiraishi et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 814–24.
26. Van Hecken A, Juliano ML, Depre M et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1683–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пилпovich А.А. – канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID 000-0001-7416-9050
Anna A. Pilipovich – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID 000-0001-7416-9050

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.12.2020

Использование комбинированных препаратов как возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине

В.В. Ковальчук

Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург
vikoval67@mail.ru

Аннотация

Наряду с другими лекарственными средствами традиционно и наиболее часто при боли в нижней части спины применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обеспечивают как противовоспалительный, так и обезболивающий эффект. Однако применение данных препаратов сопряжено с возможным развитием достаточно большого спектра нежелательных явлений. Кроме того, существует обширный список ко- и мультиморбидных заболеваний и состояний, которые являются абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению препаратов данной группы, и с данной точки зрения коморбидность пациента является основным критерием при назначении НПВП и выборе конкретного препарата.

В связи с перечисленными выше фактами медицинское сообщество находится в поиске путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с болевыми синдромами в спине.

Ключевые слова: боль в спине, нестероидные противовоспалительные средства, витамины групп В, эффективность терапии

Для цитирования: Ковальчук В.В. Использование комбинированных препаратов как возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 10–16.

The use of combined drugs as an opportunity to increase the effectiveness and safety of traditional therapy for back pain

Vitaliy V. Kovalchuk

Semashko City Hospital No. 38, St. Petersburg, Russia
vikoval67@mail.ru

Abstract

Along with other medications, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are traditionally and most often used for pain in the lower back, which provide both anti-inflammatory and analgesic effects. However, the use of these drugs is associated with the possible development of a sufficiently large range of adverse events. In addition, there is an extensive list of co- and multimorbid diseases and conditions that are absolute or relative contraindications to prescribing drugs of this group, and from this point of view, the patient's comorbidity is the main criterion for prescribing NSAIDs and choosing a specific drug.

Due to the facts listed above, the medical community is looking for ways to improve the effectiveness and safety of therapy for patients with back pain.

Key words: low back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, B vitamins, effectiveness of therapy.

For citation: Kovalchuk V.V.. The use of combined drugs as an opportunity to increase the effectiveness and safety of traditional therapy for back pain. Clinical review for general practice. 2020; 1(4): 10–16.

Согласно статистике, почти каждый человек в течение жизни испытывает дискомфорт той или иной степени выраженности в различных отделах позвоночника, а боли в спине возникают у 70–90% населения [1,2]. Но, несмотря на огромные усилия мирового сообщества по поиску путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с дорсалгиями и разнообразие терапевтических возможностей, много-

численные проблемы и вопросы терапии болевых синдромов окончательно не решены [3].

Известно, что формирование болевого синдрома в спине происходит при участии нескольких патогенетических механизмов, основными из которых являются воспаление и мышечный спазм. На фоне болевых раздражителей возникает спинальный сенсомоторный рефлекс в соответствующем ему сегменте спинного мозга, что со-

проводится активацией мотонейронов, и, в свою очередь, приводит к спазму иннервируемых ими мышц.

В повседневной практике для купирования болевого синдрома в спине клиницисты используют многочисленные группы препаратов:

- миорелаксанты
- антиконвульсанты
- SYSADOA
- протеолитические и вазоактивные препараты
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
- противотечные средства

Наряду с другими лекарственными средствами традиционно и наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обеспечивают как противовоспалительный, так и обезболивающий эффект. Однако применение данных препаратов сопряжено с возможным развитием достаточно большого спектра нежелательных явлений. Кроме того, существует обширный список ко- и мультиморбидных заболеваний и состояний, которые являются абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению препаратов данной группы, и с данной точки зрения коморбидность пациента является основным критерием при назначении НПВП и выборе конкретного препарата.

В связи с перечисленными выше фактами медицинское сообщество находится в поиске путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с болевыми синдромами в спине.

Одним из основных направлений на этом пути является использование комбинированной терапии, для чего необходимо назначение препаратов, которые способны повысить эффективность НПВП, и комбинированных препаратов, в состав которых входят средства, также повышающие эффективность терапии, и прежде всего речь идет о витаминах группы В.

Отмеченные выше обстоятельства и послужили стимулом для выполнения настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности и безопасности традиционной терапии пациентов с болью в спине, а задачами – изучение влияния комбинированных препаратов, включающих в свой состав витамины группы В на купирование болевого синдрома и улучшение функционального состояния пациентов.

Для решения поставленных задач исследования и достижения его цели было принято решение изучение эффективности таких препаратов как Нейродикловит (комбинация НПВП и витаминов группы В) и Нейромультивит (комбинация витаминов группы В) при терапии пациентов с дорслагиями.

Почему выбраны именно данные препараты?

Как мы отметили, использование комбинированных препаратов, компоненты которых усиливают анальгетический эффект НПВП, представляется весьма перспективным, поскольку использование подобных комбинаций может обеспечить анальгетический синер-

гизм и соответственно повысить эффективность терапии и, что крайне важно, способствует уменьшению дозы и продолжительность приема НПВП.

Одним из таких комбинированных препаратов является Нейродикловит (капсулы модифицированного высвобождения, РУ № ЛС-002517 от 29.11.2011 г.; производитель: «Г.Л. ФармаГмбХ», Австрия). В состав Нейродикловита входят диклофенак и витамины группы В, которые с пятидесятых годов XX века применяются во многих странах в качестве в т.ч. и анальгетических средств.

Витамины в группы В способствует угнетению синтеза и ингибированию действия воспалительных медиаторов, что приводит к противовоспалительному и соответственно анальгетическому эффектам [4–6].

Кроме того, комплекс витаминов группы В стимулирует активность антиноцицептивных нейромедиаторов, а именно норадреналина и серотонина [7]. Также витамины группы В оказывают и нейротропное действие. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об активном участии витаминов группы В в метаболизме нейротрансмиттеров, аминокислот, липидов и углеводов, синтезе миелина и процессах энергетического обмена [8, 9].

Значительную роль в патогенезе нарушений, происходящих в центральной и периферической нервной системе, связано с нарушением обмена тиамин, пиридоксина, цианокобаламина. Безусловно, идентифицировать конкретный витамин, дефицит которого привел к тому или иному поражению нервной системы, нередко весьма затруднительно, в связи с чем представляется целесообразным одновременное применение нескольких витаминов группы В [10].

Кроме того, раздельное введение витаминов, что практиковалось в течение многих лет, создает затруднения из-за необходимости многочисленных повторных внутримышечных инъекций.

Появление же новых форм лекарственных препаратов, содержащих комплексы витаминов группы В, которые в составе данных препаратов не взаимодействуют друг с другом, предоставило для клиницистов возможность более широкого использования данных средств при различных неврологических заболеваниях, а также способствовало повышению уровня комплаентности терапии и соответственно ее эффективности.

Одним из наиболее ярких представителей подобных препаратов является препарат Нейромультивит – комбинированный препарат, содержащий витамины группы В в оптимальном соотношении. Так, в состав таблетированной формы Нейромультивита входит 100 мг тиамин гидрохлорида (витамин В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆), а также 0,20 мг (200 мкг) цианокобаламина (витамин В₁₂).

Материал и методы

Аналізу были подвергнуты результаты лечения 438 пациентов. Средний возраст 226 женщин и 212 мужчин составил 43,5 года (от 22 до 70 лет).

Исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе все пациенты были разделены на две терапевтические группы по 219 человек в каждой. Представители первой группы получали Нейродикловит, второй группы – один из других традиционно применяемых НПВП: пироксикам (n=73), ибупрофен (n=73), кеторолак (n=73).

Группы лечения были стандартизированы по различным многочисленным показателям, таким как возраст, пол, степень выраженности болевого синдрома и нарушений двигательных функций, психоэмоциональное состояние, вид патологии ПДС, а также проводимая сопутствующая терапия (принцип *matched-controlled*).

Препараты назначались в следующих дозах:

- нейродикловит – ежедневно по 1 капсуле 3 раза в сутки перорально (в течение 5-ти дней);
- пироксикам – ежедневно по 20 мг 2 раза в сутки перорально (в течение 7-ми дней);
- ибупрофен – ежедневно по 200 мг 3 раза в сутки перорально (в течение 7-ми дней);
- кеторолак – ежедневно по 10 мг 3 раза в сутки перорально (в течение 7-ми дней).

Анализ состояния пациентов и эффективности проведенной терапии на первом этапе проводился через 7 дней после начала лечения.

Задача второго этапа состояла в изучении эффективности и определении целесообразности применения витаминов группы В после прохождения курса терапии НПВП.

Для выполнения поставленной задачи пациенты двух групп первого этапа, у которых на фоне короткого курса НПВП отмечалось недостаточное купирование болевого синдрома (за исключением пациентов с очень сильной болью) и неполное восстановление двигательных функций (156 человек), были разделены на две терапевтические группы по 78 человек в каждой. Пациентам обеих групп были назначены различные методы реабилитации, как-то: лечебная физическая культура, мягкотканая мануальная терапия, физиотерапевтическое лечение. Дополнительно пациенты одной из групп получали препарат Нейромультивит (по одной таблетке два раза в сутки в течение одного месяца).

Ввиду субъективности оценки выраженности болевого синдрома для объективизации результатов исследования использовались две шкалы оценки боли: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) Хаскиссона [11] и многомерный вербально-цветовой тест боли (МВЦТБ) [12].

Выраженность ограничений двигательной активности и эффективность терапии относительно восстановления двигательных функций оценивались с помощью модифицированного варианта шкалы Уаддела [13].

Эффективность лечения также оценивалась на основании выраженности симптомов натяжения корешков (симптом Ласега).

Критерии включения пациентов в исследование (первый этап):

- верифицированный диагноз спондилогенного болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника

(дискогенно-компрессионная радикулопатия L4–L5 или L5–S1, спондилогенная люмбагия);

- выраженный болевой синдром: очень сильная (70,1–90,0 мм) или максимальная (90,1–100 мм) боль по ВАШ;
- симптомы натяжения корешков положительной или резко выраженной степени;
- существенные нарушения двигательных функций в позвоночно-двигательном сегменте (22–30 баллов согласно модифицированному варианту шкалы Уаддела).

Критерии включения пациентов в исследование (второй этап):

- верифицированный диагноз спондилогенного болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника (дискогенно-компрессионная радикулопатия L4–L5 или L5–S1, спондилогенная люмбагия);
- болевой синдром: умеренная (30,1–50,0 мм) или сильная (70,1–90,0 мм) боль по ВАШ;
- нарушения двигательных функций в позвоночно-двигательном сегменте различной степени выраженности.

По окончании курса терапии проводилась оценка состояния пациентов и соответственно эффективности проведенного лечения.

Настоящее исследование является проспективным, сравнительным и открытым.

Результаты

Согласно результатам первого этапа исследования, наиболее эффективным препаратом в отношении купирования болевого синдрома через семь дней после начала терапии явился препарат Нейродикловит, эффективность которого в статистически значимой степени выше по сравнению с другими изучаемыми препаратами как согласно ВАШ, так и согласно МВЦТБ (рис. 1 и 2).

Также Нейродикловит в статистически значимой степени более эффективно, нежели другие НПВП, способствовал купированию корешкового синдрома (рис. 3).

Как показали результаты исследования, применение всех НПВП способствовало улучшению функционального состояния пациентов, однако при этом уровень восстановления двигательных функций в группе Нейродикловита был статистически значимо выше, чем в группе других НПВП (табл. 1).

Прием Нейродикловита способствовал восстановлению всех исследуемых движений в поясничном отделе позвоночника и увеличению их объема (табл. 2), особенно ярко данная тенденция проявилась в отношении боковых наклонов, сгибания и разгибания туловища. Уровень восстановления двигательных функций при выполнении подобных движений пациентами, в лечении которых использовались другие НПВП, был статистически значимо ниже (см. табл. 2).

В повседневной клинической практике короткий курс применения НПВП не всегда приводит к выраженным положительным результатам, либо болевой



Рис. 1. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит

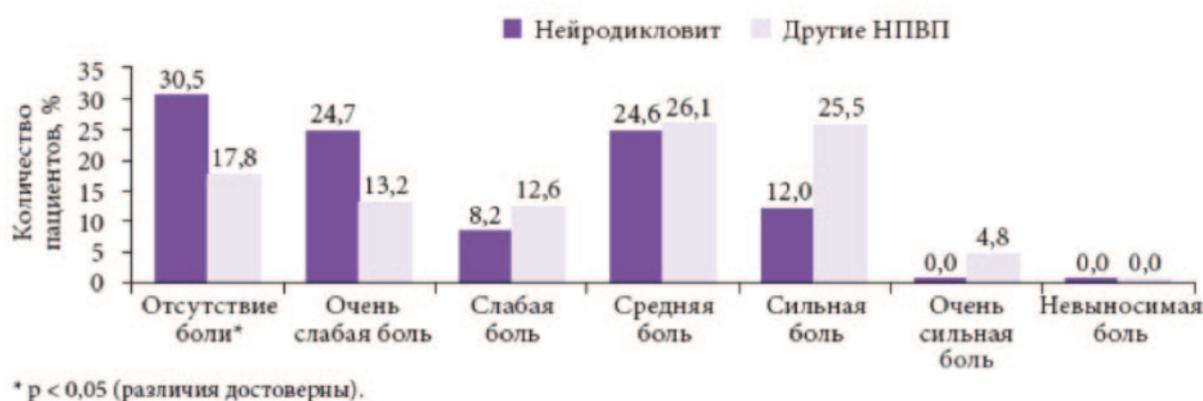


Рис. 2. Степень выраженности болевого синдрома согласно MVCTB у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит



* $p < 0,01$ (различия достоверны).

** $p < 0,05$ (различия достоверны).

Рис. 3. Выраженность симптомов натяжения корешков у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит

синдром и другие проявления спондилогенных заболеваний возобновляются или даже усиливаются после окончания приема НПВП. Безусловно, в подобных ситуациях нежелательно вновь и вновь прибегать к помощи НПВП или увеличивать их дозировку, прежде всего, вследствие возможного развития нежелательных явлений, и возникшую проблему необходимо решать иными способами. Одним из наиболее перспективных

подобных методов является применение нейротропных витаминов группы В.

Данная идея и была реализована в рамках второго этапа настоящего исследования.

Согласно результатам данного этапа исследования, применение препарата Нейромультивит в статистически значимой степени способствовало улучшению состояния пациентов, у которых наблюдалась существен-

Таблица 1. Степень восстановления двигательных функций у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит

| Степень восстановления двигательных функций | Получавшие Нейродикловит | Получавшие другие НПВП | p* |
|---|--------------------------|------------------------|--------|
| Достаточная | 68,9 (151) | 45,7 (100) | < 0,01 |
| Удовлетворительная | 19,2 (42) | 24,2 (53) | |
| Минимальная | 11,9 (26) | 25,1 (55) | < 0,05 |
| Отсутствует | 0,0 (0) | 5,0 (11) | |

* Различия достоверны.

Таблица 2. Достаточное восстановление двигательных функций согласно шкале Уаддела у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит

| Показатель | Получавшие Нейродикловит | Получавшие другие НПВП | p* |
|---|--------------------------|------------------------|---------|
| Сгибание поясничного отдела позвоночника | 75,8 (166) | 46,6 (102) | < 0,001 |
| Разгибание поясничного отдела позвоночника | 79,4 (174) | 51,6 (113) | < 0,001 |
| Боковой наклон туловища вправо | 86,8 (190) | 58,4 (128) | < 0,001 |
| Боковой наклон туловища влево | 79,4 (174) | 55,7 (122) | < 0,01 |
| Подъем выпрямленной правой ноги | 74,0 (162) | 55,7 (122) | < 0,05 |
| Подъем выпрямленной левой ноги | 60,7 (133) | 53,9 (118) | |
| Способность удерживать на весу обе выпрямленные нижние конечности | 56,2 (123) | 48,4 (106) | |
| Переход из положения лежа в положение сидя в кровати | 61,6 (135) | 45,7 (100) | < 0,05 |

* Различия достоверны.



* p < 0,001 (различия достоверны).

** p < 0,05 (различия достоверны).

Рис. 4. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит

ная положительная динамика в выраженности как объективных, так и субъективных проявлений спондилогенных заболеваний.

Так, согласно анализу эффективности проводимой терапии с помощью как ВАШ, так и МВЦТБ, у пациентов в группе Нейромультивита отмечалось более суще-



* $p < 0,001$ (различия достоверны).

** $p < 0,05$ (различия достоверны).

Рис. 5. Выраженность болевого синдрома согласно МВЦТБ у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит

Таблица 3. Степень восстановления двигательных функций у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит, % (абс.)

| Степень восстановления двигательных функций | Получавшие Нейромультивит | Не получавшие Нейромультивит | p^* |
|---|---------------------------|------------------------------|----------|
| Достаточная | 97,4 (76) | 75,7 (59) | $< 0,01$ |
| Удовлетворительная | 2,6 (2) | 11,5 (9) | |
| Минимальная | 0,0 (0) | 11,5 (9) | $< 0,05$ |
| Отсутствует | 0,0 (0) | 1,3 (1) | |

* Различия достоверны.

ственное купирование болевого синдрома, нежели у пациентов контрольной группы (рис. 4 и 5).

Кроме того, применение Нейромультивита в статистически значимой степени способствовало нормализации двигательных функций по сравнению с контрольной группой. Так, достаточное восстановление двигательных функций наблюдалось практически у всех пациентов, принимавших Нейромультивит (табл. 3).

Выводы

1. Назначение комплексного препарата Нейродикловит оправданно и целесообразно при болевых и корешковых синдромах и двигательных нарушениях, возникших на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

2. Выявлена высокая анальгетическая активность Нейродикловита, применение которого статистически значимо способствует купированию болевого синдрома при дорсалгиях.

3. Применение Нейродикловита способствует статистически значимому восстановлению двигательных функций пациентов со спондилогенными заболеваниями.

4. Нейродикловит оказывает статистически значимое положительное влияние на купирование и уменьшение выраженности симптомов натяжения корешков.

5. На острой стадии развития болевого синдрома Нейродикловит статистически значимо превосходит по эффективности другие применяемые в рамках проведения данного исследования НПВП.

6. Применение комплексного препарата Нейродикловит, в состав которого входят НПВП и витамины группы В, позволяет сократить сроки применения НПВП и уменьшить их дозы.

7. Использование в комплексной терапии пациентов со спондилогенными заболеваниями витаминов группы В в оптимальном соотношении, что представлено у препарата Нейромультивит способствует стати-

стически значимому уменьшению выраженности как субъективных, так и объективных патологических проявлений спондилогенных заболеваний.

8. Добавление к традиционной терапии пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника препарата Нейромультивит повышает ее эффективность, способствуя как купированию болевого синдрома, так и восстановлению двигательной активности пациентов.

Таким образом, представляется оправданным и целесообразным проведение двухэтапной терапии пациен-

тов с болевыми синдромами, возникшими на фоне спондилогенных заболеваний, с применением препарата Нейродикловит на первом этапе и препарата Нейромультивит на втором этапе.

Полученные в ходе проведения представленного исследования данные позволяют рекомендовать препараты Нейродикловит и Нейромультивит для широкого использования в клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // *Consilium Medicum*. 2004. Т. 6. № 8. С. 547–555.
2. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 110. № 1. С. 55–58.
3. Третьякова Е.А., Каракулова Ю.В. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронических болей в нижней части спины // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. Т. 111. № 9. С. 58–61.
4. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Зусьман А.А. Современный подход к лечению тригеминальной невралгии // *Лечащий врач*. 2011. № 5. С. 5–10.
5. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin. Wochenschr*. 1990. Vol. 68. № 2. P. 116–120.
6. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // *Klin. Wochenschr*. 1990. Vol. 68. № 2. P. 107–115.
7. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. 1998. Vol. 12. № 2. P. 136–141.
8. Камчатнов П.П., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Применение препарата Нейробион в неврологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 9-1. С. 60–64.
9. Singaram M., Krishnakumararaja V., Balasubramaniam S. et al. Sensory nerve paresthesia following third molars surgery: effectiveness of an evidence based protocol // *SRMJ. Res. Dent. Sci*. 2014. Vol. 5. № 1. P. 6–10.
10. Камчатнов П.П. Применение витаминов группы В в неврологической клинике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 9. С. 105–111.
11. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain // *Pain*. 1976. Vol. 2. № 2. P. 175–184.
12. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е., Фадеев А.А. и др. Экспертная система оценки боли, созданная на основе «Многомерного вербально-цветового болевого теста» // *Материалы конгресса «Традиционная медицина 2007»*. М., 2007. С. 502–507.
13. Waddell G. *The back pain revolution*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ковальчук Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, председатель общества реабилитологов Санкт-Петербурга, зав. отделением реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко». E-mail: vikoal67@mail.ru

Vitaliy V. Kovalchuk – Dr. Sci. (Med.), Semashko City Hospital No. 38, St. Petersburg, Russia. E-mail: vikoal67@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.12.2020

Возможности комплексного лечения диабетической нейропатии

Е.В. Бирюкова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

lena@obsudim.ru

Аннотация

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) и характеризуется высокой частотой. Так, через 5 лет от начала заболевания она выявляется у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25% и через 25 лет – у 55–65% больных СД. Нервная система крайне уязвима для гипергликемии, играющей ключевую роль в нарушении функции ее разных отделов при СД. Сохранение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Достижение и длительное поддержание целевых значений гликемии предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД. В лекции приводятся особенности таких видов лечения ДПН, как симптоматическое и патогенетическое.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, сахарный диабет, терапия, витамины группы В.

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Возможности комплексного лечения диабетической нейропатии. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 17–21.

Possibilities of complex treatment of diabetic neuropathy

Elena V. Biryukova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

lena@obsudim.ru

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most severe complications of diabetes mellitus (DM) and is characterized by a high frequency. So, after 5 years from the onset of the disease, it is detected in 12.5-14.5% of patients, after 10 years - in 20-25% and after 25 years - in 55-65% of patients with DM. The nervous system is extremely vulnerable to hyperglycemia, which plays a key role in the dysfunction of its various departments in DM. The preservation of normoglycemia is the main direction in the prevention of DPN. Achievement and long-term maintenance of the target values of glycemia prevents or significantly reduces the risk of development and progression of chronic complications in patients with DM. The lecture presents the features of such types of DPN treatment as symptomatic and pathogenetic.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, therapy, B vitamins.

For citation: Biryukova E.V., Possibilities of complex treatment of diabetic neuropathy. Clinical review for general practice. 2020; 1(4) 17–21.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) и характеризуется высокой частотой. Так, через 5 лет от начала заболевания она выявляется у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25% и через 25 лет – у 55–65% больных СД [1, 2]. ДПН имеет особое значение и потому, что значительно меняет жизнь пациентов, приводя к преждевременной инвалидизации, значительному ухудшению психического и соматического здоровья и преждевременной смертности пациентов, страдающих СД [3–5].

Клинические проявления ДПН

Особенностью ДПН является частое наличие болевого синдрома – невропатической боли [6]. Сложно переоценить значимость раннего обнаружения и лечения хронических осложнений СД [7–9]. Так, ДПН лежит в основе развития 75% случаев синдрома диабетической

стопы, угрожающие проявления которого – язвенно-некротические процессы, а наиболее тяжелое последствие – ампутация конечности, которые в 1/2 случаев возможно предотвратить [3, 10].

Клинические проявления ДПН возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1. Однако в отличие от СД 1, для которого характерны яркие первые клинические симптомы, гипергликемия при СД 2 часто длительное время никак клинически не проявляется. Именно поэтому к данному времени у половины больных уже обнаруживаются разные тяжелые диабетические осложнения, включая ДПН. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что к моменту обнаружения СД 2 осложнения заболевания уже присутствуют: у 30% пациентов – поражение артерий нижних конечностей; у 15% – ретинопатия; у 15% – нейропатия; у 30% – микроальбуминурия; у 5–10% – протеинурия; у 1% – хрони-

ческая почечная недостаточность (ХПН). Исходя из сказанного, несомненно, важно активное выявление СД 2 [11].

Патологическое влияние гипергликемии на нервную ткань

Нервная система крайне уязвима для гипергликемии, играющей ключевую роль в нарушении функции ее разных отделов при СД [12]. Утилизация глюкозы в нервной ткани происходит по концентрационному градиенту инсулинонезависимыми механизмами [10, 13], в связи с чем нервная ткань как инсулинонезависимая ткань не способна ограничивать поступление глюкозы в случае гипергликемии. Важно отметить, что выраженные колебания концентрации глюкозы в крови с достижением высоких пиковых значений имеют большее повреждающее действие, чем постоянная высокая концентрация гликемии. В условиях хронической гипергликемии активируются многочисленные альтернативные пути обмена глюкозы – полиоловый, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С, что приводит к сосудистым и метаболическим сдвигам. Вначале наблюдаются обратимые функциональные изменения со стороны нервов, в дальнейшем – дегенерация и демиелинизация нервного волокна, дополняющиеся нарушением эндотелиальной функции, в результате чего развивается тяжелое повреждение нервной ткани [4, 13].

Гипергликемия способствует образованию реактивных форм кислорода в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток и, как следствие, последующему формированию оксидативного стресса, которому также способствует недостаточная эффективность антиоксидантной системы, характеризующая больных СД [5]. Кроме того, уже с ранних стадий нарушения углеводного обмена происходит снижение биодоступности оксида азота с сопутствующим повышением образования супероксид-аниона, в результате чего запускаются патологические метаболические пути обмена глюкозы.

Поражение нервных волокон при ДПН

Для ДПН характерно диффузное поражение нервных волокон. Повреждаться могут как тонкие или толстые волокна, так и те, и другие, что и определяет особенности клинической картины. Клинические проявления ДПН чаще начинаются с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, а затем по мере вовлечения все более коротких волокон распространяется и в проксимальном направлении [4, 12]. Поражение тонких сенсорных нервных волокон проявляется снижением или потерей температурной, болевой чувствительности. Дегенеративные изменения толстых сенсорных нервных волокон ведут к нарушению вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Наблюдаются ослабление глубоких сухожильных рефлексов и замедление скорости распространения возбуждения. Поражение моторных нервов приводит к атрофии мелких мышц стопы, нару-

шению тонуса сгибателей и разгибателей пальцев, атрофии межкостных мышц, что влечет за собой развитие деформации пальцев стопы [5].

Терапия ДПН

Сохранение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Достижение и длительное поддержание целевых значений гликемии предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД [7, 8].

Можно выделить два вида лечения ДПН: симптоматическое и патогенетическое.

Существуют лекарства для ослабления нейропатической боли: трициклические антидепрессанты, дулоксетин или а-2- β -лиганды, такие как габапентин или прегабалин, которые представляют препараты 1-й линии лечения ДПН в большинстве национальных руководств [13].

Патогенетическое лечение предотвращает, останавливает или отодвигает прогрессирование нейропатического процесса. Соответствующий контроль гликемии и гиперлипидемии, а также блокирование основных путей, приводящих к оксидативному повреждению, являются главными терапевтическими патогенетическими стратегиями [14]. Терапия метаболического характера призвана устранить последствия повреждающего действия на разные отделы нервной системы при ДПН [15, 16]. В этом отношении следует обратить внимание на витамины группы В, которые способны нивелировать отрицательные последствия влияния хронической гипергликемии и других патологических сдвигов на нервную ткань и применяются в терапии ДПН [5, 12].

Витамины группы В

При хронической гипергликемии определенную роль в прогрессировании ДПН может сыграть наличие дефицита витаминов группы В, который широко распространен среди больных СД. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ – это так называемые нейротропные витамины, участвующие в окислении глюкозы и обеспечивающие нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствуя их повреждению при СД.

В углеводном обмене, наиболее существенно страдающем при СД, ключевая роль принадлежит **витамину В₁** (тиамину). В форме тиаминдифосфата или кокарбоксилазы он входит в состав каталитических центров трех важнейших ферментов: пируватдегидрогеназы, а-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы. Недостаток данного витамина снижает активность этих ферментов и тем самым тормозит утилизацию глюкозы. При его дефиците метаболизм глюкозы переключается на альтернативный путь, результатом которого может быть повреждение сосудов. При СД типа 1 и 2 происходит нарушение реабсорбции тиаминина в почках вследствие индуцированного глюкозой уменьшения экспрессии тиамининового транспортера в эпителии трубочек [17]. В нервной ткани при дефиците тиаминина

происходит подавление активности транскетолазы, играющей ключевую роль в метаболизме углеводов, нарушении функции митохондрий со снижением потребления кислорода; наблюдаются дегенеративные изменения нервов [18, 19].

Актуальна проблема дефицита витамина В₁ не только среди пациентов, страдающих СД, но и у лиц пожилого и старческого возраста. По данным исследований, около 50 % пожилых людей потребляют витамины и минералы в количестве ниже рекомендованного. По данным метаанализа, проведенного в 2015 г., наиболее часто в рационе питания у людей старше 65 лет встречается недостаточное потребление В₁ (50% мужчин и 40% женщин). Кроме того, В₁ также может быть снижен на фоне приема ряда лекарственных препаратов, среди которых антациды, ингибиторы протонной помпы, бигуаниды [28].

Другой важный витамин, необходимый для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, – это **витамин В₆** (пиридоксин). Пиридоксин выступает как кофактор многочисленных ферментов, действующих в нервной ткани. Благодаря своей способности регулировать обмен аминокислот витамин В₆ влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов. Витамин В₆ способствует ускорению регенерации периферических нервов, поскольку активирует синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон [20]. Пиридоксин играет ведущую роль в продукции нейромедиаторов, задействованных в антиноцицептивной системе, – норадреналина и серотонина, во многом ответственных за формирование чувства эйфории, благополучия и хорошего настроения [5]. Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным метаболическим фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности; оказывает дезагрегантное действие, участвует в процессе кроветворения [21].

При СД низкая концентрация витамина В₆ в крови может быть обусловлена усилением почечного клиренса этого витамина, возможно, из-за нарушения процессов реабсорбции у пациентов с СД, что было показано в исследовании Iwakawa H. и соавт. [33]. Такая же корреляция была показана в отношении тиамин. Так, Thornalley PJ и соавт., сообщили, что почечный клиренс витамина В₁ в 16 раз выше у пациентов с СД 2 типа, а концентрация витамина В₁ в плазме крови обратно коррелировала с почечным клиренсом витамина В₁ [34].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в ряде жизненно важных биохимических реакций – переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот, белка, обмене аминокислот, углеводов и жиров, а также в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина и гемопоэз. Среди нейротропных эффектов наиболее значима способность витамина В₁₂

восстанавливать структуру миелиновой оболочки. Это свойство витамина В₁₂ имеет особое значение для пациентов с СД, у которых поражение нервной системы характеризуется истончением нервных волокон, нарушением структуры миелиновой оболочки нервов [4, 5, 22]. Следует отметить способность цианокобаламина ускорять регенерацию нервов и уменьшать нейропатическую боль вследствие антиноцицептивного действия на болевые рецепторные окончания [22, 23].

Дефицит витамина В₁₂, нередко наблюдающийся при СД, может вызываться рядом факторов, среди которых наиболее частые: снижение потребления витамина с пищей и синдром мальабсорбции [29, 30]. Атрофия слизистой оболочки желудка как одно из инволютивных изменений ЖКТ у пожилых ведет к снижению синтеза соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора Касла, что приводит к нарушению переваривания и усвоения белка (мяса, рыбы и т. п.) и витамина В₁₂ [28]. Применение лекарственных средств может спровоцировать дефицит В₁₂, который усугубляется с возрастом [31, 32]. При СД назначение В₁₂ обоснованно, поскольку многие пациенты, в том числе пожилые, длительно принимают метформин в дозах более 1000 мг/сут, что может приводить к нарушению обмена витамина В₁₂.

Комплексы витаминов группы В

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ оказывают многочисленные благоприятные эффекты на повреждения нервной ткани, свойственные ДПН, что в целом способствует ускорению регенерации поврежденных нервов, восстановлению структуры миелиновой оболочки и нервной проводимости. Учитывая взаимодополняющее и взаимопотенцирующее действие каждого из витаминов группы В, оптимальным является применение не монопрепаратов, а комбинаций, содержащих каждый из них – и тиамин (В₁), и пиридоксин (В₆), и цианокобаламин (В₁₂). В комплексной терапии ДПН нейротропная направленность витаминов группы В обеспечивает благоприятные метаболические эффекты на повреждения нервной системы, что в целом способствует восстановлению структуры, функции нервных волокон и нервной проводимости.

Хорошим примером такого препарата является Нейромультивит® – сбалансированный витаминный комплекс, основные действующие вещества которого – тиамин гидрохлорид (витамин В₁) 100 мг, пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆) 200 мг и цианокобаламин (витамин В₁₂) 0,2 мг. Как видно по составу препарата Нейромультивит®, он относится к высокодозной комбинации витаминов. Именно в больших дозах витамины группы В обладают анальгезирующими свойствами, способствуют усилению кровотока и уменьшению нейропатической боли, что следует учитывать при выборе лекарственного средства. Именно поэтому у пациентов, страдающих ДПН, сопровождающейся дефицитом витаминов группы В, применение препарата Нейромультивит® может быть эффективным.

Нейромультивит® (Таблетки, Регистрационный номер: ЛП №13734/01, «Г.Л. Фарма ГмБХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия) назначают по 1 таблетке 1–3 раза в день после еды, длительность приема – 4 нед и боле. Несомненным преимуществом является удобство применения лекарственной формы Нейромультивита®, что обусловлено отсутствием необходимости парентерального введения.

Доступна также и инъекционная лекарственная форма препарата Нейромультивит® (Ампулы, Регистрационный номер: ЛП-004102, «Г.Л. Фарма ГмБХ», Арнетгассе 3, 1160, Вена, Австрия), которая содержит тиамина гидрохлорид (100,0 мг), пиридоксина гидрохлорид (100,0 мг) и цианокобаламин (1,0 мг). При невропатической боли лечение начинают с 2 мл раствора внутримышечно 1 р/сут до снятия острых симптомов с переходом к таблетированной форме НМТ, если нужно продолжить лечение [35].

Результаты опубликованных исследований эффективности лечения ДПН препаратом Нейромультивит® показали его эффективность. Так, в одном из исследований оценивали эффективность данного препарата у пациентов с СД типа 2 и ДПН. Продолжительность терапии составила 3 мес. В исследовании приняли участие 15 больных, средний возраст $61,5 \pm 0,7$ года, с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет. У всех больных СД типа 2 диагностированы выраженные признаки диабетической дистальной полинейропатии. Препарат назначали по 3 таблетки в сутки в течение 3 мес. Проведенное исследование состояния периферической нервной системы показало, что препарат оказы-

вает положительное влияние на тактильную (отмечено уменьшение числа больных с тактильной анестезией) и вибрационную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома [26].

В открытом рандомизированном исследовании по изучению сравнительной эффективности 4-недельного лечения Нейромультивитом®, препаратами витаминов группы В в виде инъекций и карбамазепином у 50 больных СД типа 1 и 2 с сенсорной формой ДПН объективные исследования выявили благоприятный эффект лечения и отсутствие значимых различий в клинических показателях между группами. При этом по субъективной оценке пациентов результаты в группе Нейромультивита®, по заключению автора, были лучше [27].

Таким образом, для коррекции нарушений метаболического характера в нервной ткани при диабетической полинейропатии применяется витаминный препарат с нейротропной направленностью действия – Нейромультивит®. Показаниями для назначения этого препарата с учетом его нейрометаболических эффектов служат полинейропатии различного генеза, включая диабетическую полинейропатию. Для повышения эффективности ведения пациентов с СД с сопутствующей диабетической нейропатией обсуждается возможность повторение курсов терапии витаминами 2–3 раза в год (в/м инъекции 1 раз в день в течение 5 дней или несколько недель при пероральном приеме) [36].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Вихулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–23.
2. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic end points. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115–21.
3. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005a; 366: 1719–24.
4. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 97–112.
5. Kempner P (ed). *Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy.* Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
6. Said G. Diabetic Neuropathy. A Review *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3 (6): 331–40.
7. DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
9. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *Brit Med J* 2006; 333: 475–80.
10. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005b; 28: 956–62.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
12. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25 (2): 325–59.
13. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012; 12 (4): 403–13.
14. Ziegler D et al. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol* 2015; 52 (1): 65–72.
15. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12. <http://www.jdmonline.com/content/12/1/17>
16. McCandless DW. *Thiamine Deficiency and Associated Clinical Disorders.* Humana Press 2009.
17. Winkler G et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999; 49 (3): 220–4.
18. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 287–98.
19. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2164–70.
20. Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: A Long Known Compound of Surprising Complexity *Molecules* 2009; 14: 329–51.
21. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В12. *Клин. онкогематология.* 2009; 2 (1): 185–95.

22. Sun Y, Lai M, Lu C. Effectiveness of Vitamin B12 on Diabetic Neuropathy: Systematic Review of Clinical Controlled Trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 48–54.
23. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60: 71–6.
24. Pflipsen M, Oh R, Saguil A et al. The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med* 2009; 22 (5): 528–34. Doi: 10.3122/jabfm.2009.05.090044. Erratum in: *J Am Board Fam Med* 2010; 23 (5): 695.
25. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007; 21: 113–30.
26. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2001; 2.
27. Удовиченко О.В. Эффективность Нейромультивита при диабетической полинейропатии. *Новые лекарственные препараты*. 2001; 2: 6–12.
28. Турушева А.В., Моисеева И.Е. Недостаточность питания в пожилом и старческом возрасте. *Российский семейный врач*. 2019; 23(1): 5–15. <https://doi.org/10.17816/RFD201915-15>.
29. Polizzi F.C., Andican G., Çetin E. et al. Increased DNA-glycation in type 2 diabetic patients: the effect of thiamine and pyridoxine therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:329–334. DOI: 10.1055/s-0031-1298016.
30. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50:2164–2170. DOI: 10.1007/s00125-007-0771-4.
31. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/jc.2015-3754. Epub 2016 Feb 22.
32. Ko S.H., Ko S.H., Ahn Y.B. et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Korean Med Sci*. 2014;29(7):965–972. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.7.965.
33. Iwakawa et al. Concentrations of Water-Soluble Vitamins in Blood and Urinary Excretion in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrition and Metabolic Insights* 2016;9 85–92 doi:10.4137/NMI.S40595.
34. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50:2164–2170.
35. Бирюкова Е.В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию. *Медицинский совет*. 2018; 4: 48-52.
36. Место витаминов группы В в лечении заболеваний периферической нервной системы. По итогам заседания Экспертного совета в рамках XVI междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» 27–29 февраля 2020 г., Москва. *Manage Pain*, репринт, 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/ INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150
Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2020
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2019

Хронические инфекционные процессы: диагностика и лечение в реальной клинической практике врача-офтальмолога

М.А. Ковалевская

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
ipkovalevskaya@gmail.com

Аннотация

Инфекционные процессы длительного течения, протекающие в конъюнктиве, представляют сложную задачу, что связано со значительным изменением микрофлоры в сторону устойчивых грамотрицательных бактерий. Кроме того, увеличивается частота встречаемости хронических форм заболеваний, которые почти всегда вызваны микст-инфекцией. Таким образом, для достижения наиболее эффективных результатов лечения необходима точная диагностика с выявлением всех участников микробных сообществ.

В НИМЦ глазных болезней им. Гельмгольца, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая офтальмологическая больница» и БУЗ ВО «Областной центр специализированных видов помощи» (г. Воронеж) проведено исследование с включением 589 пациентов с инфекционными заболеваниями переднего отрезка глаза, вызванными *Ch. trachomatis*, в том числе и при микст-инфекции.

Ключевые слова: микрофлора, микст-инфекция, хламидии, глазные капли, конъюнктивита

Для цитирования: Ковалевская М.А. Хронические инфекционные процессы: диагностика и лечение в реальной клинической практике врача-офтальмолога. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 22–25.

Chronic infectious processes: diagnosis and treatment in real clinical practice of an ophthalmologist

М.А. Kovalevskaya

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
ipkovalevskaya@gmail.com

Abstract

Long-term infectious processes occurring in the conjunctiva present a difficult task, which is associated with a significant change in the microflora towards resistant gram-negative bacteria. In addition, the frequency of occurrence of chronic forms of diseases increases, which are almost always caused by a mixed infection. Thus, in order to achieve the most effective treatment results, an accurate diagnosis is necessary with the identification of all participants in microbial communities.

In the NIMC of Eye Diseases named after Helmholtz, Voronezh Regional Clinical Ophthalmological Hospital and the Regional Center for Specialized Types of Care (Voronezh) conducted a study involving 589 patients with infectious diseases of the anterior segment of the eye caused by *Ch. trachomatis*, including mixed infection.

Key words: mixed infection, chlamydia, eye drops, conjunctiva.

For citation: Kovalevskaya M.A., Chronic infectious processes: diagnosis and treatment in real clinical practice of an ophthalmologist. Clinical review for general practice. 2020; 1(4): 22–25.

Инфекционные процессы длительного течения, протекающие в конъюнктиве, представляют сложную задачу, что связано со значительным изменением микрофлоры в сторону устойчивых грамотрицательных бактерий. Кроме того, увеличивается частота встречаемости хронических форм заболеваний, которые почти всегда вызваны микст-инфекцией. Таким образом, для достижения наиболее эффективных результатов лечения необходима точная диагностика с выявлением всех участников микробных сообществ.

Диагностика специфических воспалительных заболеваний органа зрения

Большинство современных способов диагностики специфических воспалительных заболеваний органа зрения заключаются в определении преимущественно одного возбудителя. Однако хронические специфические воспалительные процессы органа зрения часто протекают с участием двух микроорганизмов и более. Так, лидерами смешанных инфекций, определяющих основную клиническую картину, являются внутриклеточные инфекционные агенты-вирусы и хламидии:

- вирусы (герпесвирусы, вирусы гриппа, аденовирусы), бактерии (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, риккетсии), аденовирусы и сообщества *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* с *Herpes zoster*;
- сообщество протозойной инфекции с герпесвирусной; сообщества цитомегаловирусов со *Streptococcus haemolyticus* и со стафилококками [1–7].

Роль *M. hominis* в офтальмологии остается малоизученной. Впервые на достаточном клиническом материале описаны признаки поражения переднего отрезка глаза при обнаружении *Ureaplasma parvum* [8, 9]. Эта крупная бактерия способна фагоцитировать более мелкие хламидийные клетки, что ведет к антибиотикорезистентности.

В настоящее время информация о роли микробных сообществ в развитии воспалительных процессов конъюнктивы и роговицы носит ознакомительный характер. Не описано конкретных изменений переднего отрезка глаза, связанных с существующими сообществами вирусов с внутриклеточными возбудителями (*Ch. trachomatis*, *M. hominis*, риккетсиями). Смешанные инфекции на фоне многократных попыток неэффективного применения антибактериальных препаратов для общей и местной терапии сопровождаются присоединением *Trichomonas* к *Herpes simplex*, *Staphylococcus* и *Candida albicans* к *Ch. trachomatis*. Сочетания протозойной инфекции с герпесвирусной связаны с образованием краевых язвенных инфильтратов роговицы.

Влияние каждого возбудителя в микробном сообществе неравнозначно: существуют лидеры с преобладающими симптомами. Таким «ядром» микста могут быть вирусы или хламидии. Клиника смешанных инфекций разнообразна, а течение долгое и тяжелое.

Изучение микробиологической картины

В НИМЦ глазных болезней им. Гельмгольца, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая офтальмологическая больница» и БУЗ ВО «Областной центр специализированных видов помощи» (г. Воронеж) проведено исследование с включением 589 пациентов с инфекционными заболеваниями переднего отрезка глаза, вызванными *Ch. trachomatis*, в том числе и при микст-инфекции. Исследование включало изучение хронических инфекций конъюнктивы продолжительностью больше 4 нед, а наблюдение пациентов, их партнеров, членов семей осуществляли в течение 3 лет и более.

За этот срок мы выполнили у каждого пациента более 3 осмотров с забором материала для диагностического лабораторного исследования и 2 последовательных контрольных исследования через 1 и 2 мес после лечения. Смешанная инфекция была выявлена у 256 человек (10%). В 27% случаев определялись сообщества *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum* как ведущие причинные агенты глазных инфекций. Выявлено сообщество *M. hominis* с *Acanthamoeba* и с хламидиозом у 26 и 30% соответственно. Клиническая картина воспалительного заболевания переднего отрезка глаза, возбудителями

которого являлись *Ch. trachomatis* и *Trichomonas*, сопровождалась повышением уровня pH до 8, при этом сохранялась прозрачность роговицы.

Более выраженные клинические признаки паратрахома наблюдались при сочетании *Ch. trachomatis* с *M. hominis*. У 2,5% больных было обнаружено сообщество *Ch. trachomatis*, *Mycoplasma*, *U. parvum* с гипертрофией фолликулов, изменением ресничного края, вторичной неоваскуляризацией краевой зоны роговицы. Также были обнаружены сообщества *Ch. trachomatis* с *N. gonorrhoeae*, бактерии рода *Staphylococcus* и *C. albicans*. Гонорейнохламидийная инфекция являлась причиной развития гнойной инфильтрации роговицы в 12% случаев.

Признаками сочетания *Ch. trachomatis* со стафилококками были паратрахома, хроническая непроходимость слезных протоков, *Trichomonas* и *Acanthamoeba* сочетались с *M. hominis* у 35% пациентов. При этом отмечали небольшое количество серозногнойного отделяемого, краевые инфильтраты в роговице, аллергическое поражение век и синдром сухого глаза. Протозойно-уреаплазменный микст обнаружили у 22% больных с длительным течением процесса: развитием кератита и вторичного синдрома сухого глаза, совместно с хламидиозом часто диагностировали кандидоз. Смешанные инфекции конъюнктивы с участием *Trichomonas* и *Acanthamoeba* или *M. hominis* и *U. parvum*, характеризовались усиленным токсическим действием: экзематизация век, дефекты конъюнктивы и роговицы. При наличии рецидивов на фоне длительного общего лечения у 19% пациентов, при наличии *Trichomonas* и *Acanthamoeba*, найдены ассоциации с *C. albicans* и *U. parvum*, при этом в клинической картине превалировали признаки кандидоза.

Назначенное лечение: эффективность

Всем пациентам проведено общее лечение с применением левофлоксацина в таблетках в течение 5 дней и местное – глазные капли Флоксал 3 раза в день, а также мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. Поскольку продолжительность лечения хламидийной инфекции составляет 3–4 нед, в целях профилактики образования форм хламидий и достижения комплаенса рекомендовано использование как глазных капель с низкой концентрацией бензоалкония хлорида, так и глазной мази Флоксал без консервантов.

Для работающих пациентов схема лечения была следующей: глазные капли Флоксал по 1 капле 4–6 раз в день, глазная мазь Флоксал на ночь, для неработающих пациентов и в выходные дни – глазные капли Флоксал по 1 капле 2–4 раза в день, глазная мазь Флоксал 2 раза в день и на ночь. Данные схемы лечения позволяют избежать иммерсионного эффекта мази у работающего контингента, а также добиться высокой концентрации и глубокого всасывания офлоксацина в ночное время в связи с повышением местной температуры при закрытых веках. Лечение проводили в несколько этапов, комбинировали применение антибактериальных препара-

тов с офтальмофероном, после лечения пациентам назначали слезозаместители и репаранты.

Офлоксацин (Флоксал) имеет способность быстро всасываться и достигать максимальной концентрации в конъюнктиве через 2–5 мин, а в передней камере – через 15–20 мин после закапывания. Согласно данным по фармакокинетике в тканях века офлоксацин достигал высокую концентрацию, которая сохранялась практически в течение суток без тенденции к снижению. Возможным объяснением этого эффекта может быть тот факт, что часть мази локализовалась по краю века. Более высокая максимальная концентрация мази с офлоксацином могла быть вызвана высокой абсорбцией через край века, например через фолликулы ресниц [14]. Подобное длительное сохранение высокой концентрации препарата, способствует антибактериальному эффекту.

Сочетание глазных капель и мази Флоксал без консервантов позволило длительно использовать препарат в лечении больных хламидиозом, в том числе 6 раз в день при осложненном течении. Известно, что консерванты (бензоалкония хлорид) в концентрациях выше 0,005% значительно снижают жизнеспособность клеток. В связи с этим во время исследования регистрировали случаи увеличения межклеточной проницаемости и понижение целостности мембран при применении норфлоксацина, ципрофлоксацина, гатифлоксацина и моксифлоксацина. Офлоксацин (глазная мазь Флоксал 0,3%) и левофлоксацин не содержали консервантов и проявили наименьшую цитотоксичность по отношению к эпителию роговицы [10]. Кроме того, при длительном применении офлоксацина риск побочных эффектов и грибковой контаминации ниже по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда [11, 12].

Интересны результаты исследования ARMOR, которое включало изучение изолятов микроорганизмов в образцах отделяемого из конъюнктивальной полости на чувствительность к низким концентрациям (MIC) различных антибиотиков из десяти классов, в которые входили фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и бесифлоксацин), макролид (азитромицин), аминокликозид (тобрамицин), линкозамид (клиндамицин), пенициллины (оксациллин, пенициллин), полипептид (полимиксин В), феникол (хлорамфеникол), гликопептид (ванкомицин) и тетрациклин (тетрациклин). Исследование показало, что офлоксацин имеет более высокую чувствительность и низкую резистентность к *H. Influenzae* и *S. Pneumoniae* (99,8, 0,2 и 99,5, 0,5% соответственно), чем тобрамицин, азитромицин, хлорамфеникол, полимиксин В [13].

Клинические примеры эффективности применения препарата Флоксал

Клинический пример 1. Сообщество *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum*.

Больная С., 33 года. Больна 6 мес. Жалобы на быструю утомляемость, зуд, отделяемое, покраснение

обоих глаз. При осмотре отмечался отек и гиперемия век, слизисто-гнойное отделяемое.

Биомикроскопия: гиперемия и отек слизистой нижнего века, беспорядочно расположенные фолликулы, местами в виде бус, нейтрофильные лейкоциты – до 12–14 в поле зрения. В соскобах определялось 30–40 лейкоцитов в поле зрения и в соскобах при ПИФ (ПЦР) – более 15 клеток *Ch. trachomatis* в 1 пробе, методом ПЦР – *Ch. trachomatis* и *U. parvum*.

Лечение: глазные капли Флоксал 3 раза в день и мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. Биомикроскопия на фоне 4 нед лечения: гиперемия и отек слизистой нижнего века, гипертрофия фолликулов уменьшились. Через 4 нед в соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis* и *U. parvum* не определялись.

Клинический пример 2. Сообщество *Ch. trachomatis* и *Trichomonas*.

Больной К., 25 лет. На фоне ношения мягких контактных линз отмечал жалобы на быструю утомляемость глаз, покраснение, зуд. Объективно: гиперемия нижней переходной складки века, слизисто-гнойное отделяемое в углах глаз, увеличение фолликулов.

Биомикроскопия – высокий лейкоцитоз, до 70 в поле зрения. Анализ соскоба конъюнктивы – *Ch. trachomatis* «+».

Лечение: глазные капли Флоксал 3 раза в день и мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. На фоне 3 нед лечения гиперемия нижней переходной складки века уменьшилась, отделяемого нет. В соскобе конъюнктивы методом ПИФ (ПЦР) через 1,5 мес хламидии не определялись.

Клинический пример 3. Сообщество *Ch. trachomatis* и *M. hominis*.

Больная Ж., 21 год. Жалобы на зуд, отделяемое, воспаление обоих глаз в течение 5 мес. Объективно: резкий отек и гиперемия век, в углу глаза – умеренное количество гнойного отделяемого, в области верхнего и нижнего века отложение чешуек желтоватого цвета.

Биомикроскопия: гиперемия и отек слизистой нижнего века. ПИФ (ПЦР) соскоба конъюнктивы: *Ch. trachomatis* «+», *M. hominis* «+».

Лечение: глазные капли Флоксал 3 раза в день и мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. После лечения: гиперемия и отек слизистой нижнего века не отмечались. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) через 1 мес: *Ch. trachomatis* и *M. hominis* не выявлены.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали ослабление активности возбудителя при местном применении офлоксацина 0,3% в виде двух лекарственных форм – капель и мази. Офлоксацин (глазная мазь Флоксал 0,3%) не содержит консервантов и показал наименьшую цитотоксичность по отношению к эпителию роговицы [10], а риск побочных эффектов и грибковой контаминации при длительном применении оф-

локсацина ниже по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда [11, 12]. Комбинирование глазных капель с низкой концентрацией бензоалкония хлорида с глазной мазью Флоксал без консервантов позволяет повысить комплаенс за счет однократного применения мази на ночь и добиться увеличения комфорта путем

исключения иммерсии в дневные часы, а также достичь высокой концентрации и полноценного всасывания офлоксацина в ночное время.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Watanabe Y, Uchio E, Itoh N et al. Bacterial infection in the conjunctiva of patients with adenoviral conjunctivitis. *Japanese J Ophthalmology* 2001; 45 (1): 115.
2. Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Pucilo K. Oculogenital Chlamydia trachomatis infections in adults. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2003; 56 (9–10): 425–9.
3. Athanasiu P, Petrescu A, Predescu E et al. Multiple viral and inframicrobial infections detected by immunofluorescence reaction in exfoliated cells from patients with eye or respiratory diseases. *Virologie* 1983; 34 (2): 83.
4. Janssen K, Gerding H, Busse H. Recurrent canaliculitis and dacryocystitis as a sequela of persistent infection with Chlamydia trachomatis. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1993; 90 (1): 17–20.
5. Das S, Constantinou M, Daniell M, Taylor HR. Moraxella keratitis: predisposing factors and clinical review of 95 cases. *British J Ophthalmology* 2006; 90 (10): 1236–8. DOI: 10.1136/bjo.2006.095182
6. Wehrly SR, Manning FJ, Proia AD et al. Cytomegalovirus keratitis after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995; 14 (6): 628–33.
7. Rumelt S, Cohen I, Rehany U. Spontaneous corneal graft ulcerative perforation due to mixed Acanthamoeba and herpes simplex keratitis: a clinicopathologic study. *Cornea* 2000; 19 (2): 240–2. DOI: 10.1097/00003226-200003000-00021
8. Ковалевская М.А., Туровец Е.К., Ныркова, Е.А. Выбор тактики лечения вирусных заболеваний органа зрения с учетом клинических проявлений и состояния интерферонового статуса. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2013; 51: 188–96.
9. Ковалевская М.А., Туровец Е.К., Ныркова Е.А. Дифференциальный подход к диагностике терапии вирусных инфекций органа зрения. *Восток-Запад. Уфа*, 2013. С. 311–13.
10. Tsai TH, Chen WL, Hu FR. Comparison of fluoroquinolones: cytotoxicity on human corneal epithelial cells. *Eye* 2010; 24 (5) 909–91. DOI: 10.1038/eye.2009.179
11. Sasaki E, Maesaki S, Miyazaki Y et al. Synergistic effect of ofloxacin and fluconazole against azole-resistant Candida albicans. *J Infection Chemotherapy* 2000; 6 (3): 151–4. DOI: 10.1007/s101560070014
12. Ozdek SC, Miller D, Flynn PM, Flynn Jr HW. In vitro antifungal activity of the fourth generation fluoroquinolones against Candida isolates from human ocular infections. *Ocular Immunology Infl* 2006; 14 (6): 347–51. DOI: 10.1007/s10096-014-2296-3
13. Thomas RK, Melton R, Asbell PA. Antibiotic resistance among ocular pathogens: current trends from the ARMOR surveillance study (2009–2016). *Clinical Optometry* 2019; 11: 15. DOI: 10.2147/OPTO.S189115
14. Sakai T, Shinno K, Kurata M, Kawamura A. Pharmacokinetics of Azithromycin, Levofloxacin, and Ofloxacin in Rabbit Extraocular Tissues After Ophthalmic Administration. *Ophthalmology Ther* 2019. DOI: 10.1007/s40123-019-00205-0

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ковалевская М.А. – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России E-mail: ipkovalevskaya@gmail.com

Kovalevskaya M.A. – D. Sci. (Med.), Prof., Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. E-mail: ipkovalevskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2020

Спинальная мышечная атрофия: раскрывая потенциал пациентов

Аннотация

В июне 2021 г. прошел XI Международный Конгресс по детской неврологии. В рамках обширной программы был проведен симпозиум «Спинраза: раскрывая потенциал пациентов, в ходе которого были представлены 3 доклада, посвященных ведению пациентов со спинальной мышечной атрофией.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, терапия, спинраза

Для цитирования: Спинальная мышечная атрофия: раскрывая потенциал пациентов. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 26–30.

Spinal muscular atrophy: unlocking the potential of patients

Abstract

In June 2021, the XI International Congress on Pediatric Neurology was held. As part of an extensive program, a symposium "Spinraza: Unlocking the potential of patients," was held, during which 3 reports were presented on the management of patients with spinal muscular atrophy.

Key words: spinal muscular atrophy, therapy, spinraza.

For citation: Spinal muscular atrophy: unlocking the potential of patients. Clinical review for general practice. 2020; 1(4): 26–30.

Руководитель Благотворительного фонда помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семья СМА» **Ольга Юрьевна Германенко** напомнила, что такое спинальная мышечная атрофия (СМА).

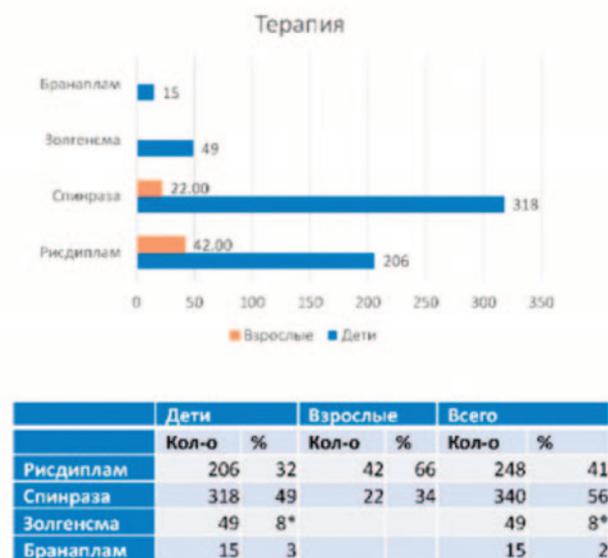
СМА – это редкое наследственное нервно-мышечное прогрессирующее заболевание, требующее комплексной медицинской и социальной помощи. СМА является быстроинвалидизирующей даже в «легких» формах патологии. При тяжелых формах 86% детей не дожи-

вают до 2 лет без лечения. СМА встречается не только у детей, но и среди взрослых: 25% пациентов со СМА – старше 18 лет.

Ольга Юрьевна остановилась на истории СМА. Впервые в медицинской литературе болезнь была описана в конце XIX в. и только в 1995 г. был открыт ген, ответственный за заболевание, – началась новая эпоха СМА. С этого момента стали появляться терапевтические стратегии поиска лечения и клинические разработки препаратов для лечения СМА. В декабре 2016 г. был

Рис. 1.

1142 больных со СМА – 856 дети, 286 взрослые : по данным пациентского регистра «Семья СМА»



Данные из архива Германенко О.Ю., 2021 г.

100% - все получающие терапию

* Большая часть пациентов получивших Золгенсма ранее или после генной терапии получала иные лекарственные препараты



одобрен для применения первый лекарственный препарат для лечения СМА – нусинерсен, а в мае 2019 г. – второй лекарственный препарат – онасемноген абепарвовек. И, наконец, в августе 2020 г. происходит одобрение для применения третьего лекарственного препарата для лечения СМА – ридиплама. Таким образом за последние 5 лет мир СМА перевернулся – за короткий период времени в СМА происходит революция возможностей терапии и у пациентов появляется надежда и реальная возможность изменить курс болезни [1-7].

За последние 5 лет ситуация с СМА в России также претерпела значительные изменения. Если до 2019 г. в ситуациях с СМА «ничего нельзя было сделать», были доступны только симптоматическая и паллиативная помощь, поступательное нарастание внимания, то с 2019 г. произошло внедрение лекарственной терапии и интенсивное развитие междисциплинарного подхода. Появилась доступная информация о заболевании на русском языке, сформировалось активное пациентское сообщество, создан реестр СМА и происходит развитие клинических регистров, мобилизация специалистов/врачебного сообщества. Проведены клинические исследования (3 протокола, 6 центров + планируемые исследования), опубликованы клинические рекомендации по СМА 2020 г. и их пересмотр в 2021 г.

В продолжение своего доклада Ольга Юрьевна осветила ситуацию с лекарственным обеспечением для терапии СМА. В настоящее время в пациентском регистре «Семьи СМА» зарегистрировано 1142 больных СМА (856 – дети, 286 – взрослые), 53% из них уже получают лекарственную терапию СМА. Остановившись на составе терапии, видно, что в России большинство пациентов детского возраста (318 пациентов, 49%) получают препарат Спинраза (рис. 1), который на сегодняшнее время имеет больший опыт применения в нашей

стране, что связано и с более ранним выходом препарата на рынок.

Завершая доклад, О.Ю. Германенко подчеркнула, что патогенетическая терапия – неотъемлемая часть ведения пациентов с СМА и позволяет перевести заболевание из разряда неизлечимого к курабельному. Создание лекарственных препаратов позволило осуществить переход от единственного выбора лекарственной терапии к выбору оптимальной терапии. В лечении СМА важен междисциплинарный подход, реабилитация и комплексное наблюдение, социальная помощь.

Ожидания от терапии СМА: как оценить эффективность лечения?

Заведующий лабораторией нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, д.м.н., **Алексей Львович Куренков** представил программу клинических исследований препарата нусинерсен (Спинраза), отметив вклад этих исследований в понимание механизмов действия препарата, эффективности и безопасности терапии, прогноза, а также и в понимание самой проблемы СМА, патогенеза этого заболевания (рис. 2).

Основные два исследования (ENDEAR [8] и CHERISH [9]) были посвящены определению эффективности и безопасности нусинерсена у детей с СМА. Это были двойные слепые плацебо-контролируемые исследования 3 фазы. Поскольку СМА является заболеванием, затрагивающим двигательные функции, их оценка в данных исследования была на первом месте, и для разных категорий пациентов с СМА в данных исследованиях были предложены разные шкалы. В исследовании ENDEAR было показано достоверное и клинически значимое улучшение двигательных навыков по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND, а в исследовании CHERISH – по шкалам HFMSE и RULM.

Рис. 2. Программа клинических исследований препарата нусинерсен

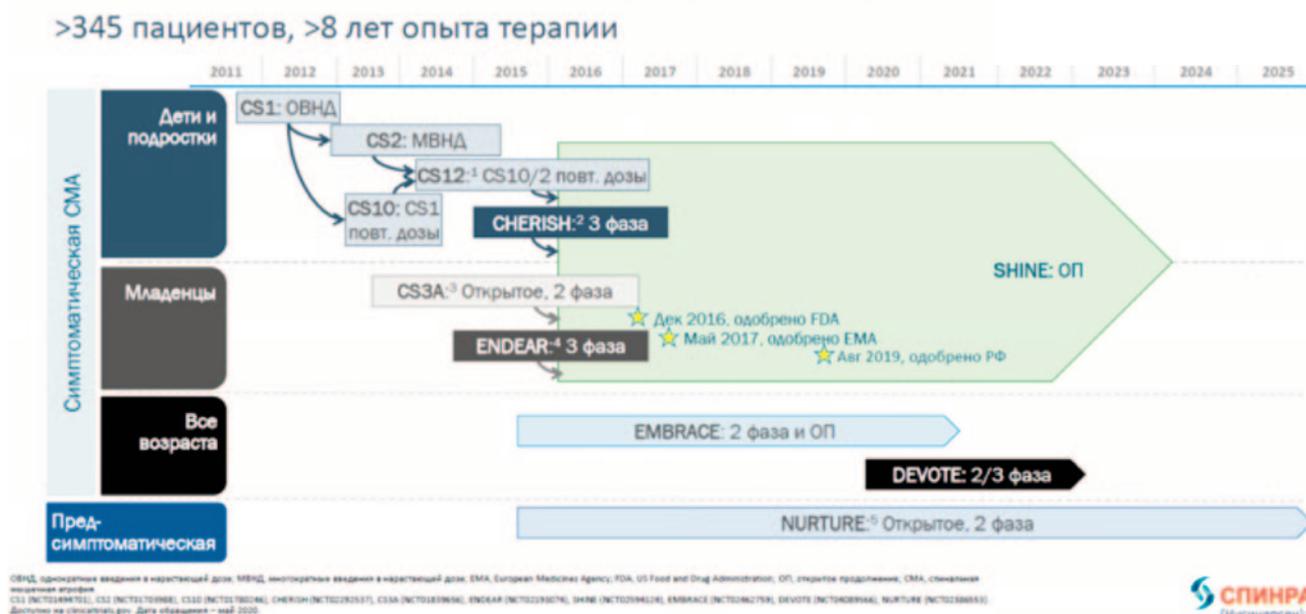
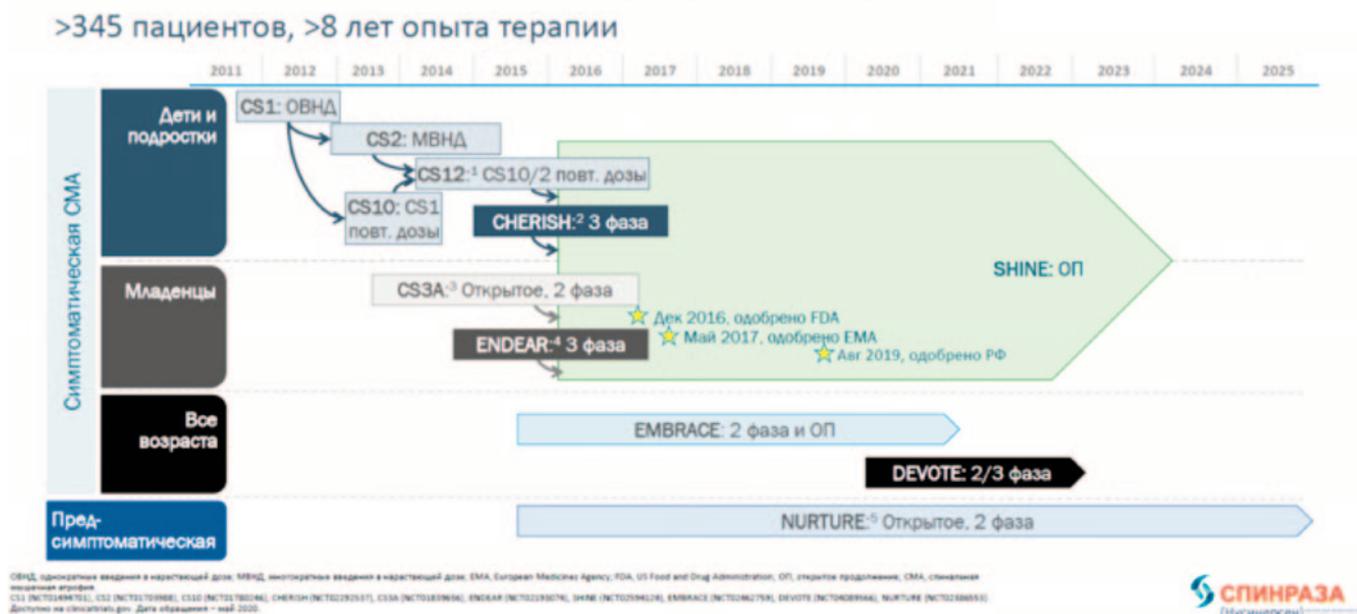


Рис. 3. Улучшение по шкале NINE у детей, получавших нусинерсен



А.Л. Куренков остановился подробнее на исследовании ENDEAR [8], в которое были включены пациенты с СМА с ранним началом (соответствует 1 типу - почти нет возможности приобретать двигательные навыки в соответствии с основными этапами моторного развития). В данном исследовании 80 пациентов получали нусинерсен, 41 пациент был включен в контрольную группу с имитацией введения препарата. В исследовании использовалась шкала Hammersmith Infant Neurological Examination (NINE), которая изначально разработана для здоровых детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. Наблюдение за пациентами в течение года показало значимое улучшение функциональных возможностей по шкале NINE в группе активного лечения по сравнению с группой контроля (рис. 3).

А.Л. Куренков отметил, что важным показателем эффективности является время начала лечения. Так, окончательный анализ ENDEAR показал, что 75% пациентов достигли ответа на терапию нусинерсеном при продолжительности заболевания менее 3 мес, а среди тех, кому терапия была назначена на сроке более 3 мес после дебюта заболевания, только 32% достигли ответа на терапию. Кроме того, исследование ENDEAR показало, что терапия нусинерсеном значительно увеличивает бессобытийную выживаемость: риск смерти или перманентной вентилиляции снизился на 47% (ОР, 0,53; P=0,005).

Дополнительно в исследовании ENDEAR использовалась шкала Children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND), разработанная Детской больницей Филадельфии для оценки двигательных навыков у пациентов со СМА, не способных к самостоятельному передвижению. Окончатель-

ный анализ ENDEAR показал, что достоверно больше участников в группе нусинерсена достигли ответа по шкале CHOP INTEND.

Наблюдение за пациентами из исследования ENDEAR было продолжено в открытой фазе исследования SHINE. Оценка по шкале CHOP INTEND улучшалась при терапии нусинерсеном при продолжительности терапии >4 лет. Пациенты, получавшие терапию, продолжали достигать новых этапов двигательного развития по шкале ВОЗ – 64% пациентов достигли способности сидеть без поддержки, 2% достигли способность ходить без поддержки. Даже пациенты, перешедшие на перманентную вентилиляцию, продолжали улучшать двигательные функции при терапии нусинерсеном. Таким образом, согласно промежуточным выводам по этому исследованию, нусинерсен показал высокую эффективность у пациентов со СМА с ранним началом, долгосрочную устойчивость эффекта и безопасность.

Другое исследование, CHERISH, было посвящено СМА 2–3 типов (84 пациента из 126 получали нусинерсен). В данном исследовании для того, чтобы более четко оценить двигательные возможности, которые приобретают пациенты после терапии, использовали другие шкалы: расширенную шкалу Hammersmith (HFMSE), которая позволяет оценивать способность пациента к самостоятельному перемещению, и шкалу RULM, разработанную специально для двигательной функции верхних конечностей.

Результатом исследования группы нусинерсена стало статистически и клинически значимые улучшения на всем периоде наблюдения по сравнению с контролем: улучшение по шкалам HFMSE (на 3,9 пункта), RULM (на 4,2 пункта). Промежуточные выводы показали, что

при терапии нусинерсеном СМА с более поздним началом более выраженный ответ наблюдается у детей младшего возраста. В возрасте старше 5 лет ожидания от терапии – это стабилизация и предотвращение прогрессии СМА. При продолжении терапии пациентов в открытом исследовании SHINE среднее изменение по шкале HFMSE возросло до 4,6 пунктов при наблюдении более 4 лет. Среднее изменение по шкале RULM улучшилось до 6,4 баллов.

Самые яркие результаты получены в рамках исследования NURTURE. Это продолжающееся открытое международное несравнительное исследование 2 фазы, проводимое с целью оценки применения нусинерсена у младенцев (n=25), которым лечение было начато до появления клинических симптомов (считается, что у таких младенцев чаще всего развивается СМА I или II типа). По данным промежуточного анализа показано, что предсимптоматическая терапия меняет клиническую манифестацию СМА и развитие моторных навыков.

Определение клинической манифестации СМА определялось по протоколу:

- скорректированный по возрасту вес <5-го перцентиля;
- уменьшение на ≥ 2 перцентилей по основной кривой роста/веса;
- чрескожная гастростомия;
- неспособность достичь этапов двигательного развития (сидит без поддержки, стоит с поддержкой или ползает на четвереньках соответственно возрасту; или ходит с поддержкой, самостоятельно стоит, самостоятельно ходит в возрасте 24 месяца).

7 из 25 (28%; по 2 копии SMN2) имели 1 или больше из перечисленных симптомов СМА ко дню 700 (~24 мес), независимо от этого:

- 7 из них продолжают расти и достигают этапов развития по ВОЗ;
- 7 сидят без поддержки;
- 5 из 7 ходят с или без поддержки;
- 4 ходят самостоятельно.

Все пациенты достигали этапов двигательного развития по ВОЗ, многие – в рамках нормального развития.

Промежуточные выводы показывают, что при терапии нусинерсеном СМА в предсимптоматической стадии наблюдалась высочайшая эффективность, в особенности у пациентов с 3 копиями гена SMN2. Долгосрочное наблюдение показало устойчивость эффекта и безопасность терапии.

Таким образом, резюмируя результаты представленных исследований, Алексей Львович привел основные заключения:

У пациентов со СМА с ранним началом, получавших нусинерсен:

- нусинерсен продемонстрировал высокую, достоверную и клинически значимую эффективность;
- предиктором лучшего ответа является раннее начало терапии;
- долгосрочное наблюдение показало устойчивость эффекта и безопасность терапии.

У пациентов со СМА с более поздним началом, получавших нусинерсен:

- нусинерсен продемонстрировал более высокую эффективность у детей в возрасте до 5 лет, при длительном наблюдении; предиктором лучшего ответа является раннее начало терапии;
- долгосрочное наблюдение показало устойчивость эффекта и безопасность терапии.

У пациентов со СМА на предсимптоматической стадии, получавших нусинерсен:

- эффективность терапии оказалась непревзойденно высокой;
- выявлены предикторы лучшего ответа, не связанные с двигательной функцией;
- терапия нусинерсеном показала высокую безопасность даже у младенцев в возрасте от 3 дней.

Клинический опыт применения препарата Спинраз в Ставропольском крае

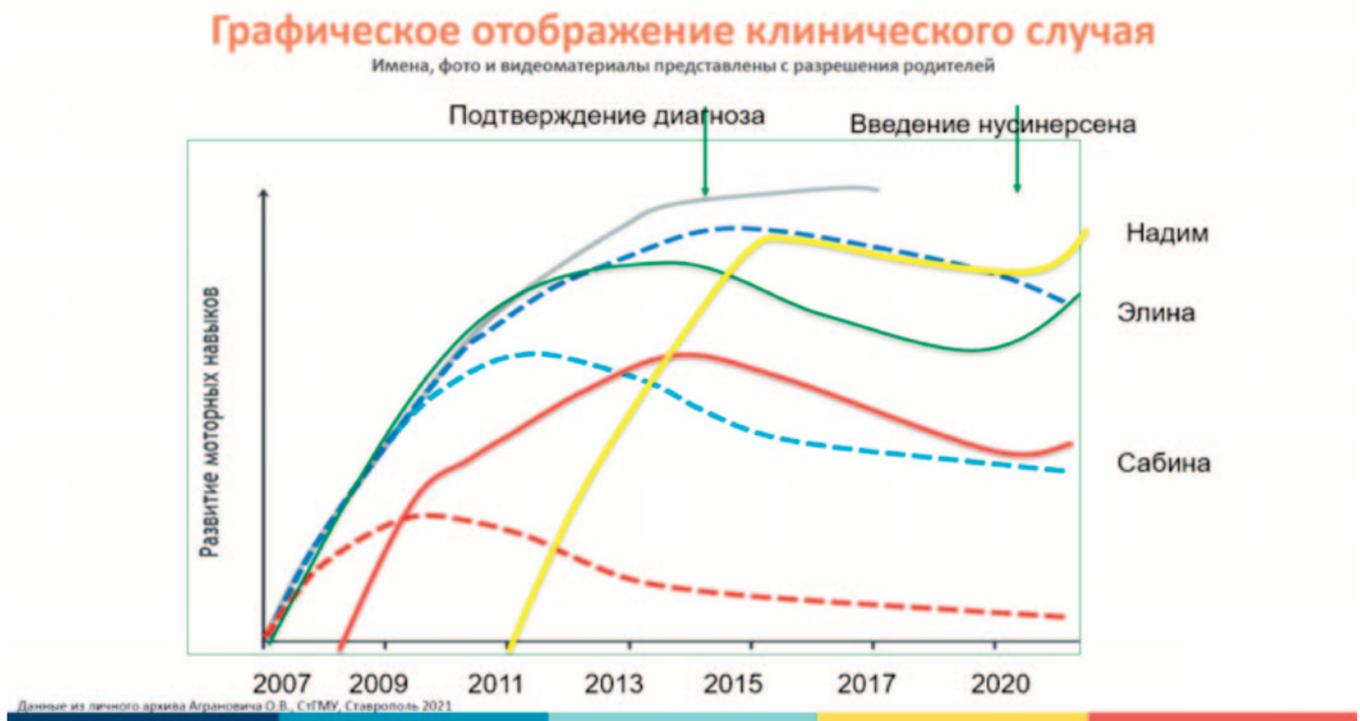
Профессор кафедры педиатрии СтГМУ, главный детский невролог МЗ СК, СКФО, д.м.н., **Олег Виленович Агранович** привел опыт Ставропольского края в ведении пациентов с СМА.

Начиная свой доклад Олег Виленович сделал акцент на 3 типе СМА, для которого характерна манифестация в возрасте после 18 мес, нарастающая слабость проксимальных отделов нижних конечностей, и который наиболее благоприятен ответом на патогенетическую терапию. Для СМА 3 типа характерны средняя и легкая степень тяжести. Продолжительность жизни значительно не отличается от нормальной. На первое место выходит развитие осложнений, влияющих на качество жизни. В случае потери способности к самостоятельному передвижению у пациентов часто возникает сколиоз и другие нарушения, связанные с ограниченной двигательной активностью, например, ожирение и остеопороз.

Проф. О.В. Агранович привел клинический случай троих детей с СМА 3 типа в одной семье. Первый ребенок Э. Родилась в 2007 г., до 3 лет развитие по возрасту, в 3 года стала спотыкаться, неврологом патологии не выявлено. В 4 года стала «необычно ставить ножки», наблюдение ортопедом, курсы лечения. Прогрессивная мышечная слабость. В 5 лет - подозрение на миодистрофию, проведено генетическое обследование.

Второй ребенок, девочка С., родилась в 2008 г. и тоже до 3-летнего возраста развивалась без клинических проявлений, но прогрессирование заболевания отмечалось быстрее. Третий ребенок, мальчик Н, родился в 2011 г., когда у сестер уже развивались клинические проявления. Но диагноз не был поставлен. Учитывая схожесть и прогрессивный характер проявлений у девочек, проводился поиск генетической патологии, и в 2014 г. молекулярно-генетически подтвержден диагноз СМА5q. У мальчика на этот момент клинических проявлений не отмечалось, но в 4-летнем возрасте начались проявления мышечной слабости с прогрессированием, и к 2020 г. он самостоятельно не мог ходить, самостоятельно подняться с пола не мог, подъем по лест-

Рис. 4.



нице только при помощи обеих рук, удерживаясь за перила (рис. 4). В 2020 г. всем пациентам был назначен препарат нусинерсен (Спинраза), на фоне которого выявлено приостановление развития СМА и улучшение

моторных функций пациентов. Пациенты достигли способности ходить, подниматься по лестнице без поддержки (рис. 4).

Литература / References

1. SJ. Kolb, JT. Kissel Spinal Muscular Atrophy. A Timely Review. Arch Neurol. 2011 Aug; 68(8)
2. J Montes et al. Clinical outcome measures in Spinal Muscular atrophy. Journal of Child Neurology
3. Lunn MR. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33
4. Tizzano EF and Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. Neuromusc Disord. 2017;27:883-889.
5. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care// Neuromuscul Disord. 2018 V. 28 (2) P. 103-115
6. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. // Neuromuscul Disord. 2018 V. 28(3) P. 197-207.
7. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. Drugs. 2017;77:473-9.
8. Finkel RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377:1723-1732.
9. Mercuri E, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018;378:625-635.

Возможности комплексного ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и остеопорозом. Клинический случай

Аннотация

Ведение здорового образа жизни снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности и является дополнением к соответствующей терапии. Образ жизни важен: внедрение здоровых факторов образа жизни (отказ от курения, здоровая диета и поддержание нормального веса) значительно снижает риск последующих СССР и смерти. Преимущества очевидны уже через 6 мес. после индексного события.

Поскольку приступы стенокардии (эпизоды ишемии) возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, медикаментозная терапия, направленная на снижение АД, является патогенетически обоснованной.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, терапия, остеопороз, бета-адреноблокаторы.

Для цитирования: Возможности комплексного ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и остеопорозом. Клинический случай. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 31–32.

The possibilities of complex management of patients with coronary heart disease and osteoporosis. Clinical case

Abstract

Maintaining a healthy lifestyle reduces the risk of recurrent cardiovascular events (CVD) and mortality and is an adjunct to appropriate therapy. Lifestyle is important: the introduction of healthy lifestyle factors (smoking cessation, a healthy diet and maintaining a normal weight) significantly reduces the risk of subsequent CVD and death. The advantages are obvious already 6 months after the index event.

Since angina attacks (episodes of ischemia) occur due to increased myocardial oxygen demand, drug therapy aimed at reducing blood pressure is pathogenetically justified.

Key words: coronary heart disease, therapy, osteoporosis, beta-blockers.

For citation: The possibilities of complex management of patients with coronary heart disease and osteoporosis. Clinical case. Clinical review for general practice. 2020; 1(4): 31–32.

Больная Е., 62 года, предъявляет жалобы на периодически возникающие жгучие боли за грудиной, возникающие при ходьбе на 150–200 м, давящего характера, иррадиирующие в левую руку, левую ключицу, сопровождающиеся одышкой, длительностью до 3 минут, прекращающиеся в покое. Периодически отмечает повышение давления максимум до 160/100 мм. рт. ст., головную боль, головокружение во время приступа.

Анамнез заболевания:

Считает себя больной с марта 2019 г., когда впервые почувствовала жгучую боль за грудиной, давящего характера, с иррадиацией в левую половину туловища, онемение левой половины туловища, длительностью более 40 минут. Бригадой СМП была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «ОИМ передне-перегородочно-верхушечной области». Проводилась терапия по общепринятым схемам. Выписана с улучшением.

В июле 2019 г. на дачном участке почувствовала интенсивную жгучую боль за грудиной, давящего характера, резкую слабость, головокружение. Вновь была доставлена в стационар с диагнозом «приступ стенокардии» (подтвердившимся на ЭКГ). Проводилось лече-

ние, выписана с улучшением. Рекомендован прием дилтиазема 60 мг 3 раза в сутки.

С тех пор периодически отмечает эпизоды жгучей боли, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. При этом отмечается головокружение, головная боль. Во время приступов никаких препаратов не принимает.

В феврале 2015 года при работе на дачном участке упала, сломала кости запястья правой руки. Восстановление проходило длительно, в настоящее время иногда беспокоят неприятные ощущения в области перелома.

Анамнез жизни

Вредные привычки: курение (1 пачка в день), эпизодическое употребление алкоголя (3–4 бутылки пива два раза в неделю).

Социально-бытовые условия нормальные, живет с семьей дочери, периодически возникают конфликты и стрессовые ситуации.

Данные осмотра

Общее состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Поведение обычное, на вопросы отвечает адекватно, легко вступает в контакт.

АД = 130/85 мм рт ст, $t = 36,6^{\circ}$ С, ЧСС = 52/мин, ЧДД = 18.

Телосложение правильное, конституция гиперстеническая.

Рост 175 см, вес 98 кг. ИМТ 32 кг/м²

Кожа теплая, слегка цианотична, влажная, тургор соответствует возрасту. Отеков нет.

Пальпация и сравнительная перкуссия легких – отсутствие локальных изменений.

Верхушечный толчок – V межреберье на 1 см кнаружи от ЛСКЛ. Площадь 2 см, ослаблен, резистентность снижена.

Левые границы сердца расширены, что позволяет предположить гипертрофию левого желудочка.

Ширина сосудистого пучка 8,5 см во II межреберье по краям от грудины.

Талия сердца выражена, находится в III межреберье.

Конфигурация сердца – аортальная.

Аускультация: тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент II тона на аорте, ослабление I тона на верхушке.

Пульс на лучевых артериях: симметричен, ритмичен, мягкий, полный, равномерный, скорый.

Диагноз

ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ХСН IIa. ФК III. ПИКС (ОИМ в анамнезе). Гипертоническая болезнь II степени, III стадии. ГЛЖ. Состояние после постменопаузального остеопоротического перелома кисти. Ожирение 1 степени.

Рекомендации

Исключение курения и алкоголя, снижение веса, здоровое питание. Уменьшение интенсивности стресса.

Назначено лечение

- Изосорбида динитрат (Кардикет® пролонгированного действия) 20 мг по 1 табл. 2 раза в день.
- Карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки.
- Альфа Д3 по 0,5 мкг/сут., контроль 1 раз в неделю уровень кальция и фосфора в плазме крови.

Обсуждение

Ведение здорового образа жизни снижает риск вторичных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности и является дополнением к соответствующей терапии. Образ жизни важен: внедрение здоровых факторов образа жизни (отказ от курения, здоровая диета и поддержание нормального веса) значительно снижает риск последующих СССР и смерти. Преимущества очевидны уже через 6 мес. после индексного события.

Поскольку приступы стенокардии (эпизоды ишемии) возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, медикаментозная терапия, направленная на снижение АД, является патогенетически обоснованной.

Бета-адреноблокаторы (ББ) не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, но и способны улучшить прогноз после перенесенного ИМ (в течение первого года).

Результаты мета-анализа 46 исследований и 71 сравнительного анализа показали, что несколько антиишемических препаратов второго ряда (например, нитраты пролонгированного действия) могут оказаться полезными в сочетании с ББ или БКК как терапия первой линии [1].

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома, 2019 года, нитраты пролонгированного действия (например, изосорбида динитрат) следует рассматривать как терапию второй линии для уменьшения стенокардии, когда терапия ББ или недигидропиридиновым БКК для больных недостаточна для контроля симптомов [1].

Кардикет® пролонгированного действия, активным веществом которого является изосорбида динитрат, сочетает быстрое наступление эффекта с продолжительностью действия. Свойства препарата определяются тем, что активное вещество, содержащееся в таблетке Кардикета пролонгированного действия, быстро поступает в кровоток [2]. Препарат можно использовать как для купирования ангинозных болей, так и для постоянного применения. Кардикет® назначают перорально, действие наступает через 15–30 минут, продолжительность эффекта до 4–6 часов. При приеме отмечают более редкое развитие побочных реакций в сравнении с другими нитропрепаратами [2, 3].

Длительное восстановление и перелом костей руки у пациентки указывают на постменопаузальные остеопоротические изменения в костях. В настоящее время альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) официально зарегистрирован в России для лечения остеопороза различного генеза (в т.ч. постменопаузального). Эффекты альфакальцидола на мышечную и нервную системы способствуют снижению частоты падений и имеют некоторые преимущества по сравнению с кальцитриолом в отношении частоты нежелательных явлений и продолжительности действия. При этом альфакальцидол имеет сопоставимый профиль безопасности с нативным витамином D [4].

Литература / References

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2020; 41: 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Пинчук Т. В., Орлова Н. В. Место нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца. *Медицинский алфавит*. 2019; 1(9): 6-11.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кардикет®
4. О.В. Якушевская. Активные метаболиты витамина D в лечении постменопаузального остеопороза. *Медицинский совет*. №2, 2017. С. 100-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.12.2020

Терапия рака предстательной железы: комбинация андрогенной депривационной терапии с апалутамидом. Результаты клинических исследований и данные реальной практики

Аннотация

В 2019 г. состоялось важное для специалистов разного профиля мероприятие – Съезд онкологов России (oncology-russia.ru), на котором собралось более 1500 специалистов в области онкологии, радиологии, лучевой и инструментальной диагностики, паллиативной помощи и других смежных специальностей. Участники подняли самые актуальные вопросы, связанные с решением проблем ранней диагностики всех видов рака, ознакомились с современными методами лечения злокачественных новообразований, обменялись опытом ведения пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, терапия, антиандрогены 2-го поколения, апалутамид

Для цитирования: Терапия рака предстательной железы: комбинация андрогенной депривационной терапии с апалутамидом. Результаты клинических исследований и данные реальной практики. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1(4): 33–36.

Prostate cancer therapy: combination of androgen deprivation therapy with apalutamide. Clinical research results and real-world practice data

Abstract

In 2019, an important event for specialists of various profiles took place – the Congress of Oncologists of Russia (oncology-russia.ru), which brought together more than 1,500 specialists in the field of oncology, radiology, radiation and instrumental diagnostics, palliative care and other related specialties. The participants raised the most pressing issues related to solving the problems of early diagnosis of all types of cancer, got acquainted with modern methods of treatment of malignant neoplasms, exchanged experience in managing patients.

Key words: prostate cancer, therapy, 2nd generation antiandrogens, apalutamide.

For citation: Prostate cancer therapy: combination of androgen deprivation therapy with apalutamide. Clinical research results and real-world practice data. Clinical review for general practice. 2020; 1(4): 33–36.

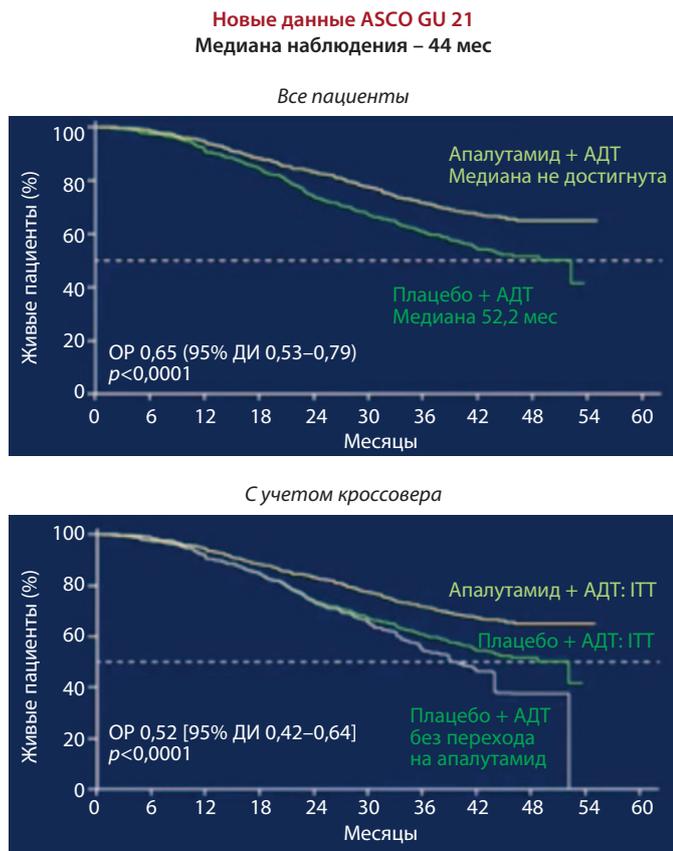
Волкова Мария Игоревна – ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, врач-онколог, д.м.н., представила обновленные данные клинического исследования 3-й фазы TITAN в контексте ведения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (РПЖ)¹. Рекомендации по ведению таких пациентов в Российской Федерации изменились: пациентам показана комбинированная терапия с антиандрогенами второго поколения, абиратероном (не одобрено на территории РФ) или доцетакселом во всех случаях, за исключением противопоказаний к ней при непереносимости. Эти пациенты должны получать монотерапию. Пациенты с малым объемом метастатической нагрузки могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения дистанционной лучевой терапии в комбинации с АДТ, поскольку в британском

многогрупповом многоступенчатом исследовании STAMPEDE (крупнейшее по изучению влияния различных режимов системной терапии при местно-распространенном и метастатическом РПЖ) было показано, что больные первичным метастатическим гормоночувствительным РПЖ, получавшие дистанционную лучевую терапию при малом объеме опухолевого поражения по определению CHAARTED (без висцеральных очагов, не более 4 костных очагов и с не одним очагом, расположенным за пределами костей таза или осевого скелета), достигают лучших показателей общей выживаемости.

Первым препаратом, показавшим свою эффективность при метастатическом гормоночувствительном РПЖ, стал доцетаксел: данные трех клинических исследований показали, что введение препарата в комплексную терапию достоверно увеличивает время до

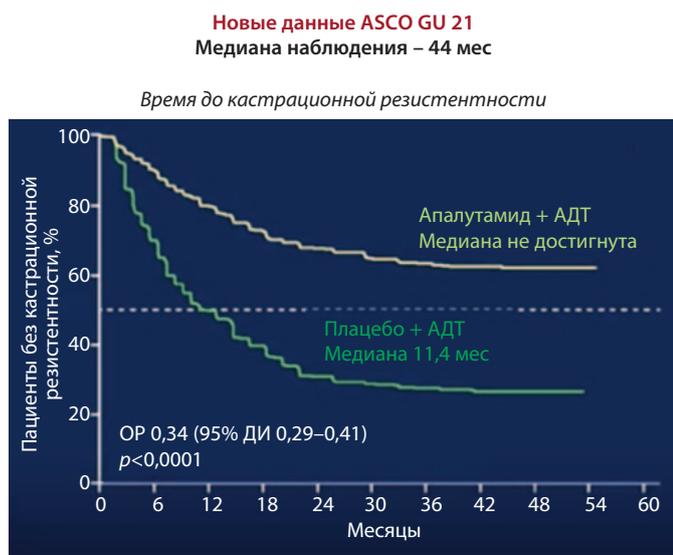
¹Chi KN, et al. J Clin Oncol. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488>

Рис. 13. Апалутамид + АДТ достоверно увеличивал ОБ по сравнению с АДТ (TITAN)



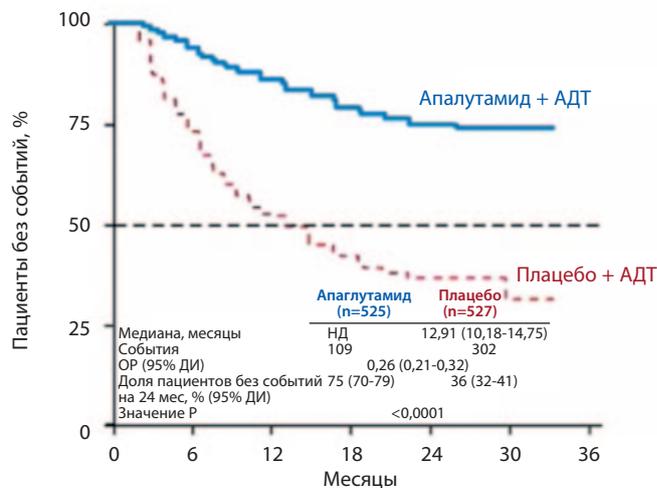
Доля пациентов на терапии на момент прекращения сбора данных: АПА: 51%
ПБО: 0%

Рис. 2. Апалутамид + АДТ достоверно увеличивал время до кастрационной резистентности РПЖ по сравнению с АДТ (TITAN)



начала прогрессирования заболевания и общую выживаемость больных. Энзалутамид в двух рандомизированных исследованиях показал свою эффективность

Рис. 3. Апалутамид + АДТ достоверно увеличивал время до ПСА-прогрессирования по сравнению с АДТ (TITAN)



Месяцы ПСА достигал неопределяемого уровня (<0,2 нг/мл) у 68,4% пациентов в группе апалутамида по сравнению с 28,7% в группе плацебо

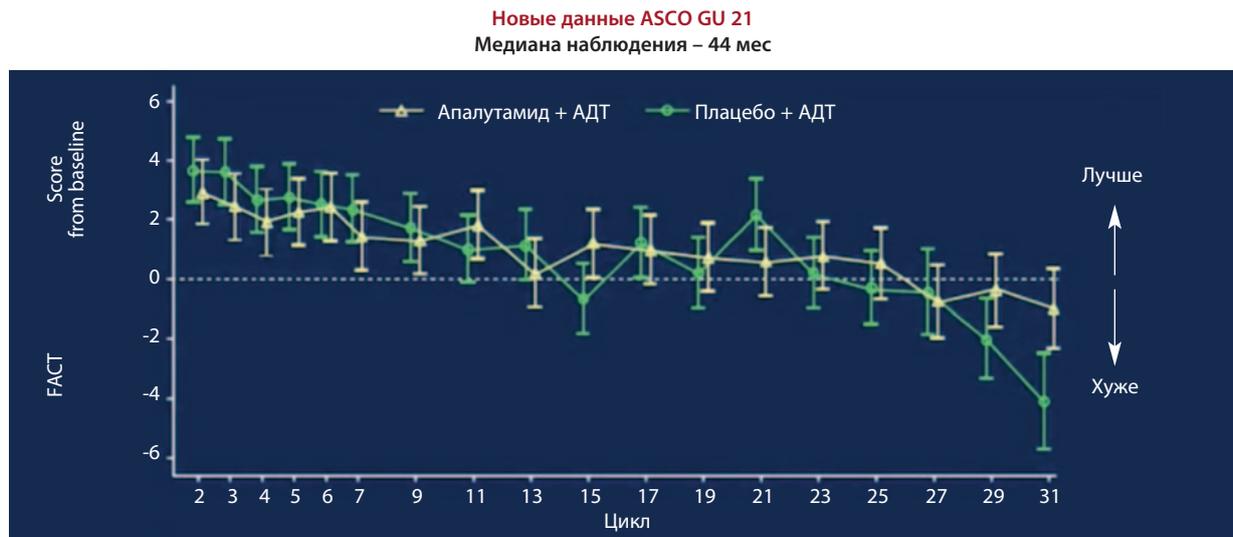
при метастатическом гормоночувствительном РПЖ по сравнению с антиандрогенами 1-го поколения (исследование ENZAMET) или с плацебо (исследование ARCHES) в плане выживаемости, времени до повышения уровня ПСА (простат-специфического антигена) и клинического прогрессирования, причем наилучшие результаты наблюдались у пациентов при малом объеме опухолевой нагрузки и у больных, ранее не получавших доцетаксел на этапе гормональной чувствительности. Также в исследовании ARCHES показано преимущество в плане радиологической беспрогрессивной выживаемости в группе пациентов, получавших комбинацию энзалутамида и андрогенную депривационную терапию по сравнению с АДТ в большинстве подгрупп пациентов².

Апалутамид – нестероидный антиандроген, обладающий крайне высоким аффинитетом к андрогенным рецепторам. Препарат изучался при метастатическом гормоно-чувствительном раке предстательной железы в рандомизированном исследовании 3-й фазы TITAN¹. Исследование включало 1052 больных, к участию допускались лица со сниженным соматическим статусом, тяжестью состояния 1 по шкале ECOG, было допустимо проведение АДТ в течение 6 мес при метастатической форме болезни или в течение не более 3 лет при неметастатической форме гормоночувствительного рака, а также получавших доцетаксел ранее. Пациенты были разделены на две группы: первая получала апалутамид и АДТ, вторая – плацебо и АДТ. В 2021 г. были доложены обновленные результаты исследования TITAN, показавшие, что даже с учетом кроссовера (перехода 40% пациентов из группы плацебо на апалутамид) разница между группами оказалась весьма существенной, а после коррекции общей выживаемости (ОБ) с учетом

²Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-86.

³Kim N Chi, et al. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24.

Рис. 4. Апалутамид + АДТ не ухудшал качество жизни по сравнению с АДТ (TITAN)



этого перехода снижение риска смерти на фоне лечения апалутамидом+АДТ составило 48%. Апалутамид достоверно обеспечивал преимущество по ОВ (рис. 1) по сравнению с плацебо, при этом объем метастатического поражения не оказывал влияния на эффективность терапии. Кроме того, апалутамид достоверно увеличивал радиологическую беспрогрессирующую выживаемость, снижая риск прогрессирования и смерти на 52% по сравнению с группой контроля независимо от распространенности опухолевого процесса, локализации метастазов и объема метастатической нагрузки.

Было показано, что апалутамид значительно увеличивал время до кастрационной резистентности РПЖ (рис. 2). Поскольку сроки наблюдения были довольно большими, некоторые пациенты успели получить первую последующую системную терапию как новыми гормональными препаратами, так и таксанами. Через 44 мес апалутамид уверенно продемонстрировал увеличение выживаемости без повторного прогрессирования. Это свидетельствует о том, что ранняя интенсификация лечения больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ не ухудшает результатов последующей терапии. Кроме того, назначение апалутамида и АДТ достоверно увеличивало время до химиотерапии по сравнению с моно АДТ.

Также апалутамид достоверно увеличивал время до ПСА-прогрессирования, причем ПСА достигал неопределяемого уровня (<0,2 нг/мл) у 68,4% пациентов в группе апалутамида по сравнению с 28,7% в группе плацебо (рис. 3).

Что касается профиля безопасности, то в группе апалутамида частота нежелательных явлений была сопоставима с плацебо, что является свидетельством хорошей переносимости препарата.

Важным показателем, отражающим эффективность и переносимость лечения, становится качество жизни пациента. Показано, что апалутамид не ухудшал качество жизни по сравнению с плацебо.

АДТ в сочетании с апалутамидом сопоставимо увеличивают радиологическую беспрогрессирующую выживаемость по сравнению с АДТ (непрямое сравнение). Согласно российским рекомендациям, апалутамид рекомендован для терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ в комбинации с АДТ и может назначаться при любом объеме опухоли, при этом антиандрогены 2-го поколения демонстрируют наиболее достойный профиль безопасности.

Интересные клинические случаи пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ представил **Климов Алексей Вячеславович** – онколог, старший научный сотрудник хирургического отделения №4 (онкоурологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н.

Первое клиническое наблюдение. Пациент 67 лет, пенсионер, инвалид 2-й группы по сопутствующим заболеваниям [ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда 2 года назад, артериальная гипертензия (АГ) кризового течения]. Поступил с жалобами на дизурию, никтурию, ПСА 153 нг/мл. После проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) пациенту установлен диагноз: рак простаты cT3b, определены тазовые лимфатические узлы до 2 см. Биопсия предстательной железы (ПЖ) показала аденокарциному 3+4=7 баллов по Глиссону, по данным скинтиграфии – поражение костей скелета M1b (менее 10 очагов в позвонках и ребрах). С учетом современных рекомендаций пациенту назначается комбинированная терапия агонистом лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и антиандроген 2-го поколения апалутамид. Через 3 мес отмечено снижение ПСА до 7,6 нг/мл (практически в 4 раза). У пациента отмечается астения, которая хорошо переносится и не ухудшает качество жизни. К 7-му месяцу терапии у пациента купируются дизурические расстройства, ПСА снижается до 2,8 нг/мл, происходит стабилизация опухолевого процесса. Через 12 мес пациент

выходит на плато – ПСА составляет 1,1 нг/мл. Терапия продолжается в течение 23 мес.

Второе клиническое наблюдение. Пациент 63 лет, строитель. Сопутствующие заболевания: АГ 2-й степени, сахарный диабет (СД) 2-го типа инсулинонепотребный в стадии компенсации. При диспансерном плановом осмотре предъявляет жалобы на малоинтенсивную боль в костях, которую связывает с профессиональной деятельностью. ПСА 16 нг/мл. По данным трансректального ультразвукового исследования (УЗИ) заподозрен рак простаты сТ3b. Биопсия ПЖ подтверждает аденокарциному 4+5=9 баллов по Глисона, определяется более 10 метастазов в костях. По данным компьютерной томографии (КТ): N1 метастазы в тазовых (ТЛУ; 2,2 см) и забрюшинных лимфатических узлах (ЗЛУ; 2,0 см). Пациент начинает терапию с агониста ЛГРГ и антиандрогена 2-го поколения апалутамида. Через 3 мес отмечено снижение ПСА до 3,8 нг/мл, при этом сохранялась малоинтенсивная боль в костях, объем метастазов в лимфоузлах оставался прежним. К концу 9-го месяца ПСА снизился до 1,4 нг/мл, купирована боль в костях, метастазы уменьшились в размерах (ТЛУ до 1,3 см, ЗЛУ до 1,1 см). Присоединяется астения 1-й степени, не влияющая на качество жизни и не требующая коррекции терапии. Учитывая эффективность лечения, пациент продолжает терапию до 12 мес (ПСА 1,1 нг/мл), а затем и до 19 мес (ПСА 0,8 нг/мл), на протяжении которых сохраняется стабилизация опухолевого процесса и отсутствие жалоб.

Третье клиническое наблюдение. Пациент 59 лет, строитель. Тяжелых сопутствующих заболеваний и жалоб нет, на приеме у уролога выявлен ПСА 12 нг/мл. После выполнения трансректального УЗИ заподозрен рак простаты сТ2b. При комплексном обследовании не выявлено отдаленных проявлений болезни, по биопсии выявлена аденокарцинома 3+3=6 баллов по Глисона. Пациенту проведена радикальная простатэктомия, во время которой обнаружен выход опухоли за

капсулу ПЖ, определен метастаз в лимфатическом узле и положительный хирургический край резекции. Скорректирован диагноз: pT3aN1MoR+ сумма Глисона 4+3=7 баллов. Пациент является кандидатом для проведения адъювантной лучевой терапии. Через месяц ПСА не достиг ожидаемого снижения (0,8 нг/мл). После восстановления мочеиспускания (через 3 мес) на уровне ПСА 1,3 нг/мл назначены адъювантная дистанционная лучевая терапия на фоне АДТ сроком на 24 мес. К сожалению, к концу лучевой терапии у пациента развились ректит и цистит 1-й степени, пациенту продолжена АДТ. Через 6 мес ПСА составила 0,2 нг/мл, к концу двухлетнего периода – 0,04 нг/мл, после 40 мес – 0,2 нг/мл, после 48 мес – 1,0 нг/мл. Некоторое время больной не консультировался у врача, а по прошествии 66 мес обратился с жалобами на малоинтенсивную боль в костях. ПСА составляет 65 нг/мл, найдено более 10 метастазов в костях по данным скintiграфии, висцеральные метастазы не обнаружены. Таким образом, развился рецидив заболевания с поражением костей скелета. Пациенту с метастатическим гормоночувствительным раком простаты назначены АДТ в сочетании с апалутамидом, через 70 мес (4 мес на фоне последней терапии) ПСА составляет 19 нг/мл, болевой синдром отсутствует. Скintiграфия не выявляет новых метастазов. Через 81 мес (через 15 мес комбинированного лечения) ПСА снижается до 1,3 нг/мл. Нежелательных явлений на фоне терапии не отмечается.

Таким образом, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ, новые антиандрогены – одна из рекомендованных опций в лечении пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ. Основываясь на данных клинических исследований этой группы препаратов, антиандрогены нового поколения улучшают показатели текущей терапии – продлевают жизнь пациентов, отдалив переход на стадию мКРРПЖ минимально на 3,5 года. Применение антиандрогенов нового поколения не влияет на качество жизни больного.

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2020