Т. С. Бондаренко, Е. В.Роман

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Научные руководители: канд. мед. наук, доц. И. Н. Кожанова, канд. мед. наук, доц. Ю.Н. Рушкевич

Кафедра клинической фармакологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
РНПЦ неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск

Резюме. *В статье представлены данные медицинской документации пациентов с различными формами установленного диагноза БАС, проходящих амбулаторное лечение. Целью исследования является изучение фармакотерапии бокового амиотрофического склероза в исследуемой группе пациентов.*

Ключевые слова: *боковой амиотрофический склероз, фармакоэпидемиология, симптоматическое лечение.*

Resume. *The article presents the data of medical documentation of patients with various forms of established diagnosis of ALS, undergoing outpatient treatment. The aim of the research is to study the pharmacotherapy of amyotrophic lateral sclerosis in the study group of patients.*

Ключевые слова: *amyotrophic lateral sclerosis, pharmacoepidemiology, symptomatic treatment.*

Актуальность. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – наиболее часто встречающаяся форма болезни мотонейрона с избирательным поражением периферических мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер мозгового ствола, центральных мотонейронов, а также кортикоспинальных трактов. Заболевание проявляется неуклонно нарастающими парезами, мышечными атрофиями, фасцикуляциями и пирамидным синдромом [1].

Болезнь поражает лиц трудоспособного и зрелого возраста, приводя в конечном итоге к гибели пациентов и чаще всего от дыхательной недостаточности.

Репозиторий БГМУ

Известно, что около 80% мотонейронов погибает до развития симптоматики, что значительно затрудняет поиск эффективных лечебных технологий, так как оставшимся 20% клеток сложно компенсировать весомый недостаток мотонейронов. Между тем научные исследования направлены не только на поиск новых лекарственных средств, но и на разработку новых способов их доставки непосредственно к мотонейронам с помощью вирусных носителей, РНК- вмешательств, мишенью которых является вытеснение мутантного гена из молекулы ДНК, а также применение стволовых нейрональных клеток [2].

Отсутствие эффективного лечения, неуклонное прогрессирование заболевания с резким ухудшением и сокращением жизни пациентов с БАС предполагает большие затраты при назначении лекарственных средств, а также предметов ухода на поддержание качества жизни данной категории пациентов [3].

Цель: определить фармакоэпидемиологические характеристики лечения пациентов с БАС для дальнейшего совершенствования схем фармакотерапии.

Задачи:

1. Изучить продолжительности жизни пациентов с установленным диагнозом БАС, длительность болезни.
2. Исследовать потребляемые ресурсы (группы фармакологических препаратов, ИВЛ, средства ухода) у данной группы пациентов.
3. Оценка рациональности схем фармакотерапии при наличие диагноза БАС.

Материалы и методы. Исследование проведено методом сплошного активного ретроспективного мониторинга с использованием медицинской документации (форма № 025/у-07 «Медицинская карта амбулаторного больного», форма 027/у - выписной эпикриз) 16 пациентов Московского района г.Минска в период с 2009-2016(с установленным диагнозом БАС). Использованы методы выкопировки данных, расчет средних (±ст. откл.), максимальных, минимальных и относительных показателей, 95% ДИ, анализ выживаемости с применением множительных оценок Каплана-Мейера, фармакоэпидемиологические методы (частотный анализ и DDD-методология). Использована АТХ-система классификации лекарственных средств. Для установления наличия показаний/противопоказаний к применению ЛС проведен анализ актуальных на момент проведения исследований (2017 г)инструкций ЛС, опубликованных в Реестре лекарственных средств Республики Беларусь.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов 5 составили мужчины, 11 составили женщины. Средний возраст пациентов на момент начала заболевания составил 64 года ±7 лет, средний возраст на момент смерти составил 66 ±6 лет, средняя продолжительность заболевания от начала до смерти составила 2±1,1года. В момент проведения исследования в живых остаются 4 пациента (2 мужчины, 2 женщины).

На рисунке 1 представлен Ploting Kaplan-Meier with R, на котором показано, что БАС является заболеванием с прогредиентным течением и приводит к летальному исходу. По нашим данным вероятность выживания стремится к нулю после 4 года жизни, что соответствует литературным данным по средней продолжительности жизни 32-60мес. при БАС.

Репозиторий БГМУ

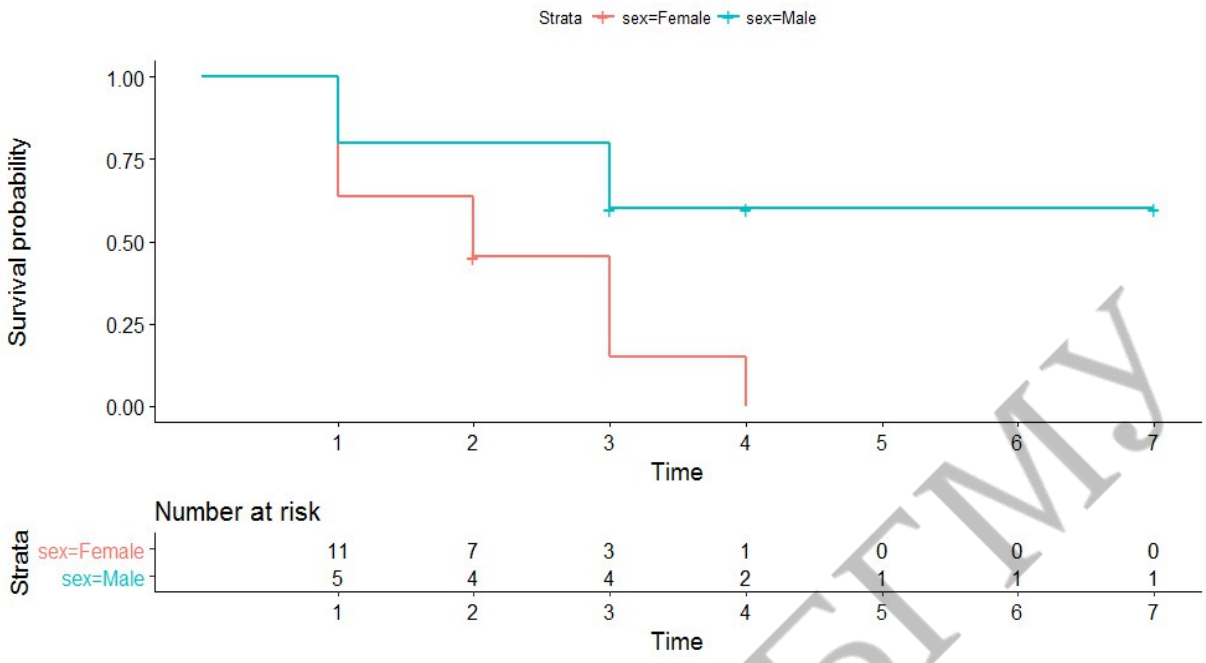

Рисунок 1 – Анализ выживаемости с применением множительных оценок Каплана-Мейера

На рисунке 2 представлены основные формы БАС, встречаемые у пациентов.

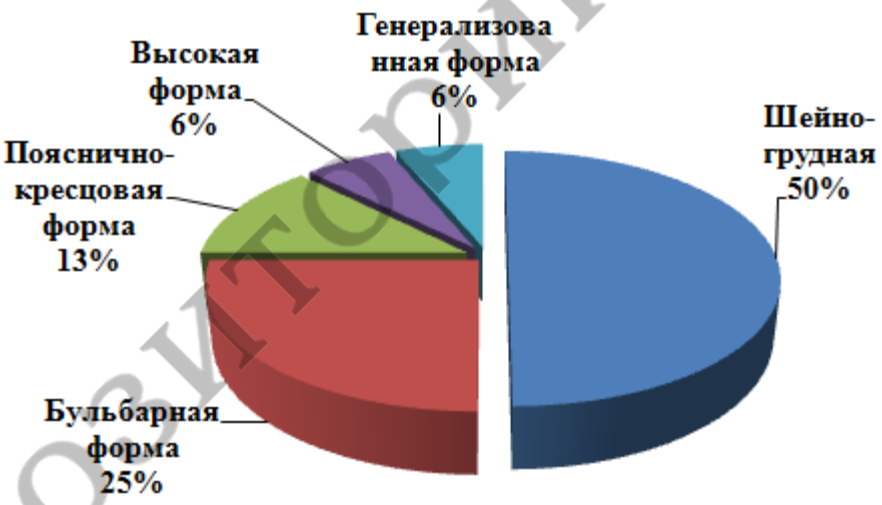

Рисунок 2 – Формы БАС, встречаемые у исследуемой группы пациентов

Среди осложнений бульбарный синдром встречался у 44%(95%ДИ 21% – 69,5), бульбарно-псевдобульбарный синдром встречался у 25% (95%ДИ 83,3% – 52,6%), тетрапарез был обнаружен у 56,2% (95%ДИ 30,5% – 79,25%), парапарез встречался у 12,5% (95%ДИ 22% – 40%) пациентов. Дыхательные нарушения встречались у 4 пациентов (25% (95%ДИ 83,3% – 52,6%).Сопутствующие заболевания включали в себя: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца у всех пациентов, у двух пациентов БА, у одного пациента ХОБЛ.

Первая группа инвалидности была выставлена 9 (56,2% (95%ДИ 30,5% – 79,25%)) пациентам, у 7 (43,8% (95%ДИ 20,7% -69,5%)) пациентов была выставлена

Репозиторий БГМУ

вторая группа. У 37,5% пациентов имеется ограничение трудовой деятельности ФК4, у 25% имеется нарушение языковых и речевых функций ФК3, у 18,75% пациентов имеется нарушение статодинамических функций ФК4,нарушение самообслуживания ФК4, передвижение ФК4, обучение ФК3. Период длительности нетрудоспособности у умерших пациентов соответствовал длительности заболевания.

Боковой амиотрофический склероз входит в перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение лекарственными средствами, выдаваемые по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств, при амбулаторном лечении, а также лечебным питанием.

Основные группы фармакологических препаратов, используемые для лечения у данных пациентов, в соответствие с АТХ включали:N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты, N07AX02 Прочие парасимпатомиметики, N07AA антихолинэстеразные препараты,N07XX прочие препараты для лечениязаболеваний нервной системы,N06AA09 Ингибиторы обратного захвата моноаминов,B06AB прочие гематологические средства, A14AB01 Анаболические стероидные препараты, A16AX01Тиоктовая кислота, R05CBМуколитики, N03A Противоэпилептические препараты, C07A Бета-адреноблокаторы, C09A Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента(АПФ), C03 Диуретики, M01A Нестероидные противовоспалительные препараты, C01EB Прочие препараты для лечения заболеваний сердца, A11Витамины.

Среди умерших пациентов вентиляционную поддержку, а также средства социальной реабилитации получали 2 пациента, зондовое кормление получали 3 пациента.

Имеется клинический протокол РБ за 2005, в котором БАС входит в раздел группу заболеваний «Спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы» (G12). В качестве лекарственной терапии пациентам рекомендовано назначение: Пирацетам 20% р-р 10,0 в/в или в/м; Глицин 0,1 - 3 раза/сут.; Милдронат 750 мг/сут. в 3 приема; Нандролон 2,0 мл в/м 2 раза в неделю 3-5 инъекций; По показаниям: Неостигмин 0,05% 1,0 подкожно. Средняя длительность лечения 20-30 дней 2 раза в год. Исход заболевания: стабилизация или прогрессирование процесса.

При проведении исследования было установлено, что пациентам с БАС при амбулаторном наблюдении назначались всего 15 наименований лекарственных средств (нейромидин, актовегин, эмоксипин, пирацетам, неуробекс, кокарнит, тиоктовая кислота, винпоцетин, ретаболил, холина альфосцерат, фезам, цитофлавин, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Были проанализированы 15 оригинальных инструкцийЛС, имеющихся в Реестре лекарственных средств Республики Беларусь(на 2017г), назначаемых пациентов с БАС на предмет наличия показаний для применения при БАС. Только в одной оригинальной инструкции в разделе «показания к применению» есть прямоеуказания на использование препарата при наличии установленного диагноза БАС –цианокобаламин. Учитывая такое показание, как дегенеративные заболевания, к группе препаратов для возможного использования можно отнести: холина альфосцерат инеуробекс(без прямого указания на БАС в инструкции).

Был проведен анализ по АТХ/DDD системе с расчетом установленной суточной дозы для тех препаратов, назначение которых можно было проследить в течение полугода: NDDD тиоктовая кислота- 180000 DDD/полгода; NDDDкарбамазепин

Репозиторий БГМУ

72000DDD/полгода; NDDDхолина альфосцерат- 4032 DDD/полгода; NDDD нейромидин - 360 DDD/полгода; NDDD винпоцетин- 360 DDD/полгода; NDDD милдронат- 240 DDD/полгода. У остальных препаратов отсутствовала систематичность в схемах назначения ЛС как по длительности, так и по выбору оптимальных суточных дозировок, поэтому невозможно сопоставить объемы потребления препаратов у данной группы пациентов.

В настоящее время единственным препаратом в мире с доказанной эффективностью, который продлевает жизнь у пациентов даже на поздних стадиях БАС в среднем на 3 месяца, является препарат Riluzole. В основе механизма действия лежит торможение высвобождения из нейронов возбуждающей аминокислоты глутамата, избыток которой запускает процесс дегенерации нейронов. Препарат назначается по рекомендациям European Federation of Neurological Society (Европейской Федерации Неврологических сообществ) сразу после уточнения диагноза. На территории РБ рилузол не зарегистрирован. У исследуемой группы пациентов данный препарат не использовался в схемах лекарственной терапии.

Выводы:

1. Средняя продолжительность заболевания после установления диагноза БАС составляет 2±1,1года.
2. Установление настоящего диагноза гарантирует подтверждение группы инвалидности в кратчайшие сроки.
3. При фармакотерапии у данных пациентов не используется лекарственный препарат патогенетического действия рилузол, который удлиняет выживаемость пациентов на 3-6мес. и на сегодняшний день является единственным препаратом с доказанной эффективностью по БАС.
4. Основное место в фармакотерапии занимают препараты, направленные на коррекцию симптомов болезни.
5. В малом объеме используются вспомогательные методики- НИВЛ, ЧЭГ, зондовое питание и т.д.
6. Отсутствует система государственного обеспечения пациентов НИВЛ, ЧЭГ, зондовое питание и т.д.

T. S. Bondarenko, E. V. Roman

PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF Lateral AMIOTROPHIC SCLEROSIS

Tutors: Associate professor I. N. Kozhanova
Associate professor Yu. N. Rushkevich
Department of Clinical Pharmacology,
Belarusian State Medical University, Minsk
RNPC of Neurology and Neurosurgery of the Ministry of Health
of the Republic of Belarus, Minsk

Литература

1. Яхно, Н. Н. Болезни нервной системы: Руководство для врачей в 2 т. Т. 1. / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман.– М.: Медицина, 2001.— 744 с.
2. Vedlink, J. H. The future of motor neuron disease / J. H. Vedlink, L. N. Van den Berg, J. H.

Репозиторий БГМУ

Wokke // J. Neurol.– 2004. – Vol. 251. – P. 491–500.
3. Боковой амиотрофический склероз - современные перспективы лечения / С. А. Лихачев, Ю. Н. Рушкевич, Т. В. Корбут и др. // Медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 132-135