

С.Г. Бурчинский, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности мультимодальной нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения

Продолжение. Начало на стр. 22.

эффектах и, в частности, влиянии на холинергические процессы в ЦНС.

Как известно, ведущим нейрхимическим механизмом развития деменций (болезни Альцгеймера, а также смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм) является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах. По современным представлениям, именно холинергическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций, поэтому ослабление холинергических влияний непосредственно связано с основным клиническим проявлением деменций — синдромом слабоумия. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции и гибелью нейронов. Увеличение концентраций ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, то есть оказывает выраженный нейропластический эффект.

Вместе с тем, также известно, что ослабление холинергических процессов является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, создающим тот фундамент, на котором формируется как собственно возрастное снижение когнитивных функций, так и основа клинической картины деменций всех типов — характерной возраст-зависимой патологии. Поэтому активация холинергических процессов сегодня рассматривается как ведущий компонент комплексного фармакотерапевтического воздействия при всех формах когнитивных нарушений нейродегенеративного и сосудистого генеза.

Уникальность холинергических эффектов ницерголина заключается в его воздействии на все звенья синаптической регуляции холинергических процессов. Ницерголин: а) повышает синтез ацетилхолина путем активации фермента холинацетилтрансферазы; б) активирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей; в) уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы; г) нормализует содержание постсинаптических М-холинорецепторов в различных регионах ЦНС; д) стимулирует рецептор-эффекторные реакции путем активации фосфоинозитидного каскада. Подобным интегральным холинергическим действием не обладает ни одно из известных сегодня не только ноотропных, но и нейрофармакологических средств в целом. Именно данные эффекты лежат в основе широкой популярности ницерголина как когнитивного активатора, превосходящего по своему фармакологическому потенциалу такие популярные холинергические средства, как селективные ингибиторы холинэстеразы или стимуляторы биосинтеза холина с их более ограниченными возможностями влияния на ацетилхолин-зависимые процессы в ЦНС.

Помимо холинергических свойств ницерголин обладает стимулирующим эффектом в отношении адreno- и дофаминергических процессов в ЦНС, ускоряя оборот норадреналина и дофамина в коре и стриатуме. И хотя это действие в основе своей является непрямым (модулирующим), тем не менее его роль в клинических эффектах ницерголина и, в частности, в его нормализующем влиянии на психоэмоциональную сферу в рамках

цереброваскулярной патологии представляется достаточно важной.

Следует также особо подчеркнуть способность ницерголина стимулировать обратный захват глутамата и препятствовать развитию опосредованных глутаматом нейротоксических эффектов при гипоксии, оказывать антиапоптозное действие, то есть тормозить развитие феномена эксайтотоксичности — важнейшего компонента «ишемического каскада», что является исключительно ценным качеством данного средства как нейропротектора.

Наконец, нельзя не упомянуть и такое достаточно редкое среди ноотропов свойство ницерголина, как нейротрофическое действие, заключающееся в стимуляции образования фактора роста нервов (NGF), что в условиях ишемии, особенно хронической, приобретает особое значение с точки зрения возможной коррекции процессов нейропластичности и очаговой неврологической симптоматики.

Все вышеизложенное касалось центральных механизмов действия ницерголина. Однако заслуживают внимания и его периферические эффекты, в частности способность влиять на периферическую гемодинамику за счет снижения системного артериального давления и давления в малом круге кровообращения и, соответственно, уменьшения нагрузки на левый желудочек. Наконец, ницерголин обладает очень важным для вазотропного средства антиагрегантным эффектом, ингибируя агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и препятствуя, таким образом, развитию реакции тромбообразования.

Таким образом, фармакологический спектр действия ницерголина характеризуется наличием следующих эффектов:

- 1) ноотропный;
- 2) нейромедиаторный;
- 3) нейропротекторный;
- 4) метаболический;
- 5) вазотропный;
- 6) антиагрегантный;
- 7) нейротрофический.

Следовательно, исходя из механизмов действия ницерголина, его потенциал в ангионеврологии представляется весьма перспективным. Именно при цереброваскулярной патологии, особенно при ХНМК, наиболее полно раскрываются возможности данного средства.

Прежде всего, необходимо отметить уникальное для препарата, формально относящегося к группе вазотропных средств, сочетание собственно сосудистых, когнитивных и психоэмоциональных эффектов при различных формах ХНМК. Так, при ДЭ на фоне выраженного атеросклероза церебральных сосудов и наличии у большинства пациентов артериальной гипертензии (АГ) ницерголин не просто оказывает сосудорасширяющее действие, а проявляет комплексный вазотропный эффект:

- 1) повышение линейной скорости кровотока;
- 2) уменьшение минутного объема крови;
- 3) снижение артериального давления;
- 4) антиагрегантное действие;
- 5) нормализация реологических параметров крови.

Когнитивное действие ницерголина оценивалось как у пациентов с ДЭ, так и с СД легкой и средней степени тяжести, причем, по данным анализа наиболее популярных нейропсихологических шкал — MMSE,

CGI, ADAS-cog, SCAG и ряду других. Под влиянием ницерголина отмечалась нормализация характеристик различных видов памяти и когнитивной продуктивности, а также внимания, ориентации, умственной работоспособности. Следует отметить, что подобный комплексный разносторонний эффект в отношении когнитивной сферы не свойственен даже большинству «истинных» ноотропных средств, не говоря уже о других вазотропных препаратах. В связи с этим стоит отметить параллельную нормализацию ЭЭГ-параметров у пациентов с СД на основании анализа потенциалов Р300, свидетельствующую об улучшении объективных показателей обработки информации. Эти данные представляют особый интерес в связи с тем, что изменения Р300 при деменции характерны в меньшем масштабе и для старения мозга как такового, поэтому отмеченное действие ницерголина можно рассматривать как нейрогеропротекторный эффект.

В основе упомянутых когнитивных эффектов ницерголина лежат три ведущих механизма действия:

- 1) активация мозгового кровотока и улучшение доставки и утилизации кислорода клетками мозга (антиишемический и антигипоксический эффекты);
- 2) активация холинергической нейромедиации;
- 3) активация нейропластических процессов.

Отдельно следует упомянуть о психоэмоциональных эффектах ницерголина, прежде всего тимоаналептическом действии. Курсовое лечение данным препаратом цереброваскулярной патологии сопровождалось не только общим улучшением настроения и повышением интереса к жизни, но и мягким антидепрессивным действием (по шкале ZS-RDS), а также редукцией под влиянием лечения негативной психопатологической симптоматики (агрессивность, настороженность, эмоциональная аффектация, ипохондрия). А это особенно важно не только с терапевтической, но и профилактической точки зрения — с позиций предупреждения формирования аффективных и поведенческих расстройств, характерных для пациентов с развернутой клинической картиной деменции. Упомянутые эффекты ницерголина, очевидно, обусловлены его дофамин- и серотонинергическими свойствами, позволяющими активизировать моноаминергические нейромедиаторные процессы в мозге, ослабленные при деменции и старении в целом.

Особенно следует подчеркнуть целесообразность применения ницерголина при психоорганическом церебральном синдроме у лиц пожилого и старческого возраста в качестве инструмента коррекции нарушений памяти, внимания, координации, эмоционального фона, психастенических проявлений и др., оказывающего наряду с терапевтическим и профилактическим эффектом, препятствуя или тормозя манифестацию и последующее развитие клинической картины деменции.

Также заслуживает внимания доказанная эффективность ницерголина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКР) сосудистого генеза, то есть синдромом, которому сегодня придается важное значение в гериатрической неврологии как состоянию, переходному от возрастных когнитивных нарушений к собственно деменции. Поэтому можно говорить о наличии у ницерголина выраженного

фармакопрофилактического потенциала в отношении развития деменции, что является весьма редким, а потому особенно ценным свойством современных нейропротекторов.

С точки зрения фармакотерапевтической стратегии важно подчеркнуть необходимость длительного применения ницерголина — не менее 1 месяца, а оптимальный эффект обычно достигается на протяжении 3-6 месяцев лечения (в ряде случаев, например при деменции, поддерживающую терапию целесообразно проводить в течение 12-24 месяцев). В связи с этим важно отметить преимущества нового подхода — более частого использования высоких доз ницерголина (60 мг/сут) по сравнению с традиционными (30 мг/сут). В сравнительных исследованиях у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения выявлены более выраженные эффекты высоких доз в отношении всего комплекса когнитивных и психоэмоциональных проявлений. Важно отметить, что коррекции дозы у пациентов пожилого и старческого возраста не требуется. Она необходима только при выраженной патологии почек.

Популярности ницерголина способствуют достаточно благоприятные характеристики безопасности препарата. Его побочные эффекты весьма ограничены, как правило, слабо или умеренно выражены и в основном связаны с адреноблокирующими свойствами, а именно: гипотензия, головокружение, ощущение жара и приливов крови к лицу; возможны нарушения сна и желудочно-кишечные расстройства (устраняются приемом препарата во время еды). В большинстве случаев описанные эффекты либо проходят спонтанно, либо устраняются путем уменьшения дозы препарата, не требуя отмены курса лечения.

Аналогично не слишком велик и перечень противопоказаний к приему ницерголина, также связанный с потенциальным риском чрезмерной гипотензивной реакции: свежий инфаркт миокарда, острые кровотечения, артериальная гипотензия, выраженная брадикардия, нарушения ортостатической регуляции, а также случаи индивидуальной непереносимости препарата. Как и большинство других фармакологических средств, ницерголин не следует назначать во время беременности и кормления грудью. Следует помнить о возможном потенцировании эффектов антигипертензивных средств и β-блокаторов.

Среди препаратов ницерголина, представленных в Украине, особого упоминания заслуживает Ницериум 30 Уно в форме капсул, содержащих по 30 мг ницерголина, оптимально сочетающий европейские стандарты качества и экономическую доступность, что позволяет максимально широко применять его при различных формах ХНМК — ДЭ и СД I-II стадии, а также синдроме УКР сосудистого генеза.

В заключение следует отметить, что «ренессанс» ницерголина как инструмента мультимодальной нейропротекции в клинической практике далеко не случаен. На современном этапе развития нейрофармакологии именно сочетание широты механизмов действия препарата и их селективности в отношении ключевых звеньев патологического процесса является краеугольным камнем его успешного клинического применения. И в этом плане ницерголин заметно выделяется даже на фоне нейропротекторов нового поколения, занимая значимую нишу в мировой неврологической практике. В этом отношении расширение возможностей и опыта применения ницерголина (Ницериум 30 Уно) позволит оптимизировать стратегию и тактику фармакотерапии в отечественной ангионеврологии.

Список литературы находится в редакции.

3-01-НИЦ-РЕЦ-1215



Дайджест

Монотерапия кветиапином в острой фазе большого депрессивного расстройства: метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Кветиапин пролонгированного действия (кветиапин XR) – один из атипичных нейролептиков, кратность приема которого может составлять 1 раз в день, что значительно упрощает схему лечения, снижает количество возможных побочных эффектов и повышает приверженность к терапии. В исследованиях с участием больных шизофренией и биполярной депрессией были получены указания на то, что кветиапин может обладать антидепрессивным эффектом. Целью настоящего метаанализа было определить эффективность и переносимость кветиапина XR в лечении большого депрессивного расстройства (БДР).

Методы. В анализ включали только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых кветиапин сравнивали с плацебо у взрослых пациентов с БДР. Поиск осуществляли по базам данных MEDLINE, EMBASE, CINHL, PsycINFO и в Кокрановском реестре контролируемых исследований за период 1991-2012 гг. Конечными точками были: тяжесть депрессии, частота ответа, общая частота отмены лечения и частота отмены лечения вследствие неблагоприятных событий.

Результаты. В анализ включили 1497 пациентов – участников 3 РКИ. Во всех исследованиях использовался кветиапин пролонгированного действия (XR). Средние исходные оценки по рейтинговой шкале депрессии Монтомери-Асберга (MADRS) и рейтинговой шкале депрессии Гамильтона в группе кветиапина были выше по сравнению с таковыми в группе плацебо. Во всех исследованиях ответ определяли как снижение общей оценки MADRS на $\geq 50\%$, ремиссию – как общую оценку MADRS ≤ 8 .

Частота ответа и ремиссии были значительно выше в группе кветиапина с отношением шансов (ОШ) 1,44 и 1,37 соответственно. По частоте отмены лечения группы статистически не различались. Лечение кветиапином также сопровождалось значительным улучшением качества сна, оцениваемого по PSQI (Питтсбургский индекс качества сна).

Выводы. Метаанализ результатов 3 РКИ свидетельствует об эффективности кветиапина у взрослых пациентов с БДР.

Maneeton N., Maneeton B., Srisurapanont M. et al. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. BMC Psychiatry. 2012 Sep 27; 12: 160.

Эффективность и переносимость кветиапина XR, назначаемого в виде монотерапии и в комбинации с традиционными антидепрессантами при большом депрессивном расстройстве

Результаты масштабных исследований с участием пациентов с БДР указывают на ограниченную эффективность монотерапии в достижении и поддержании ремиссии у большинства больных. В то же время имеются данные, свидетельствующие об эффективности кветиапина XR в купировании обострений и в поддерживающей терапии биполярной депрессии. Установлено, что кветиапин и/или его метаболиты обладают уникальной способностью модулировать моноаминергическую систему, уменьшая симптомы депрессии.

Недавно кветиапин XR был одобрен Управлением по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для лечения БДР. В исследованиях, послуживших основанием для регистрации препарата, оценивали эффективность и переносимость кветиапина XR в качестве монотерапии или вспомогательного лечения. В целом результаты этих исследований продемонстрировали, что кветиапин XR в диапазоне доз 50-300 мг обеспечивает быстрое облегчение симптомов в острой фазе и поддерживающей терапии БДР.

Преимуществами кветиапина XR по сравнению с дулоксетином являются время проявления антидепрессивного эффекта, а также лучшая переносимость в отношении сексуальной дисфункции. Кветиапин XR характеризуется низким риском экстрапирамидных побочных эффектов как у пациентов среднего возраста, так и у пожилых больных с БДР.

McIntyre R.S., Muzina D.J., Adams A. et al. Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. Expert Opin Pharmacother. 2009 Dec; 10(18): 3061-75.

Кветиапин XR при большом депрессивном расстройстве: анализ эффективности у пациентов с сопутствующей тревогой

Депрессия часто ассоциируется с тревогой. Целью настоящей работы было оценить эффективность монотерапии кветиапина фумаратом для приема 1 р/сут (кветиапина XR) у пациентов с депрессией и высоким уровнем тревоги (тревожно-депрессивным расстройством – ТДР).

Методы. В анализ включили данные двух 8-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований кветиапина XR (50-300 мг/сут) у пациентов с БДР.

Результаты. Из 968 пациентов, включенных в анализ, ТДР, определяемое как оценка по субдомену тревоги/соматизации шкалы HAM-D ≥ 7 , наблюдалось у 788 (81,4%), у остальных 180 больных (18,6%) тревога отсутствовала. Независимо от наличия тревожного компонента отмечена статистически значимая разница по сравнению с плацебо по общей оценке MADRS для кветиапина XR150 мг/сут (ТДР: -3,24, $p < 0,001$; депрессия без тревоги: -4,82, $p < 0,01$) и 300 мг/сут (-3,57, $p < 0,001$ и -3,39, $p < 0,05$ соответственно). Второй анализ, для которого использовали альтернативное определение ТДР (исходная суммарная оценка HAM-A ≥ 20), показал, что кветиапин в дозах 150 и 300 мг/сут также обеспечивал достоверное улучшение общей оценки MADRS по сравнению с плацебо у пациентов как с высоким, так и с низким уровнем тревоги. Профиль побочных эффектов был сопоставимым независимо от уровня тревоги, хотя у пациентов с ТДР частота побочных эффектов была несколько выше.

Выводы. Монотерапия кветиапином XR уменьшает симптомы депрессии независимо от уровня сопутствующей тревоги.

Thase M.E., Demyttenaere K., Earley W.R. et al. Extended release quetiapine fumarate in major depressive disorder: analysis in patients with anxious depression. Depress Anxiety. 2012 Jul; 29(7): 574-86.

Эффективность и безопасность монотерапии кветиапином XR у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством

Цель исследования – изучить эффективность и переносимость монотерапии кветиапина фумаратом для приема 1 р/сут (форма с пролонгированным высвобождением – XR) у пожилых пациентов с БДР.

Методы. 11-недельное (9 нед лечение, 2 нед наблюдение) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы проводилось в 53 клинических центрах Аргентины, Финляндии, Эстонии, России, Украины и США. В исследование включили 338 пациентов в возрасте ≥ 66 лет (средний возраст 71,3 года) с диагнозом БДР по критериям DSM-IV (суммарная оценка HAM-D ≥ 22 , оценка по первому домену HAM-D (депрессивное настроение) ≥ 2). Пациентов рандомизировали для получения кветиапина XR ($n=166$; 50-300 мг/сут) или плацебо ($n=172$). Первичной конечной точкой было изменение суммарной оценки MADRS после 9 нед лечения.

Результаты. В конце 9-й недели терапии кветиапин XR значительно снизил суммарную оценку MADRS по сравнению с плацебо (-16,0 vs -9,0 соответственно). Достоверное преимущество кветиапина XR также наблюдалось на 1-й неделе (-4,3 vs 2,4). После 9 нед терапии кветиапин статистически значимо превосходил плацебо по всем вторичным конечным точкам, включая ответ MADRS ($\geq 50\%$ снижение суммарной оценки), ремиссию (суммарная оценка MADRS ≤ 8), суммарные оценки HAM-D и HAM-A, психический и соматический домены HAM-A, суммарную оценку тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления (CGI-S), боль по визуальной аналоговой шкале, Питтсбургский индекс качества сна и др. Основными побочными эффектами (частота $> 10\%$ в группе кветиапина XR) были сонливость, головная боль, сухость во рту и головокружение.

Выводы. У пожилых пациентов с БДР монотерапия кветиапином XR (50-300 мг/сут) хорошо переносится и эффективно уменьшает депрессивные симптомы, при этом значимый клинический эффект наблюдается уже на 1-й неделе лечения. Профиль безопасности препарата не отличался от такового в других исследованиях с кветиапином.

Katila H., Mezhebovsky I., Mulroy A. et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. Am J Geriatr Psychiatry. 2013 Aug; 21(8): 769-84. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.010. Epub 2013 Feb 6.

Подготовил **Алексей Терещенко**



QUXR-PUB-122015-004



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

КВЕТИРОН XR 50, 200, 400 (кветиапин)



Доказанная **эффективность** при шизофрении, биполярном расстройстве¹ и депрессии^{*2}

Удобство применения – 1 раз в сутки³

Наиболее доступный по цене пролонгированный кветиапин в Украине⁴

* В комбинации с антидепрессантами

1. Yatham, Lakshmi N. et al, CANMAT and ISBD collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: up. 2013, Bipolar Disorders, V15, №1, p. 1-44.
2. Sidney H. Kennedy et al; CANMAT Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults; Journal of Affective Disorders Oct'2009 V117, Sup. 1, p. S44-S53
3. Инструкция для мед. примен. лекарств. средства, Приказ Мин. здравоохранения Украины 01.12.14 № 905, РП № UA 14089/01/01, UA 14089/01/02, UA 14089/01/03
4. Ежедневник «АПТЕКА» №49 (1020) 21 декабря 2015 г.

Состав: действующее вещество: кветиапин (в форме кветиапина фумарата).
Лекарственная форма. Таблетки пролонгированного действия.
Фармакотерапевтическая группа. Антипсихотические средства.
Код АТХ N05A H04.

Фармакологические свойства. Кветиапин является атипичным антипсихотическим агентом. Кветиапин и его активный плазматический метаболит норкветиапин взаимодействуют со многими нейротрансмиттерными рецепторами. Кветиапин и норкветиапин проявляют сродство с серотониновыми (5HT₂) и допаминовыми D₁- и D₂-рецепторами мозга.

Клинические характеристики. Показания.
Кветирон XR показан для лечения:

- Шизофрении, включая предупреждение рецидива у пациентов со стабильным течением шизофрении, получавших поддерживающую терапию Кветироном XR.
 - Биполярного расстройства, в частности: для лечения умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве; для лечения депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве; для предупреждения следующего эпизода заболевания у пациентов с биполярным расстройством, у пациентов с маниакальными или депрессивными эпизодами, при которых лечение кветиапином является эффективным.
 - Кветирон XR показан для сопутствующего лечения депрессивных эпизодов у пациентов с депрессивным расстройством, у которых зафиксирован субоптимальный ответ на монотерапию антидепрессантами.
- Побочные реакции.** При приеме кветиапина чаще всего сообщалось о таких нежелательных реакциях: сонливость, головокружение, сухость во рту, астения легкой степени, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия и диспепсия.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения.
Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.
О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.

QUXR-PUB-122015-004

Мы делаем качественное лечение доступным!



ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;
Тел.: (+38-044) 281-23-33;
www.phs.com.ua