

Использование препарата Мексиприм в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией: данные исследования «Каскад»

Т.С. МИЩЕНКО, д. мед. н., профессор; В.Н. МИЩЕНКО, к. мед. н.; И.А. ЛАПШИНА, к. мед. н.

/Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, Харьков/

Резюме

Використання препарату Мексиприм у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію: дані дослідження «Каскад»

Т.С. Міщенко, В.М. Міщенко, І.О. Лапшина

Метою даного дослідження була оцінка ефективності та безпеки вживання препарату Мексиприм® («МІР-ФАРМ», Росія) в таблетованій формі у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ), що розвинулася на фоні артеріальної гіпертензії (АГ) та/або атеросклерозу. Було обстежено 1098 пацієнтів з ДЕ гіпертонічного і атеросклеротичного генезу у віці від 30 до 75 років. Усі хворі отримували препарат Мексиприм® у дозі 250 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 5 днів, потім 125 мг (1 табл.) 3 рази на добу протягом 20 днів. На фоні лікування препаратом Мексиприм® було відмічено поліпшення суб'єктивних симптомів ДЕ, зменшився рівень больових відчуттів за даними візуальної аналогової шкали. Досліджуваний препарат добре переноситься пацієнтами і не викликає будь-яких клінічно значимих побічних ефектів.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, лікування, Мексиприм

Summary

Use of the Preparation Mexiprim in the Treatment of Patients with Discirculatory Encephalopathy: the Results of the Study «Cascade»

T.S.Mishchenko, V.N.Mishchenko, I.A.Lapshyna

The purpose of the study was to explore the efficacy and safety of the Mexiprim tablet form in patients with discirculatory encephalopathy (DE), developed on the background of arterial hypertension (Ah) and/or atherosclerosis. The study included 1098 patients with DE hypertension and/or atherosclerosis genesis, aged 30–75 years. All patients have taken Mexiprim («MIR-PHARM», Russia) in the dose of 250 mg (2 tab.) 3 times a day for 5 days, then 125 mg (1 tab.), 3 times a day for 20 days. On the background of drug treatment Mexiprim it was noted the improvement of the subjective symptoms of DE, decreased level of pain in the visual analog scale. The drug Mexiprim tablets, well-tolerated by patients and did not cause any clinically significant adverse effects.

Key words: discirculatory encephalopathy, arterial hypertension, atherosclerosis, treatment, Mexiprim



На рубеже второго и третьего тысячелетий одной из главных проблем здравоохранения стала цереброваскулярная патология – третья или вторая причина смертности и одна из основных причин инвалидизации населения во многих странах мира. Как отмечают эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в будущем количество цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) будет возрастать, что связано с «постарением» населения планеты и увеличением распространенности как в развитых, так и в развивающихся странах таких факторов риска ЦВЗ, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни сердца, гиперхолестеринемия, курение, ожирение, гиподинамия и др. [1].

В Украине в 2010 году было зарегистрировано больше 3 млн больных с различными формами ЦВЗ. За последние 10 лет темпы роста этой патологии возросли в 2 раза. В структуре ЦВЗ мозговой

инсульт (МИ) – наиболее тяжелая форма этой патологии – занимает лишь 3,8%. В 2010 году было зарегистрировано 106 427 новых случаев МИ, что на 100 тысяч населения составляет 280,3. В Украине МИ встречается 2 раза чаще, чем инфаркт миокарда. Частота встречаемости транзиторных ишемических атак (ТИА) в нашей стране в 2010 году составила 97,8 на 100 тысяч населения, т.е. 36 891 пациент перенес ТИА [2–4]. Львиную долю в структуре ЦВЗ в нашей стране занимают хронические нарушения мозгового кровообращения – дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ).

Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз являются основными причинами ДЭ. Установлено, что в процессе развития и прогрессирования АГ и атеросклероза на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных

деструктивных (острых, повторных), вторичных репаративных изменений и адаптивных процессов – ДЭ головного мозга [5].

Морфологической основой ДЭ являются мелкоочаговые и диффузные изменениями белого вещества головного мозга, а также явления кортикальной и субкортикальной атрофии головного мозга [5].

Клиническая картина ДЭ имеет прогрессирующее развитие, на основании выраженности симптоматики ее разделяют на 3 стадии. Характерной особенностью ДЭ является сочетание неврологических симптомов и синдромов, эмоциональных расстройств и когнитивных нарушений [2, 5, 6].

ДЭ является фактором высокого риска развития МИ и сосудистой деменции.

Морфологической основой когнитивных нарушений у больных с ДЭ является очаговое и/или диффузное поражение головного мозга, микрокровоизлияния, множественные «немые» инфаркты мозга, единичные инсульты в «стратегически значимых» зонах, повторные инсульты. Такие структурные изменения головного мозга приводят к феномену «разобщения» – нарушению связей лобных долей и подкорковых структур [7–18].

Лечение ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, должно быть по возможности этиотропным и патогенетически обоснованным. Оно включает выявление и коррекцию факторов риска у каждого больного, улучшение церебральной гемодинамики и метаболизма мозга, коррекцию когнитивных расстройств, лечение неврологических симптомов и синдромов. Обосновано в лечении применение препаратов, которые обладают вазоактивными, нейропротективными и метаболическими эффектами. Таким требованиям отвечают антиоксиданты [8].

Одним из наиболее перспективных препаратов группы антиоксидантов являются производные 3-оксипиридина – этилметилгидроксипиридина сукцинат (торговое название – Мексиприм, «Мир-Фарм», Россия), способные проникать через гематоэнцефалический барьер. Проявляя антиоксидантные свойства, Мексиприм угнетает процессы свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов, с другой стороны – активируя супероксиддисмутазу, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом [19].

С модулирующим влиянием Мексиприма на ГАМК-рецепторный комплекс связано анксиолитическое его действие. Антигипоксическое действие обусловлено, прежде всего, его собственными антиоксидантными свойствами. Мексиприм является антигипоксантом, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий и активацией их энергизирующей функции. Кроме того, антигипоксическое действие Мексиприма связано с входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Активация сукцинатаксидазного пути окисления в условиях гипоксии способствует повышению резистентности клеток мозга к дефициту кислорода. Ноотропное действие Мексиприма обусловлено его способностью повышать активность нейромедиаторов, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга.

Таким образом, терапия неврологических расстройств и когнитивных нарушений, обусловленных атеросклерозом

и артериальной гипертензией у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, требуют патогенетически обусловленного подхода, что возможно при применении препаратов, обладающих вазоактивными, психостимулирующими и ноотропными свойствами.

Целью данного исследования явилось оценка эффективности и безопасности применения препарата Мексиприм® (Россия) в таблетированной форме у пациентов с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза.

Задачами исследования были: оценить влияние препарата Мексиприм на основные субъективные проявления ДЭ, на повседневную жизненную активность, общее состояние и показатели качества жизни с помощью визуальной аналоговой шкалы; оценить переносимость препарата Мексиприм, выявить возможные побочные явления.

Материалы и методы исследования

В данное открытое исследование было включено 1098 пациентов (455 женщин, 643 мужчины) с ДЭ I–II степени, которые находились под наблюдением врачей неврологов и терапевтов Украины. ДЭ I степени была диагностирована у 381 (35%) больного, ДЭ II степени – у 717 (65,3%). У 791 (72 %) пациента ДЭ развивалась на фоне АГ, у 307 (28%) больных – на фоне атеросклероза. Сахарный диабет имели 199 (18%) пациентов. Возраст участников исследования составил от 30 до 75 лет. Один пациент прекратил исследование досрочно из-за жалоб на боль в эпигастральной области. 17 больных по различным причинам, не связанным с состоянием здоровья, не явились на финальный осмотр.

У 64 (5,8%) пациентов диагноз ДЭ был поставлен впервые, у 114 (10,4%) – данная патология отмечалась сроком до 1 года, у 199 (18,1%) – от 1 года до 3 лет, у 264 (24,0%) – от 3 до 5 лет, у 457 (41,6%) больных ДЭ была диагностирована более 5 лет тому.

Все пациенты получали исследуемый препарат Мексиприм® («Мир-Фарм», Россия) в дозе 250 мг (2 табл.) 3 раза в сутки в течение 5 дней, затем 125 мг (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 20 дней. Препарат рекомендовалось принимать после еды. Длительность исследования – 25 дней.

Диагноз ДЭ ставился на основании жалоб больных, анамнестических данных, данных клинко-неврологического обследования, а также ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования каротидных артерий шеи, компьютерной томографии головного мозга.

Пациенты получали базисную терапию: антигипертензивные средства (ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, блокаторы β-адренорецепторов), а также антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель).

В работе были применены следующие методы обследования:

- для оценки основных субъективных клинических проявлений (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, общая слабость, повышенная утомляемость, нарушение памяти) заболевания использовали 5-бальную рейтинговую шкалу со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренная

выраженность, 3 – выраженные проявления, 4 – грубые проявления;

- качество жизни больных оценивалось с помощью визуальной аналоговой шкалы;
- оценка переносимости основывалась на всех этапах исследования по выбору одного из вариантов ответа: отличная, хорошая, удовлетворительная, плохая.

Результаты исследования

Оценка основных субъективных клинических проявлений заболевания

При клиническом обследовании, которое включало подробный сбор жалоб, данные анамнеза, неврологического статуса, у всех обследованных больных были признаки ДЭ атеросклеротического и/или гипертонического генеза.

До начала исследования в клинко-неврологической симптоматике большинства пациентов обращало на себя внимание разнообразие субъективной симптоматики. Большинство клинических симптомов можно считать характерными для всех обследованных больных ДЭ. В их число входит: головная боль, головокружение, шум в голове (как периодический, так и постоянный), нарушение сна, общая слабость, быстрая утомляемость, снижение памяти.

Динамика субъективной симптоматики представлена в таблице 1.

Распределение больных в зависимости от динамики выраженности субъективных неврологических признаков ДЭ на фоне лечения препаратом Мексиприм® представлено в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблицах 1 и 2, под влиянием 25-дневной терапии препаратом Мексиприм® отмечается существенное ослабление выраженности неврологической симптоматики ДЭ как в среднем в группе, так и по динамике распределения больных внутри групп в зависимости от степени ослабления субъективных показателей заболевания.

Наиболее значимые изменения по завершению 25-дневной терапии препаратом Мексиприм® касались таких показателей, как головная боль, головокружение, утомляемость, общая слабость, нарушение памяти, по которым отмечена либо полная редукция жалоб, либо значительное увеличение числа пациентов со снижением степени выраженности жалоб от 4 до 1–2 баллов (см. табл. 4).

Таблица 1. Влияние препарата Мексиприм® на динамику субъективной симптоматики у обследованных больных

Субъективные симптомы	Исходный визит (n=1098)		Финальный визит (n=1080)	
	Абс.	%	Абс.	%
Головная боль	1065	97,0	733	67,8
Головокружение	1015	92,4	716	66,2
Шум в голове	962	87,6	698	64,6
Нарушение сна	932	84,9	557	51,5
Общая слабость	961	87,5	565	52,2
Утомляемость	983	89,5	565	52,2
Нарушение памяти	921	83,9	679	62,8

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от динамики выраженности субъективных неврологических признаков дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения препаратом Мексиприм®

Неврологические жалобы	Дни исследования	Распределение числа больных по степени выраженности признака, баллы				
		0	1	2	3	4
Головная боль	Исходный визит	33	81	367	483	134
	Финальный визит	365	520	190	5	0
Головокружение	Исходный визит	83	119	374	398	124
	Финальный визит	382	445	243	10	0
Шум в голове	Исходный визит	136	179	353	328	102
	Финальный визит	400	430	229	20	1
Нарушения сна	Исходный визит	166	296	367	212	57
	Финальный визит	541	410	113	13	3
Общая слабость	Исходный визит	137	235	385	280	59
	Финальный визит	508	421	141	9	1
Утомляемость	Исходный визит	115	240	394	288	61
	Финальный визит	533	385	148	13	1
Нарушение памяти	Исходный визит	177	257	355	251	58
	Финальный визит	419	432	189	40	0

Оценка выраженности болевого синдрома по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ – visual analog scale, VAS)

Распределение больных с ДЭ относительно динамики выраженности болевого синдрома по данным визуальной аналоговой шкалы на фоне лечения препаратом Мексиприм® представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, на момент начала исследования у большинства пациентов уровень болевых ощущений по данным визуальной аналоговой шкалы был достаточно высок. Так, уровень боли в начале исследования у 278 (25,3%) пациентов был на уровне 0–20 мм, у 427 (38,9%) – на уровне 21–40 мм, у 265 (24,1%) – 41–60 мм и только у 128 (11,7%) больных он был на уровне 61–100 мм.

Таблица 3. Распределение больных с дисциркуляторной энцефалопатией относительно динамики выраженности болевого синдрома по данным визуальной аналоговой шкалы на фоне лечения препаратом Мексиприм®

Уровень боли, мм	Исходный визит (n=1098)	Финальный визит (n=1080)
0–20	278	12
21–40	427	34
41–60	265	175
61–80	123	500
81–100	5	359

Таблиця 4. Результати переносимості 25-денного курсу лічення препаратом Мексиприм® у больних с дисциркуляторної енцефалопатією

Оцінка переносимості	Промежуточний візит (n=1098)		Фінальний візит (n=1080)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отличная	631	58	680	63
Хорошая	466	42	400	37
Удовлетворительная	–	–	–	–
Плохая	1	0,1	–	–

На фоні лічення препаратом Мексиприм® дані показавали суттєво змінилися. Так, тільки у 12 (1,1 %) больних болевые ощущенія по даним візуальної аналогової шкали осталися на рівні 0–20 мм. У 34 (3,1%) больних – на рівні 21–40 мм, у 175 (16,2 %) – 41–60 мм. У більшості больних (859 пацієнтів, 79,6%) рівень болевих ощущеній був низьким или отсутствовал вообще.

Таким образом, препарат Мексиприм® оказує позитивне впливання на рівень болевих ощущеній пацієнтів с ДЭ по даним ВАШ.

Оцінка переносимості

Результати переносимості 25-денного курсу лічення препаратом Мексиприм® у больних с ДЭ представлени в таблиці 4.

Как видно из таблицы 4, у більшості (63%) обстежених пацієнтів к окончанию клінічного дослідження отмечалась «отличная» переносимість препарату Мексиприм. У 42% пацієнтів на проміжному візиті и у 37% больних на фінальному візиті отмечалась «хорошая» переносимість препарату Мексиприм, т.е. легкіє побочніє ефекти в виде тошноты, сухости слизистой оболочкі полости рта, нарушения процесса засыпания, ощущенія тревоги. Все эти побочніє ефекти не требовали медичинського втручання и отмены препарату и прошли самостоятельно. У 1 пацієнта была отмечена «плохая» переносимість препарату Мексиприм, и он прекратил исследование досрочно из-за жалоб на боль в области эпигастрия.

Выводы

1. Препарату Мексиприм® при приёме в дозе 250 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 5 дней, а затем 125 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 20 дней способствует улучшению субъективных симптомов ДЭ.
2. Препарату Мексиприм® оказує позитивне впливання на рівень болевих ощущеній пацієнтів с ДЭ по даним ВАШ.
3. Препарату Мексиприм® хорошо переносится пациентами и не вызывает каких-либо клинически значимых побочных эффектов при длительном приеме.
4. Препарату Мексиприм® («Мир-Фарм», Россия) может быть рекомендован для применения в клинической практике для лічення больних с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза.

Перечень литературы находится в редакции

В открытом многоцентровом исследовании приняли участие врачи-неврологи и терапевты:

Симферополь: Сейдаметова З.Р., Малинкин В.В., Павловская Н.В., Фариков С.Э., Горбунова И.А., Лебедева А.Н., Воробьева Л.П., Кокарева М.А., Турская И.Н., Хижазы И.А.

Мариуполь: Онищенко В.В., Хаврах И.В.

Донецк: Шуляк Е.С., Котукова Е.Г., Попович В.В., Щербак С.В., Веревкина Н.А., Кузьменко Е.А., Селезнева С.В., Лютикова Л.В., Марусичина Е.А., Бейда И.В.

Полтава: Слюсарь Н.А.

Киев: Зинчук Т.В., Анджапаридзе Н.П., Кравченко А.В., Рышкова И.А., Рудяченко Л.Н., Романюк С.А., Бычкова М.Н., Легкая Е.А., Ткаченко И.И., Татарчук И.М.

Львов и Львовская обл.: Войтович Т.И., Мотульская Г.В., Метелица В.В., Лысак З.З., Мазур Т.М., Баглай Р.М., Мыськив Л.П., Заяц В.Ч., Гамаль М.П., Казимирская Р.В., Орыщич Г.В., Чапля О.Н., Качараль В.Б., Гнатюк О.П., Коляда Л.Н.

Херсон: Загоренко И.В., Мороз В.И., Кручкевич Ж.П., Баранова Н.А., Костянко Е.В.

Днепропетровск: Польша Л.В., Петренко Е.В., Алейник В.Н., Трофименко Т.А., Кобзарь А.Ю., Орлова З.Ф.

Запорожье: Глущенко Н.А., Павлова Р.В., Коробов В.В., Тригородова Е.Е., Кошман Л.В., Грунина О.Ф., Скрипка О.В., Старцева О.Н., Бачко А.В., Левич В.Н.

Харьков: Евсеева О.Я., Чашевая С.Н., Мальцева Н.В., Борбей А.Ю., Дудник Т.М., Мирошниченко Н.С., Загуровская А.С.

Луганск: Якунина Е.В., Орленко Л.А.

Николаев: Курляк Е.А., Калинина Н.Ш., Назаренко О.Т., Марусенко И.А., Сыч С.Е.

Информация опубликована редакцией журнала «Ліки України» по материалам компании «Мир-Фарм»