

УДК 616.831-002:615.21

Эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий

Л.А. Дзяк, В.А. Голик*Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности, Днепропетровск
Днепропетровская государственная медицинская академия*

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных в современном мире. Одним из последствий, существенно ограничивающих жизнедеятельность и оказывающих негативное влияние на качество жизни пациентов, являются когнитивные и мнестические расстройства. В настоящее время в комплексной терапии данных синдромов используются препараты, оказывающие ноотропное действие. К данной группе относится препарат Тиоцетам производства АО «Галичфарм», сочетающий в себе ноотропные, противоишемические, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства. Представлены материалы открытого сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Тиоцетам у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями II стадии вследствие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга. Результаты клинических испытаний позволяют сделать вывод, что изученный препарат позитивно статистически значимо влияет на показатели когнитивных и мнестических функций, биоэлектрической активности головного мозга. Исследуемый препарат хорошо переносится, и во время проведения исследований не зарегистрировано побочных явлений, связанных с его приемом.

Ключевые слова:

дисциркуляторная энцефалопатия, тиоцетам, ноотропные препараты.

Острая и хроническая цереброваскулярная патология является важнейшей медицинской и социальной проблемой. По данным эпидемиологических исследований, дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ) составляют до 67% в структуре цереброваскулярных заболеваний. Из них 15–20% обусловлены кардиогенной патологией, 47–55% – атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) [1].

Термином «дисциркуляторная энцефалопатия» обозначается цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях головного мозга. Диагноз ДЭ устанавливают при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очагов неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта [2, 3].

Атеросклеротическая энцефалопатия возникает вследствие ишемической гипоксии, развивающейся при недостаточности кровоснабжения мозга в результате нарушения проходимости артерий. Это приводит к ишемической атрофии нервных клеток со вторичной реакцией глии, распадом миелиновой оболочки и осевого цилиндра. Для атеросклеротической ангиоэнцефалопатии характерны сочетание очагов неполного некроза с малыми поверхностными (гранулярная атрофия коры) и глубинными инфарктами, а часто – и с более крупными корково-подкорковыми инфарктами [4, 5].

Фармакологический эффект Тиоцетама обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама. Препарат проявляет противоишемические, антиоксидантные, мембраностимулирующие и ноотропные свойства, положительно влияет на метаболические процессы в ЦНС, стимулируя обмен макроэргических соединений. Тиоцетам способен ускорять окисление глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализовывать биоэнергетические процессы, повышать фонд АТФ, стабилизировать метаболизм в тканях мозга. Препарат нормализует соотношение АТФ и АДФ, повышает активность фосфолипазы А, стимулирует пластические и биоэнергетические процессы в нервной ткани, ускоряет контакты между нейронами и обмен нейромедиаторов, усиливает синтез дофамина, повышает уровень норадреналина в головном мозге. Повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, оптимизирует потребление кислорода и глюкозы при недостатке кровоснабжения и острой церебральной ишемии, снижает выраженность вестибулярных расстройств, не оказывает сосудосужающее действие. Тиоцетам улучшает ассоциативные процессы, интегративную деятельность мозга, стимулирует процессы мышления и памяти, улучшает способность к концентрации и обучению.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости препарата Тиоцетам производства АО «Галичфарм» в лечении больных с ДЭ II стадии на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

Задача исследования – сравнительная динамическая нейропсихологическая и электрофизиологическая оценка состояния больных с данной патологией при лечении препаратом Тиоцетам.

Материалы и методы исследования

Данное клиническое исследование выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины, в соответствии с Законом Украины «О лекарствах» и этическими принципами Хельсинской Декларации на базах неврологической клиники Украинского государственного НИИ медико-социальных проблем инвалидности и невролого-нейрохирургической клиники Днепропетровской государственной медицинской академии.

В исследование были включены 125 больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении. Все пациенты, являвшиеся потенциальными участниками испытания, были проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом и референтном препаратах, а также о возможном риске, связанном с приемом препаратов. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения больных в клиническое испытание: возраст 18–65 лет, диагностированная ДЭ II стадии на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, верифицированного данными церебральной ангиографии.

Критерии исключения больных: повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата, период беременности и кормления грудью, психические расстройства, психомоторное возбуждение, лечение препаратами, влияющими на мозговое кровообращение и мозговой метаболизм, в течение 2 мес, предшествующих включению пациента в исследование, АГ с АД выше 165/100 мм рт. ст., клинически значимые отклонения показателей лабораторных исследований, сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, способные повлиять на результаты исследования.

Больные были рандомизированы на две клинические группы. Пациентам 1-й (основной – 75 человек) группы назначали Тиоцетам по 2 таблетки 3 раза в сутки; 2-й (50 пациентов) – Пирацетам (Украина) в дозе 0,4 г по 1 таблетке 3 раза в сутки. Исследуемые препараты назначали в виде монотерапии. Длительность их применения для каждого больного составила 21 день.

В ходе исследования у каждого пациента по специально разработанной методике оценивали неврологический статус и проводили двукратное (0-й и 21-й день) обследование, включавшее электроэнцефалографию (ЭЭГ) и исследование когнитивных и мнестических функций. Для характеристики состояния биоэлектрической активности головного мозга производили двукратное ЭЭГ-исследование (компьютерные электроэнцефалографы с топографическим картированием биопотенциалов «NeuroLab 2000» и «DX-Expert™», Харьков, Украина). Использовали шкалу балльной оценки основных компонентов кривой, основанную на классических семиологических показателях. Оценивали: доминирующий ритм (1 балл – α , 2 балла – β , 3 балла – Δ , 4 балла – θ); форму волн (1 балл – синусоидальная, 2 балла – дезорганизованная); вольтаж доминирующего ритма (1 балл – 10–40 мкВ, 2 балла – 41–100 мкВ, 3 балла – 100–200 мкВ, 4 балла – более 200 мкВ); индекс быстрая волна – медленная волна (1 балл – менее 15%, 2 балла – 16–30%, 3 балла – 31–60%, 4 балла – более 60%); межполушарную асимметрию (1 балл – нет, 2 балла – α -диапазон, 3 балла – β -диапазон); наличие пароксизмальной активности (1 балл – нет, 2 балла – есть); ирритативной

активності (1 балл – нет, 2 балла – есть); стволової дисфункції (1 балл – нет, 2 балла – верхнестволова, 3 балла – нижнестволова).

Исследование когнитивных и мнестических функций включало градационную оценку оперативной (Леонтьев А.Н., 1972), зрительной (Кроткова О.А., 1986), слуховой, вербальной (Рубинштейн С.Я., 1970; Лурия А.Р., 1976), моторной (Лурия А.Р., 1969), эмоциональной (Леонтьев А.Н., 1972) памяти с помощью набора проб. Тестовая шкала модифицирована Л.Ф. Шестопаловой (2002) с – отсутствие нарушений, 3 балла – тяжелые нарушения функций).

Также проводили мониторинг соматических и лабораторных показателей исследований для оценки общего влияния препарата на организм пациента (в начале и в конце исследования).

Эффективность препарата оценивали по следующим критериям: динамика данных когнитивных функций и памяти, динамика данных ЭЭГ-исследования (соответственно 3 балла при статистически достоверной позитивной динамике двух показателей, 2 балла – одного, 1 балл – отсутствие статистически значимых изменений).

Оценивали переносимость исследуемого препарата с учетом частоты возникновения побочных явлений и их влияния на прием препарата (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента и непараметрического метода χ^2 . Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где σ – стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-ю группу включены 38 женщин и 37 мужчин в возрасте от 38 до 65 лет (средний возраст $51,3 \pm 11,1$ и $49,8 \pm 13,6$ года соответственно), во 2-ю – 27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 33 до 60 лет ($49,0 \pm 9,4$ и $50,7 \pm 8,6$ года соответственно). Обе группы были репрезентативны по половому и возрастному признакам.

К атеросклеротическим поражениям в исследуемых группах относились: атеросклеротическое стенозирование магистральных артерий головы (внутренних сонных и позвоночных артерий до 75%, более 75%) и окклюзии внутренних сонных артерий (соответственно в 1-й группе – 48, 32 и 20%, во 2-й – 44, 38 и 18%).

У 18 больных 1-й группы и у 9 – 2-й диагностировали мультифокальное атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы. Выявлено сочетанное поражение обоих каротидных бассейнов (соответственно 9 и 8 пациентов), каротидного и вертебрального бассейнов (соответственно 7 и 1 пациент), у 2 больных 1-й группы – сочетание окклюзии правой внутренней сонной артерии и стеноза (соответственно 80 и 75%) левой внутренней сонной артерии.

У всех пациентов диагноз ДЭ II стадии был подтвержден клинически данными неврологического статуса и параклинически – результатами рентгеновской компьютерной томографии головного мозга.

Сопутствующая компенсированная соматическая патология, представленная патологией пищеварительного тракта (холецистопанкреатит, колит), мочекаменной болезнью, фиброматозом тела матки и дискогенным радикулоневритом, выявлена у 15 больных 1-й группы и у 7 – 2-й.

Оценка полученных данных показала, что исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Коэффициент «приверженности лечению» составил 1,0.

Динамическая оценка соматических показателей в обеих группах не выявила отклонений от базисных показателей за весь период наблюдения.

Анализ показателей, характеризующих биоэлектрическую активность головного мозга по данным ЭЭГ, представлен в табл. 2.

Использование исследуемого и референтного препаратов оказало влияние на биоэлектрическую активность мозга пациентов по истечении приема препаратов в течение 21 дня.

Так, для 1-й группы отмечено статистически значимое влияние Тиоцетама на следующие характеристики: доминирующий ритм (уменьшение представленности медленноволновой патологической активности на 41%), форма волн (уменьшение фактов регистрации дезорганизованной формы волн на 31%), индекс «медленная волна – быстрая волна» (уменьшение доли медленноволновой активности в спектре на 21%), стволовая дисфункция (увеличение случаев отсутствия признака – 32%) ($p < 0,05$). Отмечены недостоверные изменения показателей: вольтаж доминирующего ритма (повышение амплитуды доминирующего ритма), пароксизмальная актив-

Таблица 1

Критерии переносимости исследуемого препарата

Переносимость	Побочные явления	Балл
Хорошая	Не отмечены	3
Удовлетворительная	Наблюдаются незначительные побочные явления, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата	2
Неудовлетворительная	Выявлено нежелательное побочное явление, оказывающее значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующее отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий	1

Таблиця 2

Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга у исследованных больных

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	0-й день	21-й день	0-й день	21-й день
Доминирующий ритм	3,6±0,2	2,1±0,1*	3,8±0,4	3,4±0,3
Форма волн	1,6±0,1	1,1±0,2*	1,7±0,4	1,4±0,2
Вольтаж доминирующего ритма	2,4±0,3	3,1±0,1	2,5±0,1	2,7±0,3
Индекс быстрая волна – медленная волна	3,8±0,4	2,0±0,2*	3,4±0,5	3,0±0,2
Межполушарная асимметрия	2,2±0,5	2,4±0,3	2,7±0,3	2,6±0,3
Пароксизмальная активность	1,5±0,2	1,8±0,1	1,8±0,2	1,8±0,2
Ирритативная активность	1,7±0,2	1,7±0,3	1,6±0,3	1,5±0,2
Стволовая дисфункция	2,8±0,2	1,7±0,3*	2,5±0,4	1,9±0,1*

Примечание: * $p<0,05$.

ность (увеличение количества случаев регистрации вспышек в α - и θ -диапазонах). Отмечено отсутствие влияния препарата на показатели межполушарной асимметрии и ирритативной активности.

Оценка динамики биоэлектрической активности у пациентов 2-й группы показала статистически значимое влияние приема препарата контроля на показатель стволовой дисфункции (увеличение количества случаев отсутствия регистрации признака – 24%; $p<0,05$). Нормализующее влияние на доминирующий ритм, форму волн, индекс «быстрая волна – медленная волна» было статистически незначимым. Следует отметить, что в рассматриваемой группе влияние приема препарата на показатели вольтажа доминирующего ритма и пароксизмальной активности было минимальным и недостоверным.

Таким образом, сравнительная оценка влияния препаратов в клинических группах продемонстрировала большее позитивное влияние на исследуемые показатели Тиоцетама (1-я группа). В то же время отмечена недостоверная тенденция к повышению показателей пароксизмальной активности (негативная тенденция), которая также наблюдалась во 2-й группе.

Данные динамического исследования показателей когнитивных функций представлены в табл. 3.

Анализ полученных данных показал следующие особенности.

Так, в 1-й группе отмечено статистически значимое положительное влияние Тиоцетама на все исследованные функции: повышение показателя «количество строк» на 27% ($p<0,05$), уменьшение доли ошибок на 32% ($p<0,01$), ускорение выполнения пробы Шульте на 32% ($p<0,01$). Во 2-й группе зарегистрировано статистически значимое положительное влияние приема контрольного препарата на показатель «количество строк» теста Бурдона на 22% ($p<0,05$). Количество ошибок этого теста и скорость выполнения теста Шульте также претерпевали позитивные изменения, но они были статистически недостоверными.

Анализ показателей функции памяти в обеих клинических группах (табл. 4) свидетельствует о позитивном влиянии исследуемого препарата на основные виды памяти, причем статистически значимым является влияние на моторную и оперативную память, в то же время изменения зрительной и вербальной памяти, будучи позитивными в количественном отношении, не имели статистической значимости.

Количественные характеристики позитивных статистически значимых влияний Тиоцетама для 1-й группы:

Таблиця 3

Динамика показателей исследования когнитивных функций

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	0-й день	21-й день	0-й день	21-й день
Проба Бурдона				
Количество строк	21,4±0,11	27,2±0,12*	20,1±0,15	24,5±0,10*
% ошибок	2,8±0,10	1,9±0,08**	2,9±0,11	2,4±0,07
Проба Шульте (с)	53,4±1,46	36,2±1,11**	55,2±1,16	48,7±1,13

Примечания: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблиця 4

Динамика показателей исследования функции памяти

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	0-й день	21-й день	0-й день	21-й день
Моторная память	2,3±0,4 43	1,3±0,1**	2,7±0,5 22	2,1±0,2*
Вербальная память	2,6±0,2	2,1±0,7	2,5±0,4	2,3±0,5
Зрительная память	1,9±0,3	1,3±0,1	1,7±0,4	1,6±0,6
Оперативная, эмоциональная, опосредованная память	1,2±0,4 41	0,7±0,2*	1,4±0,3 28	1,0±0,3*

Примечания: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

улучшение показателей моторной памяти на 43% ($p<0,01$), оперативный, эмоциональный, опосредованный – на 41% ($p<0,05$), для 2-й группы – соответственно 22 и 28% ($p<0,05$).

Регистрация субъективной симптоматики на фоне назначения исследуемого препарата не выявила существенных отрицательных изменений.

Отмечено отсутствие изменений показателей лабораторных исследований в обеих клинических группах на протяжении времени приема исследуемого препарата.

В данном исследовании в обеих клинических группах не зарегистрировано фактов развития побочных явлений во время использования препарата (повышенная возбудимость, раздражительность, беспокойство, расстройства сна, повышенная утомляемость, сонливость, аллергические реакции, нарушение функции пищеварительного тракта, головокружение, тремор) либо аллергических реакций у пациентов. Оценка переносимости по использованной балльной шкале – 3 балла (хорошая переносимость).

На основании результатов клинических испытаний была проведена суммарная оценка эффективности использования Тиоцетама.

Отмечено позитивное влияние препарата на показатели биоэлектрической активности головного мозга у больных с ДЭ II стадии на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы: доминирующий ритм, форма волн, индекс «медленная волна – быстрая волна», стволовая дисфункция, когнитивных функций и памяти (моторной, вербальной, зрительной, оперативной, эмоциональной, опосредованной). Статистически значимым оно является для моторной и оперативной (эмоциональной, опосредованной) памяти. Зарегистрировано преобладание позитивного влияния препарата исследования в сравнении с референтным препаратом.

Таким образом, с учетом вышеизложенных фактов получен суммарный балл эффективности препарата среди

участвовавших в исследовании больных: для 1-й группы (Тиоцетам) – 2,56, для 2-й (Пирацетам) – 2,12.

По суммарным показателям эффективности Тиоцетам (АО «Галичфарм») является лекарственным препаратом, способствующим нормализации показателей когнитивных, мнестических функций, биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с ДЭ II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

Выводы

1. Лекарственный препарат Тиоцетам (АО «Галичфарм») способствует нормализации показателей когнитивных, мнестических функций, биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с ДЭ II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

2. Тиоцетам хорошо переносится больными.

3. Рекомендовано использование препарата Тиоцетам в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в лечении больных с ДЭ II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

Список литературы

1. Davis P.H., Hachinski V. Epidemiology of cerebrovascular disease // Neuroepidemiology: A Tribute to Bruce Schoenberg. – CRC Press. Inc., 1991. – P. 258–316.
2. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісн. психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 2 (31). – С. 12–17.
3. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 1. – С. 45–48.
4. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Рос. мед. журн. – 1999. – № 5. – С. 41–43.
5. Волошина Н.П. Дементирующие процессы головного мозга. – Х.: Основа, 1997. – 181 с.

Ефективність Тіоцетама при лікуванні дисциркуляторних енцефалопатій внаслідок атеросклеротичного пошкодження церебральних артерій

Л.А. Дзяк, В.А. Голик

РЕЗЮМЕ. Цереброваскулярна патологія є однією із найпоширеніших в сучасному світі. В даний час в комплексній терапії когнітивних та мнестичних розладів використовуються препарати, що мають ноотропну дію. До даної групи відноситься препарат Тіоцетам виробництва АТ «Галичфарм», який поєднує в собі ноотропні, протиішемічні, антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості. Представлені матеріали відкритого порівняльного дослідження по вивченню ефективності та переносимості препарату Тіоцетам у хворих з дисциркуляторними енцефалопатіями II стадії внаслідок атеросклеротичного пошкодження судин головного мозку. Результати клінічних досліджень дозволяють зробити висновки, що вивчений препарат позитивно статистично значимо впливає на показники когнітивних та мнестичних функцій, біоелектричної активності головного мозку.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, тіоцетам, ноотропні препарати.

Tiocetam effectiveness in patients with second stage chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerotic neck arteries' stenoses

V.A. Golyk, L.A. Dzyak

SUMMARY. Cerebrovascular pathology's incidence is one of the highest in present world. One of the sequences influencing on disability and decreasing quality of life in such patients is cognitive and memory decline. Current treatment of the syndrome use nootropics. The one of them is Tiocetam made by «Galichfarm». The medicine activity involves nootropic, antiischaemic, antioxidative and membrane-stabilization abilities. We propose results of open label comparative trial «Evaluation of effectiveness and tolerability of Tiocetam in patients with second stage chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerotic neck arteries' stenoses». Clinical trial results that the medicine have significant positive influence on cognition and memory functions, bioelectrical brain activity according EEG data.

Key words: chronic cerebrovascular insufficiency, Tiocetam, nootropics.

Адрес для переписки:

Л.А. Дзяк

490227, г. Днепропетровск, пер. Советский, 1-а
Украинский государственный НИИ
медико-социальных проблем инвалидности

НОВИНИ

Ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск повторного инфаркта.

Прием ингибиторов ЦОГ-2 повышает вероятность развития повторного инфаркта миокарда. Канадские ученые во главе с д-ром James Brophy (Royal Victoria Hospital, Монреаль, Квебек) решили уточнить, как прием нестероидных противовоспалительных средств, и ЦОГ-2, в частности, влияет на риск инфаркта миокарда (ИМ) у пожилых, и как это влияние модифицируется наличием ранее перенесенного ИМ в анамнезе.

С этой целью авторы проанализировали данные 122 097 пожилых лиц с ИМ в анамнезе или без него, которым НПВС назначались в период с 1 января 1999 г. по 30 июня 2002 г. Принимающие НПВС пациенты сравнивались с лицами, никогда не принимавшими эти препараты. Оказалось, что риск ИМ повышался у всех участников, принимавших рофекоксиб, достоверно среди лиц без ИМ в анамнезе (отношение частот, rate ratio (RR) 1.59) и недостоверно у уже перенесших ИМ

(RR 1.23). Напротив, прием целекоксиба ассоциировался с повышением риска ИМ только у участников с ранее перенесенным ИМ (RR 1.40). «Необходимо крупное рандомизированное клиническое испытание, чтобы полностью оценить сердечно-сосудистый риск при приеме целекоксиба и других НПВС в данной популяции высокого риска», подчеркивают канадские исследователи.

Heart 2007;93:189-94.