

Новости

Прием статинов и функциональные исходы ишемического инсульта

Во многих исследованиях показано, что терапия статинами, начатая до развития инсульта, ассоциируется с лучшими функциональными исходами мозговой катастрофы. Однако полученные доказательства противоречивы, а достоверность некоторых результатов ограничена малыми размерами выборок в исследованиях. Для более объективной оценки влияния статинов на исходы инсульта группа исследователей из Центра изучения генетики человека, инсульта центра и неврологического отделения центрального госпиталя штата Массачусетс (США) выполнила систематический обзор литературы с метаанализом всех опубликованных результатов, в который дополнительно включила данные собственных клинических наблюдений. Поиск публикаций обнаружил 12 исследований по изучению клинических исходов инсульта у пациентов, которые принимали статины до события. Сравнимые группы включали 2013 пациентов, получавших терапию статинами, и 9682 – не получавших препаратов данного класса. Собственные наблюдения авторов обзора были представлены в форме случай-контроль: 126 пациентов, получавших статины до инсульта, и 767 – не получавших.

Метаанализ объединенных данных подтвердил прямую связь между приемом статинов и лучшими функциональными исходами инсульта: относительный риск (ОР) 1,62; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,39 до 1,88. Дополнительный анализ с использованием статистического метода Breslow-Day был проведен для оценки эффекта предшествующей терапии статинами при разных подтипах ишемического инсульта. Положительный эффект от приема статинов был достоверно более выраженным у пациентов, перенесших инсульт вследствие поражения мелких артерий, по сравнению с большими с другими подтипами инсульта ($p=0,008$). Вместе с тем авторы обзора призывают относиться к полученным результатам с осторожностью, поскольку в ходе анализа публикаций была отмечена необъективность некоторых исследователей.

Biffi A. et al. Stroke. 2011 Mar 17

Клиническое значение концентрации цинка в плазме крови при инсульте

Цинк в структуре ферментов участвует во многих жизненно важных клеточных процессах. Связь сывороточной концентрации этого микроэлемента с клиническими исходами инсульта до сих пор не изучалась. Американские исследователи определяли, как концентрация цинка в плазме крови влияет на тяжесть течения инсульта и степень функционального дефицита на момент выписки у 152 пациентов с ишемическим инсультом и 72 больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Из 224 обследованных пациентов, средний возраст которых составлял 67 лет, у 35,7% концентрация цинка в плазме крови была ниже физиологической (65 мкг/дл). У пациентов, перенесших инсульт, низкие уровни цинка встречались намного чаще, чем у пациентов, перенесших ТИА (ОР 2,62; ДИ 1,92-3,57; $p<0,003$). Многомерный анализ показал, что в подгруппе пациентов, перенесших инсульт, низкий уровень цинка в плазме крови четко ассоциировался с тяжестью инсульта (оценка по шкале NIHSS >8 баллов) на момент поступления (ОР 2,68; ДИ 1,1-6,5; $p=0,03$) и с худшими функциональными исходами (>3 баллов по модифицированной шкале Rankin) на момент выписки из стационара (ОР 2,82; ДИ 1,35-5,91; $p=0,035$). Таким образом, низкое содержание цинка в плазме крови является независимым фактором риска, определяющим тяжесть инсульта в момент госпитализации и степень зависимости пациента от посторонней помощи после выписки.

Bhatt A. et al. Stroke Res Treat. 2011 Feb 14

Подготовил Дмитрий Молчанов

Мидокалм в терапии болезненного

С тех пор как в 60-70-е годы XX столетия венгерские ученые выявили у толперизона гидрохлорида свойства блокировать мышечный спазм, препарат Мидокалм (толперизон) стал широко применяться в клинической практике врачей разных специальностей. На протяжении многих десятилетий он с успехом используется как центральный миорелаксант для снятия болезненных спазмов мышц различного генеза (например, при спастическом спинальном параличе, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, инсульте, послеродовых повреждениях мозга, при мышечных спазмах после черепно-мозговой или спинальной травмы, а также при дорсопатии).

Центральное миорелаксирующее действие реализуется за счет дозозависимого подавления входа натрия в клетку – таким образом, снижается частота формирования потенциалов действия. Препарат также блокирует повышение активности задних корешков спинного мозга, вызываемое стимуляцией С-волокон (ноцицептивных афферентных нервов), нормализует повышенную частоту формирования вызванных потенциалов действия, благодаря чему ослабляет болезненный спазм мышц и препятствует хронизации боли [1-3].

Аналгетический эффект Мидокалма заслуживает отдельного внимания. Центральное аналгетическое действие реализуется путем ингибирования проведения возбуждения по ретикулоспинальному пути на уровне ствола мозга. Поэтому аналгетическая активность препарата не связана с блокадой опиоидных рецепторов [4-6]. Также препарат обладает периферическим аналгетическим влиянием по типу местного анестетика, оказывая мембраностабилизирующее действие как на мотонейроны и клетки спинномозговых ганглиев, так и на периферические нервы. Установлено, что толперизон тормозит распространение потенциала действия по С-волоконкам [7], что отражает положительное антиноцицептивное влияние препарата на острую боль [5]. Таким образом, толперизон оказывает лидокаиноподобный эффект, тормозя внутриклеточный ток ионов натрия, и по результатам молекулярных исследований имеет те же места связывания, что и лидокаин [8]. Одновременно аналгетическое влияние Мидокалма реализуется и за счет изменения активности калиевых ионных каналов [9]. Наконец, толперизон блокирует центральные Н-холинорецепторы [10], что способствует торможению поступления ионов кальция в синапсы. Все указанные эффекты приводят к снижению болевых ощущений, гипертонуса и ригидности мышц. Помимо этого, Мидокалм усиливает периферическое кровообращение за счет блокады β_1 -адренорецепторов сосудов, что является дополнительным фактором, способствующим устранению мышечного спазма. Таким образом, препарат оказывает тройное действие – уменьшает мышечный спазм, улучшает кровообращение, купирует боль [11-13].

Эффективность и безопасность применения Мидокалма при болезненном мышечном спазме доказана в ходе двойного слепого

плацебо-контролируемого исследования у 110 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет. Наряду с объективной оценкой эффективности лечения (исследовали динамику болевого порога с помощью альгометрии в 16 симметричных точках туловища и конечностей пациентов) больные субъективно оценивали состояние по интенсивности боли, ощущению напряжения мышц и подвижности позвоночника. Врач также оценивал напряжение мышц и подвижность позвоночника. Пациенты получали толперизон в дозе 300 мг/сут или плацебо в сочетании с физиотерапией и реабилитацией в течение 21 дня. Согласно результатам исследований применение толперизона достоверно уменьшало болезненный мышечный спазм, измеряемый объективно инструментальным методом. Различия между группами лечения и плацебо, которое отмечалось уже на 4-й день, постепенно увеличивалось и становилось статистически достоверным на 10-й и 21-й дни лечения, которые были выбраны в качестве конечных точек для доказательного сравнения. Анализ субъективной оценки результатов лечения, данной врачами и пациентами через 21 день, показал, что в группе больных, получавших толперизон, достоверно чаще результаты лечения оценивались как очень хорошие, тогда как в группе плацебо эффект существенно чаще отсутствовал. Согласно субъективной оценке результатов лечения, данной больными после его окончания, каких-либо значимых различий, касающихся переносимости толперизона и плацебо, выявлено не было. У подавляющего большинства больных отмечалась хорошая переносимость препарата. Результаты ЭКГ, биохимические и гематологические показатели в группе пациентов, принимавших как толперизон, так и плацебо, также не различались. Важно отметить, что более половины (62%) пациентов, включенных в исследование, получали другие виды терапии до начала исследования и у большинства из них (68%) при этом не отмечалось улучшения. Это свидетельствует об эффективности препарата в лечении болезненного мышечного спазма, резистентного к другим видам терапии [4].

По нашим наблюдениям за 28 пациентами, страдающими головной болью с напряжением перикраниальной и цервикальной мускулатуры и получавшими монотерапию Мидокалмом в дозе 450 мг/сут на

протяжении 4 недель, выявлено положительное влияние препарата на проявления цефалгического синдрома, а также нейрофизиологические параметры в виде нормализации показателей болевого порога при прессорном воздействии (с помощью альгометрии) и показателей электромиографии и ноцицептивного флексорного рефлекса. Результаты субъективной оценки эффективности лечения по 5-балльной шкале показали, что у 70% пациентов Мидокалм оказывал выраженное положительное действие. При этом 50% больных назвали эффект лечения хорошим (что проявлялось в уменьшении степени и частоты головной боли, боль была кратковременной, пациенты не прибегали к приему анальгетиков, у них не ухудшалась работоспособность) и 20% – отличным (резкое снижение частоты головных болей во время лечения, либо же головные боли были настолько незначительными, что не снижали качества жизни пациентов). Удовлетворительный эффект характеризовался тем, что головные боли напряжения сохранялись, отмечалось незначительное снижение их частоты у 30% больных. Неудовлетворительного в виде отсутствия всех вышеперечисленных изменений и плохого результатов в виде ухудшения состояния не было [14].

На протяжении многих лет в стандарты терапии болевого синдрома в спине наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) входят миорелаксанты, в частности толперизон. Его широкое применение в терапии состояний, сопровождающихся болезненным мышечным спазмом, обусловлено не только эффективным миорелаксирующим и обезболивающим действием, но и отсутствием значимых побочных реакций и хорошим взаимодействием с НПВП, что во многих случаях позволяет уменьшить дозу последних и вследствие этого ослабить или даже полностью устранить их побочное действие, не снижая эффективности лечения.

Важным преимуществом Мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и мышечной слабости при его приеме.

Это преимущество доказано в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. В исследование вошли 72 здоровых добровольца в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст 21,7 года). В течение 8 дней рандомизированные добровольцы получали 150 или 450 мг толперизона в сутки в три приема либо плацебо. Результаты исследования не показали каких-либо существенных различий в скорости сенсомоторных реакций и быстроте выполнения различных психологических тестов через 1,5, 4 и 6 ч после приема толперизона в дозе 50 или 150 мг либо плацебо.

вегетативной нервной системы НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

МЫШЕЧНОГО СПАЗМА

Аналогичные исследования, проведенные на 8-й день от начала приема препарата, также не показали существенных различий в сравнении с группой плацебо. Это свидетельствует о хорошей переносимости толперизона и возможности назначения его в тех случаях, когда по роду деятельности пациенту требуется сохранить быстроту реакции и способность концентрировать внимание (в том числе при вождении автомобиля) [13].

Следует отметить, что состояния болезненного мышечного спазма сопровождаются местными сосудистотрофическими расстройствами.

! Мидокалм является центральным миорелаксантом, при этом оказывает легкое спазмолитическое и сосудорасширяющее действие, что в совокупности приводит к восстановлению анатомо-функциональных взаимодействий и расширяет терапевтические возможности препарата.

Лечение Мидокалмом начинают с первого дня в эффективной дозировке по 150 мг 3 раза в сутки. Это отличает Мидокалм от других миорелаксантов, назначение которых требует титрования дозы. Для быстрого эффекта препарат вводится внутримышечно по 1 мл (100 мг) два раза в сутки или внутривенно по 1 мл раз в сутки. Введение Мидокалма парентерально позволяет быстро снять боль и уменьшить мышечное напряжение. При вертеброгенном мышечнотоническом синдроме внутримышечное введение 100 мг Мидокалма ослабляет боль уже через 1,5 ч. Терапия в течение недели по 200 мг/сут в/м с последующим переводом на пероральную форму в дозе 450 мг/сут на протяжении двух недель оказывает выраженный эффект. При этом лечение Мидокалмом не только позволяет уменьшить боль, но и снимает кинезиофобию [15], что значительно улучшает качество жизни пациентов. Многолетний клинический опыт применения демонстрирует, что Мидокалм имеет незначительное количество побочных эффектов, не вызывает зависимости и привыкания [13].

Литература

1. Парфенов В.А. Мидокалм в лечении болезненного мышечного спазма при болях в спине // Неврологический журнал. — 2004. — № 6. — С. 39-42.
2. Farkas S., Kocsis P., Bielik N., Gemesi L., Trafikant G. Analysis of the mechanism of action, relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics of silperisone, a new centrally acting muscle relaxant, 19th European Winterconference on Brain Research, (1999) p. 98.
3. Inovay J., Katona J. Ther. Hung 39, 185-7 (1991); Emre M. New developments in the medical treatment of spasticity. In Thilmann A.F. (ed): Spasticity: Mechanisms and Management. Springer-Verlag. — Berlin — Heidelberg 1993. — P. 372-390.
4. Pratzel H.G., Alken R.-G. and Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective

placebo-controlled double-blind trial // Pain 1996; 67: 417-425.

5. Sakaue A., Honda M., Tanabe M. and Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice // J Pharmacol Sci 2004; 95: 181-188.
6. Svensson P., Wang K. and Arendt-Nielsen L. Effect of muscle relaxants on experimental jaw-muscle pain and jaw-stretch reflexes: a double-blind and placebo-controlled trial // Eur J Pain 2003. — 7: 449-456.
7. Quasthoff S., Pojer C., Mori A., Hofer D., Liebmann P., Kieseier B.C. and Schreibmayer W. No blocking effects of the pentapeptide QYNAD on Na⁺ channel subtypes expressed in Xenopus

- oocytes or action potential conduction in isolated rat sural nerve // Neurosci Lett 2003; 352: 93-96.
8. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling // Arch Pharm (Weinheim) 1996; 329: 171-178.
9. Hinck D. and Koppenhofer E. Tolperisone a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // Gen Physiol Biophys 2001; 20: 413-429.
10. Кочиш П., Тарнава И., Комач Д., Сомбатхеи Ж., Фаркаш Ш. // Мидетон: миорелаксант центрального действия производства фирмы Гедеон Рихтер. — Acta Pharmaceutica Hungarica. — 2002. — Vol. 72. — P. 49-61.
11. Андреев А.В., Громова О.А., Егоров С.В. // Лечение мидокалмом головных болей напряжения у больных молодого возраста. — Consilium-Medicum. — 2001. — № 6.
12. Андреев А.В. В кн.: Никитин Ю.М., Труханов А.И., ред. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. — М., 1998. — С. 115-27.

13. Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial // Pharmacopsychiat. — 1998. — 31. — P. 137-142.
14. Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С., Гордеев С.А. Исследование эффективности препарата Мидокалм при лечении хронических головных болей напряжения, сопровождающихся напряжением перикраниальных и цервикальных мышц // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005; 105 (12): 13-7.
15. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов // Журн. неврол. и психиат. — 2000. — № 5. — С. 26-31.

«Русский медицинский журнал»,
т. 18, № 26, 2010 г.

3

МИДОКАЛМ®

толперизон

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Без боли в спине

и седативного эффекта

ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗИРОВКА

150 мг x 3 раза в день

Толперизон (Мидокалм) входит в Европейское руководство по лечению неспецифической боли в спине

European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. November, 2004

Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

Представительство "Рихтер Гедеон" в Україні: м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.
Тел./факс: (044) 492-99-11 • E-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua

Рег. серія, № П.05.03/066448 от 21.05.2003, П.05.03/066898 от 21.05.2003