

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Бондаренко Т. С., Роман Е. В., Кожанова И. Н., Рушкевич Ю. Н.

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
кафедра клинической фармакологии*

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск*

Реферат. Отсутствие эффективного лечения пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, 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 [1].

Введение. 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 [2].

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

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 [3].

Цель исследования: 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 наличии 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 2009–2016 гг. (с установленным диагнозом БАС). Используются методы выкопировки данных, расчет средних (\pm 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 обсуждение. Среди пациентов было 5 мужчин, 11 женщин. Средний возраст пациентов на момент начала заболевания составил 64 ± 7 лет, средний возраст на момент смерти составил 66 ± 6 лет, средняя продолжительность заболевания от начала до смерти составила $2 \pm 1,1$ года. В момент проведения исследования в живых остаются 4 пациента (2 мужчин, 2 женщины).

При построении графика Ploting Kaplan–Meier with R, было установлено, что БАС является заболеванием с прогрессивным 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 32–60 мес. при БАС. На рисунке представлены основные формы БАС, встречаемые у пациентов.

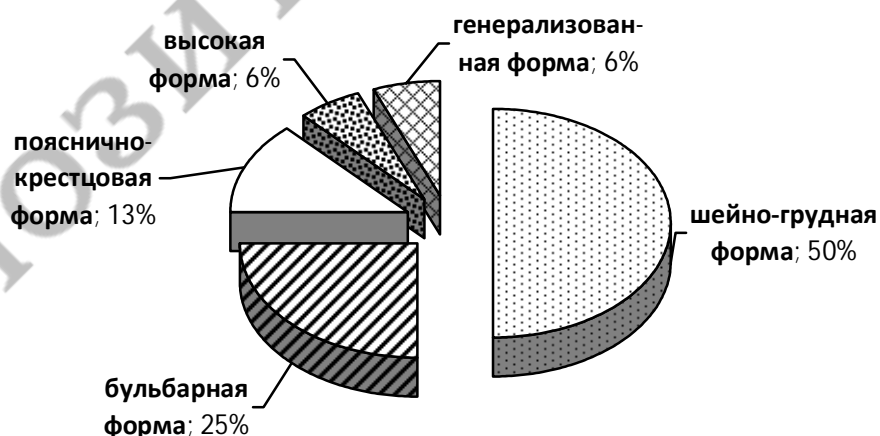


Рис. Формы БАС, встречаемые у исследуемой группы пациентов

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 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, выдаваемыми 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 соответствии с АТХ включали: N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты, N07AX02 Прочие парасимпатомиметики, N07AA Антихолинэстеразные препараты, N07XX Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы, N06AA09 Ингибиторы обратного захвата моноаминов, B06AB Прочие гематологические средства, A14AB01 Анаболические стероидные препараты, A16AX01 Тиоктовая кислота, R05CB Муколитики, N03A Противозипилептические препараты, C07A Бета-адреноблокаторы, C09A Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), C03 Диуретики, M01A Нестероидные противовоспалительные препараты, C01EB Прочие препараты для лечения заболеваний сердца, A11 Витамины.

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

Имеется клинический протокол РБ за 2005 г., 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 инструкций ЛС, имеющих в Реестре лекарственных средств Республики Беларусь (на 2017 г.), назначаемых пациентам с БАС на предмет наличия показаний для применения при БАС. Только в одной оригинальной инструкции в разделе «показания к применению» есть прямое указание 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 и неуробекс (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 — 180 000 DDD/полгода; NDDD карбамазепин — 72000 DDD/полгода; NDDD холина 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 Республики Беларусь рилузол не зарегистрирован. У исследуемой группы пациентов данный препарат не использовался в схемах лекарственной терапии.

Заключение:

1. Средняя продолжительность заболевания после установления диагноза БАС составляет $2 \pm 1,1$ года.
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

ет выживаемость пациентов на 3–6 мес. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боковой амиотрофический склероз — современные перспективы лечения* / С. А. Лихачев [и др.] // Медицинский журнал. 2009. № 1. С. 132–135.
2. *Яхно, Н. Н. Болезни нервной системы : руководство для врачей. В 2 т. Т. 1.* / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. Москва : Медицина, 2001. 744 с.
3. *Vedlink, J. H. The future of motor neuron disease* / J. H. Vedlink, L. N. Van den Berg, J. H. Wokke // J. Neurol. 2004. Vol. 251. P. 491–500.

Pharmacoepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis

Bondarenko T. S., Roman E. V., Kozhanova I. N., Rushkevich Yu. N.

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 study is to study the pharmacotherapy of amyotrophic lateral sclerosis in the study group of patients.