

V. Soppi, P.N. Karamanakos, T. Koivisto, M.I. Kurki, R. Vanninen, J.E. Jaaskelainen, J. Rinne

Сравнение энтерального и внутривенного применения нимодипина у пациентов после острых аневризматических субарахноидальных кровоизлияний

Аневризматические субарахноидальные кровоизлияния (АСАК) – тяжелая форма инсульта, которая чаще всего развивается у лиц трудоспособного возраста (Van Gijn J. et al., 2007). Несмотря на то что эффективность медикаментозного и хирургического лечения АСАК заметно улучшилась, заболеваемость и смертность, связанные с этим патологическим состоянием, по-прежнему высоки: примерно 70% пациентов с АСАК умирают или остаются зависимыми от посторонней помощи в повседневной жизни (Hop J.W. et al., 1997). Достаточно распространенным осложнением АСАК является церебральный вазоспазм – одна из основных причин неблагоприятного прогноза (Brisman J.L. et al., 2006; Моссо J. et al., 2006).

Ангиографически определяемый вазоспазм возникает приблизительно у 70% пациентов с АСАК, в основном в период от 3 до 14 дней после кровоизлияния (Sarrafzadeh A. et al., 2006). У 20-40% этих пациентов развивается отсроченный ишемический неврологический дефицит (ОИНД) (Charpentier C. et al., 1999; Rabinstein A.A. et al., 2004; Van Gijn J. et al., 2007).

Нимодипин, специфический блокатор потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, на данный момент является единственным препаратом с доказанной результативностью в предупреждении вазоспазма и снижении заболеваемости и смертности, ассоциированных с ОИНД после АСАК (Allen G.S. et al., 1993; Dorhout Mees S.M. et al., 2007; Dorsch N.W., 2002; Pickard J.D. et al., 1989). Механизм действия нимодипина заключается в способности противодействовать поступлению кальция в гладкомышечные клетки сосудов, предотвращая таким образом развитие вазоспазма. Сегодня назначение нимодипина всем пациентам с АСАК является распространенной практикой. Стандартная схема терапии: 60 мг перорально каждые 4 ч на протяжении 21 дня (Dorhout Mees S.M. et al., 2007). Высокая частота приема обусловлена низкой биодоступностью перорального нимодипина, связанной с его интенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень (Ramsch K.D. et al., 1986). Внутривенное применение нимодипина обеспечивает большую, по сравнению с пероральным приемом, биодоступность и более стабильную концентрацию в плазме (Langley M.S. et al., 1989; Soppi V. et al., 2007; Vinge E. et al., 1986). При этом в процессе лечения нимодипином внутривенно возникает больше побочных эффектов, чем при назначении препарата перорально (Porchet F. et al., 1995).

Известно исследование, в котором сравнивалась клиническая эффективность энтеральной и внутривенной формы нимодипина у пациентов с АСАК (n=171). Результаты этого исследования позволяют сделать вывод, что способ назначения препарата не влияет на клинические последствия или частоту церебральных ишемических событий после АСАК (Kronvall E. et al., 2009). Участники были рандомизированы на 2 группы: энтеральной (n=84) и внутривенной (n=87) введения нимодипина. Группы сравнились по частоте возникновения ОИНД,

количеству новых ишемических поражений согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) и клиническим последствиям через 12 мес после АСАК по шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale, GOS), модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, MRS) и шкале Карновского. Качество жизни оценивалось по самостоятельно заполняемой анкете 15D спустя 12 мес после АСАК. Состояние больных оценивалось также по шкале Ханта-Хесса (Hunt W.E., Hess R.M., 1968).

В группе энтерального применения нимодипин назначался в дозе 2 таблетки по 30 мг (в случае достаточного уровня сознания: I-III степень по шкале Ханта-Хесса) или 60 мг суспензии через назогастральный зонд (у пациентов в бессознательном состоянии: IV-V степень по шкале Ханта-Хесса) через каждые 4 ч на протяжении 16 дней. В группе парентерального применения раствор нимодипина вводили в дозе 1 мг/ч через центральный катетер; спустя 2 ч, при отсутствии тяжелой гипотензии, дозу увеличивали до 2 мг/ч. Инфузии проводились в течение 10 дней, после чего пациентов переводили на энтеральный нимодипин на ≥ 6 дней.

Обе группы не отличались по среднему возрасту, соотношению полов, оценке по шкале Ханта-Хесса при поступлении, объему кровотока на первичной КТ, местоположению аневризмы и типу лечения.

ОИНД был выявлен у 31 пациента (18%): 17 больных (20%) в группе энтерального и 14 (16%) – внутривенного введения нимодипина (разница статистически не достоверна, $p=0,61$). У 11 пациентов с ОИНД возник новый или ухудшился существующий гемипарез, еще у 11 появилась дисфагия, а у 9 было обнаружено снижение оценки по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale) на ≥ 2 пункта. У одного пациента с дисфазией симптом исчез до госпитализации; остальные 30 больных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где они прошли соответствующее лечение, после которого неврологическое улучшение наступило у 15 (50%) пациентов. Инфаркт мозга на МРТ через 12 мес был выявлен у 15 из 31 (48%) пациента с ОИНД (9 больных из группы энтерального и 6 – внутривенного применения; разница недостоверна, $p=0,61$), в то время как из 140 пациентов без ОИНД подобные проявления возникли только у 28 больных (20%).

Клинические последствия АСАК, основанные на оценке по GOS, MRS или шкале Карновского через 12 мес после кровоизлияния, в группах исследования не отличались ($p=0,34$; $p=0,74$; $p=0,71$ соответственно). Средняя сумма баллов оценки качества жизни по опроснику 15D в группе энтерального применения нимодипина составила $0,85 \pm 0,12$, а в группе внутривенного – $0,83 \pm 0,13$ ($p=0,43$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы). По прошествии 2 мес после АСАК больным была проведена МРТ ГМ с целью выявления ишемических поражений. Количество пациентов с новыми инфарктами в группах было сопоставимым (21 участник из 62 больных (34%) в группе энтерального и 22 участника из 64 (34%) – внутривенного нимодипина; $p=0,99$). Кроме того, в среднем диаметре выявленных очагов поражения существенной разницы также не было выявлено. Необходимая длительность стационарного лечения в отделении интенсивной терапии в группах энтерального и внутривенного введения была одинаковой в обеих группах: $3,6 \pm 2,6$ дня и $3,2 \pm 2,4$ дня соответственно ($p=0,30$). Многофакторный анализ подтвердил, что способ введения нимодипина не является предиктором ОИНД, клинических последствий АСАК или качества жизни пациентов.

Таким образом, в указанном проспективном рандомизированном исследовании эффективности энтеральной и внутривенной формы нимодипина у пациентов с АСАК было выявлено, что частота возникновения

ОИНД, количество новых ишемических поражений на МРТ ГМ и клинические последствия через 12 мес после АСАК в двух группах были сопоставимыми, так же как результаты самостоятельной оценки качества жизни. ОИНД наблюдался приблизительно в 18% случаев, а 12-месячная смертность составила 20%.

Исследование продемонстрировало, что клиническая эффективность энтеральной и внутривенной формы нимодипина у пациентов с АСАК является сопоставимой в отношении частоты ОИНД, инфарктов ГМ, верифицированных с помощью МРТ, и клинических последствий, а также качества жизни спустя 12 мес после АСАК. Авторы исследования рекомендуют использовать нимодипин перорально у пациентов с АСАК, кроме больных с нарушенным всасыванием в пищеварительной системе, избыточной рвотой и сниженным уровнем сознания (IV-V степень по шкале Ханта-Хесса). Важно также отметить, что энтеральная форма нимодипина благодаря в 10 раз более низкой, по сравнению с внутривенной, стоимости позволяет существенно снизить расходы на лечение.

Soppi V., Karamanakos P.N., Koivisto T. et al.
A Randomized Outcome Study of Enteral versus Intravenous Nimodipine in 171 Patients After Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. / World Neurosurg. (2012) 78, 1/2: 101-109.

Перевела с англ. Лариса Стрильчук

НИТОПІН

СИЛА ТРИАДИ ДЛЯ МОЗКУ!

■ ВАЗОТРОПНА ДІЯ

■ НЕЙРОТРОПНА ДІЯ

■ НООТРОПНА ДІЯ

30 мг

німодипін

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить німодипіну 30 мг. Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори кальцевих каналів з переважним впливом на судини. Код АТХ С08СА06. Показання для застосування. Профілактика та лікування ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального кроволиву внаслідок розриву аневризми. Лікування функціональних порушень мозку у пацієнтів літнього віку з вираженою симптоматикою. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до німодипіну або до інших компонентів препарату. Комбінація з рифампіцином, протипептичними засобами (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) значно знижують біодоступність німодипіну. Нітопін не слід застосовувати для лікування функціональних порушень мозку пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (наприклад при цирозі печінки). Спосіб застосування та дози. При лікуванні функціональних порушень мозку для пацієнтів літнього віку рекомендована доза, якщо не буде призначена лікарем інша – по 1 таблетці (30 мг) Нітопіну 3 рази на добу. Профілактика та лікування ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального кроволиву внаслідок розриву аневризми – Нітопін призначають внутрішньо по 60 мг (2 таблетки) 6 разів на добу. У разі розвитку побічних реакцій дозу слід зменшити, а якщо потрібно – припинити застосування препарату. Таблетки ковтати цілими, не розжовуючи, з невеликою кількістю рідини, незалежно від вживання їжі, з інтервалами не менше 4 години. Не рекомендується застосовувати грейфрутовий сік одночасно з препаратом. Діти. Препарат не застосовують дітям. Побічні ефекти. Алергічна реакція, висипання; головний біль, вертиго/запаморочення, гіперкінез, тремор; посилене серцебиття, тахікардія, синкопальний стан, набряк, артеріальна гіпотензія, вазодилатація; запор, діарея, флутидуція; транзиторне підвищення активності ферментів печінки, включаючи підвищення трансаміназ, лужної фосфатази, гамаглутамілтрансферази; тромбоцитопенія. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей, захищеному від світла місці. Категорія відпуску. За рецептом. Назва і місцезнаходження виробника. Анфам Еллас С.А. Сімамарі Віотіас, Греція. Назва і місцезнаходження завітника. Гранд Медикал Груп АГ. Корнмаркт 10, СН-6004, Люцерн, Швейцарія. Р.Л. № UA/13842/01/01 Інформація для професійної діяльності в галузі охорони здоров'я. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату Нітопін.

СПРАВКА «3У»

Среди таблетированных форм нимодипина в Украине зарегистрирован препарат Нитопин («Гранд Медикал Групп АГ», Швейцария), одна таблетка которого содержит 30 мг нимодипина. При лечении пациентов после АСАК рекомендованная доза Нитопина составляет 60 мг (2 таблетки) 6 р/сут, а при коррекции функциональных нарушений мозга у пациентов пожилого возраста – 30 мг (1 таблетка) 3 р/сут.

Нитопин является высокоэффективным и экономически оптимальным медикаментом для предотвращения неврологического дефицита, улучшения клинического прогноза и качества жизни у больных после острых аневризматических субарахноидальных кровоизлияний.