

В. А. Мороз, Е. Ф. Гринцов, М. А. Голянищев
**КЛИНИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ
 У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

В. А. Мороз, Е. Ф. Гринцов, М. О. Голянищев
**Клініко-фармацевтичний аналіз використання нейропротекторів
 у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію**

V. A. Moroz, Ye. F. Grintsov, M. O. Golianishchev
**Clinical and pharmaceutical analysis of neuroprotective drugs usage in patients
 with discirculatory encephalopathy**

Статья посвящена изучению рациональности использования препаратов группы нейропротекторов в условиях курсового медикаментозного лечения дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). Проведен клинико-фармацевтический анализ 127 историй болезней пациентов с диагнозом ДЭП в возрасте от 50 до 75 лет (35 мужчин и 92 женщины). Анализ проводили на основе утвержденных протоколов оказания медицинской помощи с учетом различных аспектов рациональности использования нейропротекторных препаратов: их дозировки, фармакологической и фармацевтической совместимости, наличия противопоказаний, развития побочных эффектов и т. д. В целом было назначено 13 препаратов-нейропротекторов в 334 случаях. В 70 случаях (21,0 % назначений) установлена нерациональность их применения. В частности, пирацетам (57 назначений) применялся на фоне низкого артериального давления в 15,8 % случаев и в 19,3 % вызывал диссомнию. Такой же побочный эффект отмечен и для мельдония (13,7 % из 51 назначения), который применялся также в 23,5 % случаев на фоне тахикардии различного генеза. Из 37 назначений пиритинола 13,5 % осуществлялись пациентам с сопутствующей желчнокаменной болезнью, что нерационально из-за выраженной способности препарата вызывать холестаз. Определенные несоответствия выявлены также в случаях назначений тиотриазолина, препаратов гинкго билобы, токоферола, эргокальциферола, ГАМК, инозина и препарата АТФ. Помимо нерационального использования препаратов, выявлено 38 случаев (11,4 % назначений) развития связанных с ними побочных эффектов. Для повышения рациональности медикаментозной терапии у больных ДЭП необходим более тщательный анализ планируемой и проводимой фармакотерапии с участием в лечебном процессе клинического провизора.

Ключевые слова: клинико-фармацевтический анализ, нейропротекторы, дисциркуляторная энцефалопатия, рациональное сочетание лекарственных средств

Стаття присвячена вивченню раціональності використання препаратів групи нейропротекторів в умовах курсового медикаментозного лікування дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП). Проведено клініко-фармацевтичний аналіз 127 історій хвороб пацієнтів з діагнозом ДЕП у віці від 50 до 75 років (35 чоловіків і 92 жінки). Аналіз проводили відповідно до затверджених протоколів надання медичної допомоги з урахуванням різних аспектів раціональності використання нейропротекторних препаратів: їх дозування, фармакологічної і фармацевтичної сумісності, наявності протипоказань, розвитку побічних ефектів та ін. В цілому було призначено 13 препаратів-нейропротекторів у 334 випадках. У 70 випадках (21,0 % призначень) встановлена нерациональність їх застосування. Зокрема, пірацетам (57 призначень) застосовувався на тлі низького артеріального тиску у 15,8 % випадках і в 19,3 % викликав диссомнію. Такий ж побічний ефект відзначений і для мельдонію (13,7 % з 51 призначення), який застосовувався також у 23,5 % випадках на тлі тахікардії різного генезу. Серед 37 призначень піритинолу 13,5 % здійснювалися пацієнтам з супутньою жовчнокам'яною хворобою, що є нерациональним через виражену здатність препарату спричиняти холестаз. Певні невідповідності виявлені також у разі призначень тиотриазоліну, препаратів гінкго білоба, токоферолу, ергокальциферолу, ГАМК, інозину та препарату АТФ. Крім суто нерационального використання препаратів, виявлено 38 випадків (11,4 % призначень) розвитку пов'язаних з ними побічних ефектів. Для підвищення раціональності медикаментозної терапії у хворих на ДЕП необхідний більш ретельний аналіз планованої і проведеної фармакотерапії за участю в лікувальному процесі клінічного провизора.

Ключові слова: клініко-фармацевтичний аналіз, нейропротектори, дисциркуляторна енцефалопатія, рациональне поєднання лікарських засобів

The paper studies the rational use of neuroprotective drugs in terms of the course medical treatment of discirculatory encephalopathy (DEP). Performed clinical and pharmaceutical analysis of 127 history of the inpatient disease with DEP in age from 50 to 75 years (35 men and 92 women). The analysis was performed on basis of approved health care protocols, taking into account the various aspects of the rational use of neuroprotective drugs: their dosage, pharmacological and pharmaceutical compatibility, contraindications, side effects, etc. On whole, it was appointed 13 neuroprotective drugs in 334 cases. In 70 cases (21.0 % of prescriptions) set the irrationality of their application. In particular, piracetam (57 prescriptions) was administered on background of low blood pressure in 15.8 % of cases and in 19.3 % caused dysomnias. The last side effect is also observed for meldonium (13.7 % of the 51 prescriptions), which also was used in 23.5 % of cases in the background tachycardia of different genesis. Among the 37 prescriptions of pyritinol in 13.5 % of cases was used in patients with concomitant cholelithiasis. What is devoid of rationality due to the ability of the drug to cause severe cholestasis. Certain discrepancies identified in cases prescriptions of thiotriazolone, ginkgo biloba drugs, tocopherol, ergocalciferol, GABA, inosine and drug of ATP. In addition to the irrational use of drugs, detected 38 cases (11.4 % of prescriptions) of the associated side effects. To enhance the efficiency of drug therapy in patients with DEP requires a more thorough analysis of the planned and carried out pharmacotherapy with the participation in the treatment process of the clinical pharmacist.

Key words: clinical and pharmaceutical analysis, neuroprotective drugs, discirculatory encephalopathy, rational combination of drugs

Цереброваскулярная патология в настоящее время является третьей по значимости причиной смерти и одной из основных причин инвалидности в большинстве стран мира, в том числе и в Украине. ВОЗ прогнозирует в ближайшее время дальнейший ее рост в связи с об-

щей тенденцией старения населения и значительной распространенностью известных факторов ее развития: артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и т. п. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) является наиболее распространенным диагнозом данного типа в клинической практике. Известно, что ДЭП представляет собой медленно прогрессирующее очаговое

поражение вещества головного мозга, обусловленное хроническим или эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Патология чаще всего развивается на фоне атеросклероза и артериальной гипертензии. При этом существенную патогенетическую роль играют различные заболевания сердца, сахарный диабет, васкулиты различной природы и т. п. [1, 2].

Лечение ДЭП состоит из комплексного воздействия на факторы, которые обусловили развитие патологии, в том числе и медикаментозно. С этой точки зрения можно выделить антисклеротическую, сосудистую и метаболическую составляющие, которые дополняются купированием имеющихся неврологических симптомов (когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений и т. д.). В то же время нейропротекторные препараты составляют неизменную основу современной терапии ДЭП. Это обусловлено их способностью тормозить каскад повреждающих биохимических реакций в ЦНС, что в большинстве клинических ситуаций позволяет обеспечить не только стабилизацию имеющихся нарушений, но и обратное развитие клинической симптоматики. В то же время позитивный результат лечения напрямую зависит от рационального сочетания лекарственных средств. Кроме того, большинство нейропротекторов обладают определенными побочными эффектами, которые обязательно следует учитывать [3, 4].

Целью исследования была оценка рациональности использования лекарственных средств из группы нейропротекторов для лечения ДЭП, в соответствии с утвержденными протоколами его проведения, и дальнейшей разработкой соответствующих практических рекомендаций.

Для выполнения поставленной цели был проведен клинико-фармацевтический анализ 127 историй болезни пациентов в возрасте от 50 до 75 лет (35 мужчин и 92 женщины) с диагнозом ДЭП, развившейся на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза церебральных сосудов. Пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении клинической базы университета. Анализ проводили по специально разработанной схеме (на основе утвержденных протоколов оказания медицинской помощи больным ДЭП), которая включала различные аспекты рациональности использования нейропротекторных препаратов: их дозировки, фармакологическую и фармацевтическую совместимость, наличие противопоказаний, развитие побочных эффектов и т. д. [5].

Чуть больше, чем у половины больных (70 пациентов, или 55,1 % обследованных) ДЭП развилась на фоне артериальной гипертензии. У женщин эта патология была доминирующей — 55 случаев (59,8 %), а у мужчин преобладал фактор атеросклероза сосудов мозга — соответственно, 20 и 57,1 %. Помимо соответствующей этиотропной лекарственной терапии у всех 127 обследованных пациентов использовались нейропротекторы (таблица).

В целом было назначено 334 препарата из группы нейропротекторов, что в среднем составляло 2,6 на одного пациента. При этом 32 больным (25,2 %) было назначено по четыре и более препаратов данной направленности, что указывает на полипрагмазию и определенно ведет к увеличению риска развития побочных эффектов. В литературе указывается на то, что в среднем пациенты с ДЭП при курсовом лечении получают от 3,9 до 11,9 препаратов различных групп, и число их увеличивается с возрастом [6, 7].

Применение нейропротекторов у больных ДЭП

Препарат	Количество больных
Пирацетам	57
Мельдоний	51
Пиритинол	37
Тиотриазолин	31
Гинкго билоба	28
Мексидол	17
ГАМК	12
Цитофлавин	10
Инозин	8
АТФ	7
Аскорбиновая кислота	42
Токоферол	21
Эргокальциферол	13

При анализе историй болезней были установлены случаи нерационального использования нейропротекторных препаратов. Так, пирацетам назначался 57 пациентам, которые стандартно получали его три раза в день, без учета того, что препарат может вызвать бессонницу. В 11 случаях (19,3 %) в листах назначений были записи о назначении снотворных, вероятнее всего — для устранения побочного действия пирацетама. У 9 больных (15,8 %) пирацетам применялся на фоне низкого артериального давления, а так как он сам может его снижать, то использование его в этих случаях также следует признать нерациональным [4, 8].

У 12 из 51 пациентов, принимавших мельдоний, наблюдалась тахикардия (23,5 %), что также оценено нами как побочный эффект. Еще семь пациентов (13,7 %), принимавших данный препарат, также употребляли снотворные, что указывает на другое известное побочное действие мельдония [9]. Шестеро из 37 пациентов, принимавших пиритинол (16,2 %), по данным листов назначений, также вынуждены были использовать снотворные, что следует расценивать как побочный эффект, поскольку пиритинол также может вызвать нарушение сна. Еще 5 пациентов, принимавших пиритинол (13,5 %), имели сопутствующую желчнокаменную болезнь. Из-за способности препарата вызывать холестаза, в этих случаях использование его было нерациональным [3, 10].

Препараты гинкго билоба назначались 28 пациентам. Четыре из них (14,3 %) параллельно получали гепарин в инъекциях, а еще пятнадцать (53,6 %) — дезагреганты (аспирин, клопидогрел). Сочетание антикоагулянтов и дезагрегантов с препаратами гинкго билоба существенно повышало риск кровотечения. У двух больных (7,1 %) в общеклинических анализах крови наблюдалась тромбоцитопения, что также требовало отмены препаратов гинкго билоба [11].

Препараты ГАМК принимали 12 больных с ДЭП. По данным историй болезни, у двух пациентов из этого контингента (16,7 %) через 2—3 дня наблюдалось повышение артериального давления, хотя при поступлении в отделение оно было нормальным. Поскольку препараты имеют свойство вызывать лабильность артериального давления, то гипертензию следует считать побочным действием препарата. Комплексный препарат цитофлавин (в состав которого входит инозин) был назначен 10 пациентам, а еще у 8 больных использовался рибоксин (инозин). У четырех из них (22,2 %) определялся повышенный уровень мочевого кислоты в крови и употребление инозина (пуринового нуклеотида) им было противопоказано [3, 11].

Препарат АТФ был назначен 7 пациентам. Мониторинг уровня калия в крови у них не проводился, но у одного из них на ЭКГ отмечались изменения, характерные для гиперкалиемии. Учитывая свойство препарата АТФ повышать уровень калия в крови, его прием у данного пациента был определенно нерационален. Аскорбиновую кислоту (витамин С) принимали 52 больных. У восьми из них (15,4 %) отмечалось варикозное расширение вен нижних конечностей в отечной стадии, в большинстве случаев с сопутствующим хроническим тромбозом. Прием витамина С у таких больных не показан, поскольку он повышает свертываемость крови и может вызвать обострение тромбоза. Пять человек из этого же контингента (9,6 %) страдали сахарным диабетом. Поскольку известно, что витамин С угнетает активность β -клеток поджелудочной железы, это могло привести к уменьшению степени компенсации заболевания, параллельно уменьшая эффективность лечения ДЭП в целом. Помимо этого, у четырех пациентов (7,7 %) ранее отмечалось отхождение камней из мочевыводящих путей (т. е. была мочекаменная болезнь). Препараты витамина С, особенно в высокой дозировке, могли способствовать образованию камней. У трех пациентов (5,8 %) была катаракта. А поскольку аскорбиновая кислота снижает проницаемость капилляров, то может нарушать обмен жидкости в глазном яблоке, что в свою очередь способствует прогрессированию катаракты [12, 13].

Токоферол (витамин Е) принимал 21 больной. У трех из них (23,8 %) была выраженная сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), обострение которой могло быть вызвано именно приемом витамина Е. Эргокальциферол (витамин D) назначался 13 пациентам, причем 5 из них были старше 65 лет. В то же время известно, что лицам пожилого возраста витамин D не рекомендуется из-за увеличения отложения кальция в стенках артерий. Один пациент из этой подгруппы имел в анамнезе мочекаменную болезнь, и избыточное выведение кальция с мочой могло способствовать образованию камней. У двух (15,4 %) пациентов в анамнезе отмечалась язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, а это указывало на необходимость осторожного применения препарата. Следует отметить, что указанные заболевания встречались у пациентов пожилого возраста, причем в одном случае имелось сочетание мочекаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [11, 14].

Подытоживая, следует отметить, что в целом нерациональное применение нейропротекторов выявлено в 70 случаях из 334-х (21,0 %). А в 38 случаях (11,4 %) отмечено развитие обусловленных ими побочных эффектов. В подавляющем большинстве случаев, учитывая имеющуюся у пациента сопутствующую патологию, прием некоторых препаратов можно было предотвратить. Несомненно, что для повышения рациональности лекарственной терапии при использовании нейропротекторов необходим тщательный анализ планируемой и коррекция проводимой фармакотерапии. Все это обосновывает необходимость участия клинического провизора в лечебном процессе пациентов с ДЭП.

По результатам анализа историй болезней больных с ДЭП установлено 70 случаев (21,0 % всех назначений) нерационального применения нейропротекторов, что, в частности, обусловило 38 случаев (11,4 %) развития связанных с этим побочных эффектов.

29 пациентам (25,6 %) было назначено по четыре и более нейропротекторных препаратов, что, помимо значительного удорожания лечения, ведет к существенному увеличению риска побочных действий лекарств.

Для повышения рациональности терапии у больных дисциркуляторной энцефалопатией необходим тщательный анализ планируемой и проводимой фармакотерапии, что вызывает необходимость участия в лечебном процессе клинического провизора.

Список литературы

1. Табеева Г. Р. Дисциркуляторная энцефалопатия: основные мишени терапии // Фарматека. 2010. № 5. С. 18—24.
2. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика и возможности терапии // Там же. 2015. № 9. С. 88—95.
3. Мороз В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные подходы к лечению и профилактике // Провизор. 2008. № 9. С. 20—23.
4. Güngör L., Terzi M., Onar M. K. Does long term use of piracetam improve speech disturbances due to ischemic cerebrovascular diseases? // Brain Lang. 2011. № 1 (117). P. 23—27.
5. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на дисциркуляторну енцефалопатію // Медичний індекс. Терапія. 2008. № 1. С. 10—11.
6. Functional decline associated with polypharmacy and potentially inappropriate medications in community-dwelling older adults with dementia / D. T. Lau, N. D. Mercaldo, J. W. Shega [et al.] // Am J Alzheimer's Dis Other Demen. 2011. № 26 (8). P. 606—615.
7. Азимова Ю. Э. Подходы к лечению дисциркуляторной энцефалопатии: от полипрагмазии к рациональной комбинированной терапии // Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2010. № 5. С. 26—30.
8. Real-world analysis of concurrent diseases and medicine use among patients with insomnia / J. F. Cui, W. Yang, Y. M. Xie [et al.] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2014. № 18 (39). P. 3519—3526.
9. Место мельдония в метаболической цитопротекции / В. С. Задонченко, Г. Г. Шехян, А. А. Ялымов [и др.] // РМЖ. 2013. № 9. С. 448—453.
10. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review / N. Badalov, R. Baradaran, K. Iswara [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. № 6 (5). P. 648—661.
11. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Киев : Морион, 2015. 1408 с.
12. Harrison F. E., Bowman G. L., Polidori M. C. Ascorbic Acid and the Brain: Rationale for the Use against Cognitive Decline // Nutrients. 2014. № 4 (6). P. 1752—1781.
13. Antioxidant Capacity of Lenses with Age-Related Cataract (Electronic Resource) / B. Kisis, D. Miric, L. Zoric, A. [et al.] // Oxid Med Cell Longev. 2012. Article ID 467130. URL : <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/467130/>.
14. Sophie Pilon. Essential drugs. Practical guidelines intended for physicians, pharmacists, nurses and medical auxiliaries / ed. V. Grouzard. WHO: Médecins Sans Frontières, 2013. 376 p.

Надійшла до редакції 29.12.2016 р.

МОРОЗ Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета (НФаУ), г. Харьков, Украина; e-mail: vl_moroz@yahoo.com

ГРИНЦОВ Евгений Федорович, кандидат медицинских наук, доцент, директор Клинико-диагностического центра НФаУ, г. Харьков, Украина; e-mail: e.grintsov@mail.ru

ГОЛЯНИЩЕВ Максим Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков, Украина; e-mail: golyanischev@yandex.ru

MOROZ Volodymyr, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vl_moroz@yahoo.com

GRINTSOV Yevhen, MD, PhD, Associate Professor, Head of Clinical Diagnostic Center of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: e.grintsov@mail.ru

GOLIANISHCHEV Maxym, MD, PhD, Assistant of anesthesiology and intensive therapy Department of the Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: golyanischev@yandex.ru