

Применение препаратов офф-лейбл в реальной клинической практике

Б. В. Агафонов, к.м.н., проф., проф. кафедры
В. А. Круглов, д.м.н., проф., проф. кафедры
Н. Н. Шевцова, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра общей врачебной практики (семейной медицины) ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Use of off-label drugs in real clinical practice

B. V. Agafonov, V. A. Kruglov, N. N. Shevtsova

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

Нарушения сна, инсомния — клинический синдром, для которого характерно нарушение сна и дневного бодрствования. Диагноз устанавливается на основании жалоб, физикального обследования, сбора анамнеза. Лечение инсомнии включает в себя соблюдение гигиены сна, назначение медикаментозной терапии, психотерапии. Многие пациенты не считают проблемы со сном, особенно эпизодического характера, болезнью и не всегда жалуются на расстройство сна доктору, в связи с чем не получают адекватной помощи, а занимаются самолечением, которое приводит к неблагоприятным последствиям.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, снотворные, гипнотики, Калмирекс.

Summary

Sleep disorders, insomnia is a clinical syndrome characterized by sleep and daytime wakefulness disorders. The diagnosis is established on the basis of complaints, physical examination, history taking. Treatment of insomnia includes sleep hygiene, the appointment of drug therapy, psychotherapy. Many patients do not consider problems with sleep, especially of an episodic nature, a disease, and do not always complain of a sleep disorder to the doctor, and therefore do not receive adequate help, and engaged in self-treatment, which leads to adverse effects.

Key words: sleep disorders, insomnia, hypnotics, hypnotics, Kalmirex.

Сон — естественный физиологический процесс, во время которого деятельность мозга и реакция на внешние факторы снижаются. Продолжительность сна у человека составляет от 4–5 до 7–8 часов. Если сна недостаточно, то развивается астения и снижаются иммунитет, активность, трудоспособность, качество жизни, психоэмоциональное состояние, в отдельных случаях могут развиваться различные заболевания.

Эпидемиология

Высокая распространенность в популяции инсомнии, нарушения ночного сна и дневного бодрствования определяют медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Согласно российским и зарубежным данным проблемы со сном резко возросли в последние пять лет с 8–15 до 20 %, а в отдельных регионах и выше. Многие исследователи связывают это с тяжелым социально-экономическим положением, психоэмоциональным напряжением, стрессовой ситуацией в мире [1].

Факторы риска и патофизиологический механизм

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития инсомнии. К немодифицируемым факторам риска относят генетическую предрасположенность, женский пол (женщины болеют в 1,5–2,0 раза чаще), возраст. К модифицируемым — острый стресс, длительные психоэмоциональные перегрузки, характер работы (скользящий график с ночными сменами и напряженным ритмом). Серьезную проблему представляют некоторые лекарственные средства, такие как антибиотики, гормональные, антиаритмические, гипотензивные, антидепрессанты, диуретики, ноотропные препараты, которые могут нарушить сон. Известно, что острые и хронические соматические и неврологические заболевания провоцируют развитие инсомнии, с другой стороны, расстройства сна коморбидны этим патологическим состояниям. Смена часового пояса может привести к нарушению сна и даже к десинхрозу, рассогласованию внутренних биоло-

гических часов с часами геофизическими. Нарушение сна практически всегда является одним из симптомов тревожных и депрессивных реакций.

Пациенты с инсомнией находятся постоянно, особенно во второй половине дня, в возбужденном состоянии, что обусловлено увеличением секреции кортизола, который способствует гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы, повышению частоты сердечных сокращений, температуры. Это может привести к почечной, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и артериальной гипертензии [1, 2].

Классификация и клиническая картина

Расстройства сна считаются истинными, если они наблюдаются чаще трех раз в неделю в течение месяца. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра расстройства сна относятся к классу VI «Болезни нервной системы», блоку G40–G47 «Эпизодические и пароксизмальные расстройства» и кодируются под шифрами: G47.0 — идиопатиче-

ская инсомния, нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница); G47.1 — нарушения в виде повышенной сонливости, гиперсомния; G47.2 — нарушения цикличности сна и бодрствования, G47.9 — неуточненное нарушение сна. Сочетание нарушения сна с повышенной сонливостью определяется как диссомния.

По происхождению выделяют первичные и вторичные инсомнии. Первичные инсомнии обусловлены личностными психофизиологическими особенностями. Вторичные инсомнии развиваются на фоне психиатрических, неврологических или соматических заболеваний, при приеме каких-либо медикаментозных препаратов или в результате внешних неблагоприятных условий. По Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) выделяют острую инсомнию продолжительностью менее трех месяцев, причиной которой являются стрессовая, конфликтная ситуации, хроническую — свыше шести месяцев и неуточненные расстройства, если окончательный диагноз неясен и требует дообследования. Согласно статистическим данным у 15–20% пациентов с острой инсомнией велика вероятность ее хронизации, что обусловлено многими причинами: несвоевременным обращением за медицинской помощью, низким комплаенсом, в отдельных случаях ошибочными или неадекватными действиями врача [1, 2].

Клиническая картина инсомнии может быть различна. Проявлениями этого клинического синдрома могут быть любые нарушения процесса сна: его инициации (пресомнические), поддержания (интрасомнические) или завершения (постсомнические) расстройства нарушений. При пресомнических расстройствах сон нарушается в самом начале. В норме сон должен наступить в течение 30 минут. Пресомническое расстройство проявляется трудностями засыпания в течение длительного времени. Тревожные мысли, вечерняя гиперактивность, вызванная различными причинами, в том числе страхом бессонницы, приемом алкоголя, возбуждающими напитками, удлиняют период засыпания до 3–4 часов. Утром человек чувствует себя уставшим, разбитым, раздражительным, нарушается концен-

трация внимания. Интрасомнические расстройства проявляются частыми ночными пробуждениями, трудностями засыпания после таких пробуждений, ощущением поверхностного сна. Причин для этого вида нарушений много, в том числе соматические заболевания. В течение дня человек постоянно чувствует себя усталым. Для постсомнических расстройств характерно раннее, преждевременное на 1–2 часа пробуждение, после чего уже не получается заснуть. Как правило, этот вид нарушений характерен для тревожных и депрессивных расстройств.

Диагностика

Сложный механизм развития инсомнии, бездоказательное установление причинно-следственной связи, использование схем лечения независимо от типа инсомнии, недооценка коморбидной патологии затрудняют диагностику. Выбор правильной тактики лечения сложен, поскольку нередко доктора, да и пациенты не воспринимают расстройство сна как значимую и серьезную проблему, требующую обследования и обоснованного лечения.

Алгоритм диагностики инсомнии включает сбор жалоб, анамнеза заболевания, семейный анамнез (прослеживается наследственная предрасположенность, особенно по женской линии), физикальный осмотр при вторичной инсомнии, тестирование с использованием анкет и шкал (Питтсбургский индекс качества сна, Эпвортская шкала сонливости и другие) [3, 4].

Лечение

Как правило, лечение инсомнии начинают с немедикаментозной терапии или с сочетания медикаментозного лечения с немедикаментозным. Большое значение имеют поведенческие и психологические методы коррекции, гигиена и режим сна, ведение дневника сна для анализа причин нарушения сна. Лечение препаратами на растительной основе, например, валерианы (уровень рекомендаций IIА), или гормона шишковидной железы мелатонина хорошо помогают при несложных расстройствах сна, не связанных с сопутствующими заболеваниями (уровень рекомендаций IIБ).

Снотворные средства или гипнотики

Первое поколение — барбитураты, практически не назначаются в настоящее время в связи с токсичностью и выраженными побочными симптомами. Допускается их применение в отдельных случаях коротким курсом. Однако пациенты часто самостоятельно приобретают их и принимают повышенные дозы длительное время, поскольку они вызывают анксиолитический эффект.

Второе поколение — производные бензодиазепинов (нитразепам, флуразепам, темазепам, мидазолам (уровень рекомендаций IIА), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (уровень рекомендаций IIВ), диазепам, клоназепам (уровень рекомендаций IIБ). Эту группу препаратов назначают в качестве анксиолитиков на 1–2, в отдельных случаях до четырех недель. Поскольку препараты имеют еще и снотворный эффект, пациенты нередко принимают их в качестве снотворного, что допускается, но только коротким курсом. Очень часто рекомендации доктора нарушаются.

Клинический случай 1

К врачу общей практики поступила женщина 36 лет с жалобами на слабость, снижение активности, головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, расстройство речи. О себе сообщила, что в течение шести месяцев после смерти матери живет одна, не работает, ощущает постоянную тревогу, не может заснуть. На приеме сообщила, что подруга-провизор порекомендовала для сна 20 капель корвалола, которые вначале улучшили состояние, через некоторое время дозы стало не хватать, постепенно пациентка увеличила дозу до половины флакона на ночь. Не помнит, как постепенно стала плохо себя чувствовать, отмечала низкое артериальное давление, иногда 80/40 мм рт. ст., развились апатия, депрессия, зависимость от препарата. При осмотре астенизирована, эмоционально лабильна, речь дизартрична, нистагмод при крайних отведениях. Сухожильные рефлексы оживлены. Из-за нарушений координации самостоятельно не может ходить, стоять

в позе Ромберга. Мимопопадание и интенционное дрожание в пальцевой и коленно-пяточной пробах.

Заключение: состояние пациентки обусловлено токсическим действием фенобарбитала и брома, входящих в состав корвалола в результате передозировки препарата и недопустимого срока приема.

Клинический случай 2

Мужчина 52 лет после стрессовой ситуации обратился к неврологу с жалобами на панические атаки и нарушение сна: он просыпался несколько раз среди ночи, после чего не мог долго заснуть. Для купирования панических атак был рекомендован бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и курсом антидепрессант. Однако пациент решил принимать вместо антидепрессанта только бромдигидрохлорфенилбензодиазепин ежедневно. После года приема бромдигидрохлорфенилбензодиазепа, в течение которого к доктору не обращался, появились нарушения концентрации, рассеянность, стал отмечать плохое настроение. Когда пациент самостоятельно решил прекратить прием препарата, у него опять появились панические атаки и нарушения сна. Ему пришлось обратиться к психиатру и долго лечиться от лекарственной зависимости.

Методами доказательной медицины подтверждена эффективность Z-препаратов — снотворных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, которые имеют преимущество перед бензодиазепинами в связи с более низкой вероятностью развития привыкания, зависимости, синдрома отмены, развития когнитивных и депрессивных расстройств [3, 4]. К этим препаратам относятся зопиклон, золпидем, залеплон (уровень рекомендаций IA). Зопиклон связывается преимущественно с $\alpha 1$ -субъединицей ГАМКА-рецепторного комплекса, что и объясняет снотворный эффект препарата. Залеплонум обладает таким же механизмом действия, имеет самый короткий период полувыведения (1 час). Золпидем является агонистом ГАМКА-рецепторов с периодом полувыведения 2½ часа, показанием к назначению препарата являются кратковремен-

ные и хронические инсомнические нарушения. Z-препараты являются симптоматической, но эффективной терапией при инсомнии. Они выписываются на специальном рецепте и нередко отсутствуют в аптеке, что затрудняет их приобретение, поэтому пациенты сами себе назначают лекарственные препараты, которые не сложно купить, к их числу относятся, например, антигистаминные. Только два блокатора гистаминовых рецепторов разрешено недлительно использовать в качестве снотворных при эпизодической инсомнии — это дифенилгидрамин и доксиламин. Они блокируют H1-гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе, понижают активность одной из главных активирующих систем — гистаминергической [5, 6].

Клинический случай 3

Женщина 43 лет обратилась к врачу общей практики с жалобами на резкое ухудшение зрения, снижение артериального давления, затрудненное мочеиспускание, запоры, которые стали ее беспокоить в последние три месяца. Из анамнеза известно, что она уже длительно работает в ночную смену, что привело к нарушению сна: сон стал прерывистым, неглубоким с яркими сновидениями. Весной впервые в жизни появилась аллергия на цветение, был рекомендован хлоропирамин. Пациентка обратила внимание, что на фоне приема препарата стала лучше спать. Аллергия быстро прошла, но еще год больная продолжала прием препарата, постепенно повышая дозу до пяти таблеток перед сном. Вскоре появились вышеперечисленные жалобы, с которыми обратилась к доктору. При осмотре были выявлены тахикардия, аритмия. Вся клиническая картина была расценена как побочные симптомы, которые развились на фоне передозировки антигистаминного препарата.

Многие медикаментозные средства вызывают сонливость и одновременно с этим способствуют развитию головокружения, расстройству координации, расслаблению мышц, значительно нарушают концентрацию внимания, замедляют реакции.

Во всех инструкциях к этим препаратам имеются предупреждения о побочных симптомах. Рекомендовано в период лечения соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Лекарственные средства, у которых сонливость является побочным симптомом в качестве снотворного, принимать противопоказано. Известно, что к таким препаратам относятся препараты из группы миорелаксантов. Поскольку миорелаксанты снижают повышенный мышечный тонус, то в отдельных случаях некоторые из них, например, тизанидин, могут вызывать расслабление всего тела, сонливость и чувство легкого опьянения. По инструкции во время приема тизанидина следует избегать деятельности, требующей высокой концентрации внимания, быстрых психомоторных реакций. Седативный эффект препарата усиливается при совместном приеме с алкоголем [7, 8]. Большой интерес представляет исследование, проведенное D.A. Gelber и соавт., в котором были описаны побочные эффекты различной степени выраженности у постинсультных больных с мышечной спастичностью при приеме тизанидина (сирдалуда), которые возникали более чем у 60 % больных в виде слабости, головокружения, сонливости, сухости во рту, ортостатической гипотензии [9].

Клинический случай 4

Мужчина 75 лет пониженного питания был госпитализирован в травматологическое отделение с переломом шейки бедра. Из анамнеза известно, что 10 месяцев назад обращался к врачу общей практики с жалобами на боль в спине. После обследования были рекомендованы к приему в течение пяти дней нестероидный противовоспалительный препарат мелоксикам 15 мг в сутки и миорелаксант тизанидин по определенной схеме — при хорошей переносимости допускалось постепенное увеличение дозы с 2 до 4 мг три раза

в день. Пациент был предупрежден о возможных побочных симптомах тизанидина, таких как сонливость, слабость, снижение активности, сухость во рту, снижение артериального давления, урежение пульса. Кроме боли в спине в течение последнего года у пациента отмечалось нарушение сна — вечером долго не мог заснуть ввиду сложности раннего пробуждения с невозможностью после этого заснуть, в течение ночи часто просыпался, сон был поверхностным, из-за чего отмечались в течение дня вялость, снижение активности, разбитость. О проблемах со сном пациент доктору не рассказал, поскольку не считал это серьезным заболеванием. Когда пациент начал принимать тизанидин, то заметил, что лучше стал спать. После отмены миорелаксанта сон нарушился опять. Пациент решил продолжить прием препарата самостоятельно, однако со временем снотворный эффект тизанидина уменьшался и для нормализации сна требовалась все большая доза. В конечном итоге он стал принимать 18 мг тизанидина в сутки на ночь, несмотря на головноекружение, нарушение координации и мышечное расслабление, которые появились в дневное время, что и привело его к травме.

Таким образом, все лекарственные препараты имеют строгие показания и противопоказания, нарушение которых может привести к нежелательным последствиям.

Из всех имеющихся миорелаксантов центрального действия препарат толперизон в целом хорошо переносится, что позволяет его назначать при мышечно-тоническом и спастическом синдромах. Важным преимуществом толперизона перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и мышечной слабости при его приеме. Многочисленные исследования показали высокий профиль безопасности и эффективности толперизона. Фармакокинетика препарата не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пациентам разных возрастных групп. Кроме того, не выявлено его взаимодействия с другими лекарственными средствами [10]. Все большее интерес привлекает возможность применения в клинической практике Калмирекса, отечественного толперизона, который может быть препаратом выбора благодаря эффективности, безопасности, хорошей переносимости и ценовой доступности. В настоящее время Калмирекс широко применяется в клинической практике врачей разных специальностей.

Таким образом, принимая лекарственный препарат офф-лейбл, то есть без учета показаний официальной инструкции, пациент подвергает себя риску развития различных побочных симптомов, которые могут привести к осложнениям, в том числе к нежелательным серьезным явлениям.

Список литературы

1. Полуэктов М. Г., Бузунов Р. В., Авербух В. М., Вербицкий Е. В. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // *Consilium Medicum «Неврология и ревматология»*. — 2016. — № 2. С. 41–51.
2. Полуэктов М. Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. Спец. (12)* / 2013. С. 20–22.
3. Левин Я. И., Елигулашвили Т. С., Посохов С. И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль имована // *Расстройства сна* / под ред. Ю. А. Александровского, А. М. Вейна. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. С. 56–61.
4. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D. et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // *Sep. Hop. Paris*. 1996. Vol. 72. № 13–14. P. 428–439.
5. Левин Я. И. Клинический опыт применения зопиклона (Релаксон) при инсомнии // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2011. № 1. С. 14–20.
6. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Донормил в терапии инсомнии // *Лечение нервных болезней*. 2005. Т. 6. № 2 (16). С. 18–21.
7. Gracies J. M. Pathophysiology of spastic paresis. Emergence of muscle overactivity // *Muscle and Nerve*. 2005. Vol. 31. P. 552–578.
8. Hutchinson D. R. Modified release tizanidine: a review // *J. Int. Med. Res*. 1989. Vol. 17. P. 565–573.
9. Gelber D. A., Good D. C., Dromerick A. et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of Tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 1841–1846.
10. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine*. 2003. Sep. 1, 28 (17): 1978–92.

Российские ученые исследуют препарат для лечения шизофрении, не вызывающий привыкания

Российские фармакологи обнаружили препарат, который сможет быть использован в разработке новых подходов к лечению психических расстройств у людей — шизофрении и обсессивно-компульсивного расстройства, для которого характерны навязчивые состояния. О результатах лабораторных исследований с животными рассказал соавтор исследования Илья Суханов, заведующий лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии имени А. В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) имени академика И. П. Павлова.

«Наш препарат влияет на дофаминергическую нейротрансмиссию. Вещества из этой группы сейчас проходят доклинические испытания в качестве новых препаратов для лечения шизофрении. Есть надежда, что наши доклинические данные позволят представителям фармкомпаний в будущем расширить спектр показаний на обсессивно-компульсивное расстройство», — пояснил собеседник агентства.

При навязчивом состоянии, характерном для обсессивно-компульсивного расстройства, у человека формируются навязчивые мысли, от которых он пытается избавиться, повторяя одни и те же действия. У голодной крысы при условии получения корма каждую минуту формируется навязчивое потребление жидкости — за час животное может выпить до 80 мл воды, что значительно превышает суточную норму.

В ходе эксперимента фармакологи вводили в организм крысы гетероциклическое соединение, активизирующее TAAR1-рецепторы центральной нервной системы, которые принимают участие в регуляции передачи сигнала между нейронами в головном мозге. В результате у животных снижалось навязчивое (компульсивное) потребление воды. Препарат не вызывал привыкания при повторном применении.

«Если в среднем крысы пили порядка 35 мл в час, то на фоне препарата в не самой высокой дозе они потребляли около 10 мл. Обнаруженный эффект напрямую зависел от дозы препарата», — сказал представитель ПСПбГМУ. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда. По данным ВОЗ, более 300 млн человек в мире страдают от депрессии, 21 млн — от шизофрении.

ИСТОЧНИК: ТАСС