Применение вазобрала у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения

Д.м.н., проф. П.Р. КАМЧАТНОВ

The use of vasobral in patients with chronic cerebrovascular disorders

P.R. KAMCHATNOV

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Ключевые слова: *хроническая ишемия головного мозга, вазобрал, дигидроэгокриптин.*

Key words: *chronic cerebral ischemia, vasobral, dihydroergocriptine.*

Хронические расстройства мозгового кровообращения — серьезная проблема неврологии. Большое число больных, тенденция патологического процесса к неуклонному прогрессированию, разнообразие клинических проявлений, зачастую затрудняющее правильную своевременную постановку диагноза, обусловливают большой интерес к данной проблеме [3]. Значительные сложности вызывает выбор адекватной терапевтической тактики, с одной стороны, позволяющей снизить риск развития эпизодов острой церебральной ишемии, в первую очередь ишемического инсульта и, с другой, замедлить прогрессирование хронического сосудистого поражения головного мозга и улучшить качество жизни пациентов, в частности, устранив симптомы, снижающие его.

На сегодняшний день оптимальной тактикой предупреждения ишемического инсульта является устранение влияния потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска — контроль уровня артериального давления и гликемии, назначение антитромбоцитарных препаратов, достижение приверженности к сбалансированному питанию и адекватному уровню физических нагрузок. Однако даже снижение влияния факторов риска развития инсульта не всегда способно предотвратить формирование хронического ишемического поражения головного мозга, что требует поиска иных терапевтических подходов к ведению данного контингента пациентов.

В этой связи перспективным направлением является назначение препаратов, обладающих комплексным положительным воздействием на состояние церебральной макро- и микроциркуляции и обладающих способностью уменьшать выраженность основных проявлений заболевания, затрудняющих адаптацию больного в повседневной жизни. К таким препаратам относится вазобрал, в состав которого входят производное спорыньи ржи дигидроэргокриптина мезилат (4 мг в 1 таблетке и 1 мг в 1 мл) и кофеин. Дигидроэргокриптин — блокатор альфа-1 и -2-адренорецепторов, он обладает свойствами миотропного вазодилататора, способного обеспечивать расширение церебральных артерий, не приводя к значимым изменениям системной гемодинамики. Кроме того, дигидроэргокриптин оказывает положительное воздействие на состояние микроциркуляции за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и повышения деформируемости эритроцитов. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что дигидроэргокриптин, как и ряд других агонистов дофаминовых рецепторов, обладает существенным нейропротективным действием, связанным, в частности, с ограничением повреждающего влияния избыточного количества стимулирующих нейротрансмиттеров [8]. Небольшая доза кофеина, входящего в состав вазобрала (40 мг в 1 таблетке или 10 мг в 1 мл раствора), не оказывая существенного вазопрессорного или психостимулирующего эффекта, обеспечивает повышение биодоступности дигидроэргокриптина за счет улучшения его всасываемости в кишечнике.

Вазобрал хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов с различными формами хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе при вертебрально-базилярной недостаточности [2, 4]. Показана эффективность препарата при назначении его пациентам с кохлеарными и вестибулярными нарушениями сосудистого генеза [1]. Рассматривается возможность применения вазобрала в составе комплексной терапии у пациентов с легким и умеренным когнитивным снижением сосудистого генеза, а также с постинсультной деменцией [5, 6]. В ходе открытого многоцентрового клинического исследования продемонстрирована эффективность вазобрала в качестве средства предупреждения приступов мигрени [7]. Учитывая, что дигидроэргокриптин обладает фармакологическими свойствами агониста дофаминергиче-

© П.Р. Камчатов, 2011

e-mail: pavkam7@gmail.com

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:10:70

ских рецепторов, рассматривается возможность его применения у пациентов с болезнью Паркинсона [9].

Наличие целого спектра положительных свойств обеспечивает возможность использования вазобрала в клинической практике для лечения пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Важной проблемой является выбор оптимальных доз препарата с учетом его эффективности и переносимости; при этом практически не изучен вопрос о предпочтительном выборе его лекарственной формы (раствор для перорального введения, таблетированная форма).

Цель настоящего исследования — изучение эффективности и переносимости различных режимов применения вазобрала у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения (ПРИВАТ)[1].

Материал и методы

Всего в исследование первоначально были включены 1389 пациентов; по разным причинам (не связанным с переносимостью препарата) в последующем из исследования выбыли 48 больных, в связи с чем последующему анализу подвергнуты результаты наблюдения за 1341 больным; среди них 557 мужчин и 784 женщины в возрасте от 38 до 72 лет (средний — 59,3±12,6 года).

Наблюдение за обследованным контингентом больных осуществлялось 185 врачами, работающими в 179 лечебно-профилактических учреждениях практического здравоохранения в 48 населенных пунктах РФ. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом компании «Chiesi».

Проведенное исследование имело дизайн открытого сравнительного многоцентрового. Критериями включения явились: возраст от 35 до 75 лет; наличие хронического сосудистого поражения головного мозга, верифицированного инструментально-лабораторными исследованиями; готовность пациента принимать участие в исследовании (подписанное информированное согласие). Критериями исключения больных из исследования были: острое нарушение мозгового кровообращения или его последствия со стойким очаговым неврологическим дефицитом; острые травматические или воспалительные заболевания головного мозга; новообразования головного мозга; соматические заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность); выраженные психические изменения и/или когнитивное снижение, исключающие возможность вербального контакта с пациентом; отсутствие готовности больного принимать участие в исследовании.

Клинически наблюдавшиеся больные характеризовались наличием проявлений хронического ишемического поражения головного мозга в рамках хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии — ДЭ I—II стадии), вертебрально-базилярной недостаточности, признаков сочетанного поражения каротидной и вертебрально-базилярной систем.

Оценка состояния больных в процессе лечения проводилась в соответствии с оригинальным опросником, разработанным для настоящего исследования, включавшем сведения о демографических характеристиках пациента, основных клинических проявлениях заболевания, характере сопутствующей терапии, динамике состояния в процессе лечения. Исходя из поставленных задач и сведений об эффективности препарата вазобрал, контрольный срок наблюдения составил 4 нед. Обследование, включавшее полуколичественную оценку состояния пациентов (субъективную и объективную) и выраженность жалоб и неврологического дефицита, проводилось до начала терапии, через 2 нед лечения и после его окончания. Оценка результатов терапии осуществлялась по 5-балльной шкале, в соответствии с которой за 1 балл принималось отсутствие эффекта от лечения или ухудшение состояния, а за 5 баллов — выраженный положительный эффект. Подробно оценивались нежелательные побочные эффекты, возникающие в процессе лечения, необходимость дополнительного приема лекарственных препаратов для их купирования, а также изучалась возможность одновременного приема вазобрала с другими лекарственными препаратами.

Все наблюдавшиеся пациенты были распределены в 4 группы (табл. 1): 1-ю группу составили 338 больных, лечившихся вазобралом в виде раствора по 2 мл (2 мг дигидроэргокриптина) 2 раза в сутки, 2-ю группу — 319 больных, получавших препарат в дозе 4 мл (4 мг дигидроэргокриптина) 2 раза в сутки, 3-ю группу — 319 больных, получавших вазобрал по $^1/_2$ таблетки (2 мг дигидроэргокриптина) 2 раза в сутки, и 4-ю — 365 больных, у которых доза вазобрала составляла 1 таблетку (4 мг дигидроэргокриптина) 2 раза в сутки. Группы существенно не различались по возрастному и гендерному составу пациентов, выраженности неврологического дефицита, характеру фоновой патологии, основным причинам развития цереброваскулярной патологии. Ведущей причиной заболевания явилась артериальная гипертензия в сочетании с атеросклеротическим поражением экстра- и интракраниальных артерий.

Полученные результаты были обработаны методами вариационной статистики с использованием стандартного программного пакета SPSS 13.0, за достоверные принимались различия при $p<0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования оказалось, что у подавляющего большинства наблюдавшихся больных (1183 пациента; 82,1%) в результате проведенного лечения имело место существенное улучшение состояния. По мнению самих больных, наиболее часто имели место снижение выраженности цефалгического синдрома, выраженности и частоты приступов системного и/или несистемного головокружения, улучшение памяти и способности к концентрации внимания, повышение умственной работоспособности, уменьшение выраженности атактических нарушений.

При анализе полученных результатов оказалось, что эффективность применения вазобрала в определенной степени зависела от назначаемых доз препарата и его лекарственной формы. Как по субъективной, так и объективной оценке состояния пациентов на 2-й нед лечения оказалось, что достоверные отличия между группами отсутствовали, хотя более выраженная положительная динамика имела место в 1-й и 2-й группах, пациенты в которых получали препарат в виде раствора для перорального применения. Указанная тенденция позволяет предполагать, что эффект от назначения раствора вазобрала наступает быстрее. Также отмечено, что более выраженная динамика имела место при назначении более высоких доз препарата (по 8 мг дигидроэргокриптина в сутки в виде таблеток или раствора), хотя на указанный период отличия не носили достоверного характера (табл. 2).

Существенно более выраженная динамика регистрировалась при обследовании на 4-й нед лечения. Наиболее выраженным эффект оказался у больных 2-й и 4-й групп, подавляющее большинство которых отмечали практически полное устранение имеющихся жалоб. Как по субъективной, так и по объективной оценке, эффект носил дозозависимый характер — так, эффект от лечения во 2-й группе на 12,8% превосходил таковой в 1-й группе ($p<0,05$), а в 4-й группе — на 14,5% превосходил таковой в 3-й группе ($p<0,05$). Как по мнению пациентов, так и наблюдавших их врачей, наиболее ранними следствиями лечения

[1]Происхождение названия ПРИВАТ см. ниже.

Таблица 1. **Основные клинико-демографические характеристики обследованных больных**

Показатель	1-я группа (*n*=338)		2-я группа (*n*=319)		3-я группа (*n*=319)		4-я группа (*n*=365)	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Средний возраст, годы	55,7±12,8		58,4±10,4		51,3±9,5		59,0±8,9	
Мужчины/женщины	154/184		132/187		135/184		136/230	
Артериальная гипертензия	131	38,8	101	31,7	133	41,7	124	34,0
Сахарный диабет 2-го типа	15	4,4	16	5,0	13	4,1	18	4,9
Ишемическая болезнь сердца	43	12,7	45	14,1	38	11,9	46	12,6

Таблица 2. **Результаты субъективной оценки эффективности проведенного лечения**

Неделя лечения	1-я группа (*n*=338)	2-я группа (*n*=319)	3-я группа (*n*=319)	4-я группа (*n*=365)
2-я (оценка врача)	3,4±0,4	3,7±0,5	3,1±0,4	3,2±0,4
2-я (оценка пациента)	3,8±0,3	4,1±0,6	3,6±0,3	3,8±0,5
4-я (оценка врача)	4,4±0,4*	4,9±0,4*#	4,3±0,2*	4,8±0,2*#
4-я (оценка пациента)	4,2±0,4*	4,9±0,4*#	4,6±0,5*	4,8±0,4*#

Примечание. * — отличия достоверны при сравнении с результатами исследования на 2-е сутки ($p<0,05$); # — межгрупповые отличия достоверны (1-я группа от 2-й; 3-я группа от 4-й); $p<0,05$.

явились улучшение способности к концентрации внимания (у 67,5%), запоминанию (у 56,2%), значительное урежение частоты приступов головокружения и уменьшение его интенсивности (у 49,2%). Практически одинаковое число пациентов во всех 4 группах не отмечали положительного эффекта от лечения (по 2—4 больных). Примечательно, что результаты субъективной и объективной оценки состояния пациентов существенным образом не отличались в различные сроки наблюдения за больными.

Проводимое лечение характеризовалось хорошей переносимостью. Только 13 (0,9%) пациентов на протяжении первых дней приема вазобрала отмечали ощущение общей слабости и сонливости. Указанные жалобы регрессировали самостоятельно, не потребовали изменения режима терапии или дополнительного приема лекарственных препаратов и не явились основанием для прекращения лечения. При проведении лечения вазобралом в указанных дозах отсутствовали существенные колебания системного артериального давления и частоты сердечных сокращений.

При анализе возможного взаимодействия вазобрала с другими препаратами, которые употребляли наблюдавшиеся пациенты (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, сахароснижающие, седативные средства, гипнотики), оказалось, что не было зарегистрировано ни одного случая лекарственных взаимодействий.

Заключение

Результаты проведенного исследования ПРИВАТ свидетельствуют о том, что вазобрал является эффективным препаратом для лечения пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в частности, с хронической ишемией головного мозга (ДЭ I и II стадий) и вертебрально-базилярной недостаточностью. Применение препарата в виде раствора оказывает более быстрый положительный эффект, большей эффективностью обладает применение вазобрала в более высоких суточных дозах (по 4 мл 2 раза в день или по 1 таблетке 2 раза в день — 8 мг в сутки). Препарат характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием значимых побочных эффектов (кратковременные нежелательные эффекты не носили дозозависимого характера), возможностью одновременного применения наряду с другими лекарственными средствами. Полученные результаты позволяют считать целесообразным применение вазобрала в комплексной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верещагин Н.В., Суслина З.А., Тимербаева С.Л., Алексеева Н.С.* Эффективность вазобрала в лечении кохлеовестибулярных расстройств сосудистого генеза. Журн клинической фармакологии и терапии 1997; 3: 92—104.
2. *Гудкова В.В., Стаховская Л.В.* Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Справочник практического врача 2004; 3: 5: 35—39.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М 2001; 326.
4. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А.* Терапия ишемического инсульта. Consilium Medicum 2003; 5: 5: 2—8.
5. *Дамулин И.В.* Постинсультная деменция. Справочник практического врача 2002; 2: 5: 38—42.
6. *Дамулин И.В.* Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические аспекты. Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия 2006; 14: 9: 658—665.
7. *Табеева Г.Р., Азимова Ю.Е.* Профилактическое лечение мигрени вазобралом: многоцентровое исследование. Журн неврол и психиат 2010; 110 (11 ч. 2): 26—30.
8. *Micale V., Incognito T., Ignoto A. et al.* Dopaminergic drugs may counteract behavioral and biochemical changes induced by models of brain injury. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16: 3:195—203.
9. *Nyholm D.* Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease : an update. Clin Pharmacokinet 2006; 45: 2: 109—136.