

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМОКСИПИНА И МЕКСИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ БРЮШНОЙ АОРТЫ

А. И. Долгушина¹

Проведено исследование влияния эмоксипина и мексидола на содержание продуктов перекисного окисления липидов в периферической крови и динамику клинических симптомов патологии желудочно-кишечного тракта у больных пожилого и старческого возраста с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. Установлено, что двухнедельное введение производных 3-оксипиридина приводит к снижению продуктов липопероксидации. У пациентов, получавших эмоксипин, отмечен наиболее выраженный регресс абдоминальной боли.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина, атеросклероз, органы пищеварения, перекисное окисление липидов

ВВЕДЕНИЕ

Патология органов пищеварения занимает существенный сегмент в структуре заболеваемости лиц пожилого и старческого возраста [9, 13]. Возможно, одной из причин этой закономерности является увеличение частоты атеросклеротического поражения сосудов, кровоснабжающих желудочно-кишечный тракт, у пациентов старших возрастных групп [8]. Известная роль липидной пероксидации в развитии атеросклероза позволяет предположить, что целенаправленная коррекция перекисного окисления липидов (ПОЛ) может оказать позитивное влияние на течение гастроинтестинальной патологии у больных пожилого и старческого возраста [1, 12]. К числу препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим действием, относятся производные 3-оксипиридина: эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид) и мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Эффективность этих средств была продемонстрирована в терапии коронарного и церебрального атеросклероза [10], нейропатических осложнений сахарного диабета [3], дорсалгий после хирургического лечения остеохондроза поясничного отдела позвоночника [4], полиорганной недостаточности новорожденных [5].

Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина и мексидола на показатели ПОЛ и динамику клинических симптомов патологии желудочно-кишечного тракта у больных с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное, простое “слепое”, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование влияния эмоксипина и мексидола на содержание продуктов ПОЛ в периферической крови и динамику клинических симптомов патологии желудочно-кишечного тракта у больных пожилого и старческого возраста с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации и была одобрена этическим комитетом Челябинской городской клинической больницы № 1 (протокол № 11 от 15 ноября 2007). От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения больных в исследование: хронические заболевания органов пищеварения, пожилой и старческий возраст, атеросклероз брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей (чревной, верхней и нижней брыжечных артерий), подтвержденный с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Критерии исключения: злокачественные новообразования, цирроз печени, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения.

В исследование было включено 93 пациента, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Челябинской городской клинической больницы № 1 в связи с обострением хронических заболеваний органов пищеварения. Всем пациентам проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, ирригоскопию или фиброколоноскопию, гистологическое исследование биоптатов, полученных при эндо-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) Челябинской государственной медицинской академии, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

скопии. На основании полученных данных формулировался диагноз в соответствии с МКБ10 и назначалась терапия в соответствии с федеральными стандартами лечения заболеваний органов пищеварения [11]. Для верификации атеросклероза в бассейне брюшной аорты всем больным проведено УЗИ, позволяющее оценить диаметр брюшного отдела аорты и висцеральных ветвей, толщину стенки аорты, наличие кальциатов и пристеночных тромбов и определить параметры, характеризующие гемодинамику артериального кровотока [7].

Путем рандомизации “последовательных номеров” больные, включенные в исследование, были распределены на три равновеликие группы по 31 пациенту в каждой [6]. Пациентам I группы в дополнение к базисному лечению ежедневно выполняли внутривенное капельное введение 200 мл раствора, соответствующего по электролитному составу поляризующей смеси (5 мл 7,5 % KCl, 5 мл 25 % MgSO₄, 190 мл 0,9 % NaCl). Данное воздействие рассматривалось как “активная плацебо-терапия” [3 – 5]. Больные II группы получали ежедневные внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод), разведенного в 200 мл 0,9 % NaCl. Больным III группы тем же способом ежедневно вводили 300 мг мексидола (“Фармасофт”, Москва). Длительность инфузионной терапии составила 14 дней. За день до начала инфузионной терапии, а также по истечении 2 недель у больных проводили интегральную оценку выраженности гастроинтестинальных жалоб с помощью опросника GSRS (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная Межнациональным Центром исследования качества жизни, Санкт-Петербург). Опросник включал 15 пунктов, которые преобразовывались в 5

шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, синдром запоров и шкала суммарного измерения. Параллельно с заполнением опросника всем больным до начала и после лечения проводили исследование состояния системы ПОЛ и параметров липидограммы. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой [г] и изопропанольных [и] фазах липидного экстракта [2]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед. и.о.) — E₂₃₂/E₂₂₀ (относительное содержание диеновых конъюгатов — ДК) и E₂₂₈/E₂₂₀ (уровень кетотриенов и сопряженных триенов — КД и СТ). О состоянии липидного обмена судили по содержанию общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, а также по показателям липопротеинового распределения холестерина.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-12.0. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), качественные данные представлены абсолютным количеством больных и их процентным содержанием. Исходную сопоставимость сформированных групп оценивали с помощью критерия множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении

Таблица 1. Анализ исходной сопоставимости сформированных групп больных хроническими заболеваниями органов пищеварения

Параметры	Активная плацебо-терапия, n = 31	Эмоксипин, n = 31	Мексидол, n = 31	p
Возраст, годы	71,9 ± 5,52	73,0 ± 6,51	73,9 ± 7,37	0,633
Пол				
мужчины	10 (32 %)	5 (16 %)	8 (26 %)	0,337
женщины	21 (68 %)	25 (84 %)	23 (74 %)	
<i>Нозологическая характеристика</i>				
Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь	15 (47 %)	9 (29 %)	14 (45 %)	0,256
Хронический гастрит	21 (68 %)	25 (84 %)	19 (61 %)	0,084
Язвенная болезнь желудка	6 (19 %)	2 (7 %)	3 (10 %)	0,239
Язвенная болезнь 12-типерстной кишки	8 (26 %)	6 (19 %)	6 (19 %)	0,775
Хронический панкреатит	6 (19 %)	7 (23 %)	10 (32 %)	0,510
Желчнокаменная болезнь	7 (23 %)	12 (39 %)	13 (42 %)	0,121
Хронический бескаменный холецистит	13 (42 %)	11 (36 %)	9 (29 %)	0,542
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	7 (23 %)	5 (16 %)	3 (10 %)	0,389
<i>Распространенность атеросклероза в бассейне брюшной аорты</i>				
Атеросклероз брюшной аорты	19 (61 %)	17 (55 %)	16 (52 %)	0,737
Атеросклероз брюшной аорты и висцеральных ветвей	12 (39 %)	14 (45 %)	15 (48 %)	

Примечание. Количественные критерии представлены в виде $M \pm m$, качественные — числом больных, у которых был зарегистрирован соответствующий показатель. Сравнение групп проводили с использованием критерия Крускала-Уоллиса.

однаправленных, достоверных различий с исходным уровнем в группах антиоксидантной терапии и с конечными показателями в группе “активная плацебо-терапия”. Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сформированные группы не различались по возрасту, гендерному составу и частоте выявленной патологии желудочно-кишечного тракта (табл. 1), а также сопутствующей патологии внутренних органов. С наибольшей частотой у пациентов выявлялись хронический гастрит (65 больных, 67 %) и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — у 38 пациентов (41 %). Следует отметить, что у всех больных имелось сочетание патологии различных отделов пищеварительной системы, что согласуется с данными других исследований [9]. Базисная терапия в зависимости от выявленной нозологии включала антисекреторные препараты, антациды, спазмолитики или прокинетики, антидиарейные или слабительные средства, желчегонные препараты [11]. Важно подчеркнуть отсутствие межгрупповых различий в назначении базисной терапии у пациентов, включенных в исследование ($p = 0,08 - 0,962$). По данным УЗДГ атеросклеротическое поражение у 56 % обследованных локализовалось только в стенках брюшной аорты, у 44 % выявлены атеросклеротические бляшки в непарных висце-

ральных артериях. Сформированные группы не различались по распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты (табл. 1). Не выявлено достоверных различий в выраженности клинических проявлений гастроинтестинальной патологии и лабораторных показателей (табл. 2): ДК, КД и СТ, содержании ОХ, ТГ, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА).

Включение эмоксипина и мексидола в схему лечения больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты не повлияло на показатели липидограммы, однако привело к равновыраженному снижению ДК [г] (табл. 2).

Через 14 дней от начала инфузионной терапии у всех больных отмечался значительный регресс квантифицированных показателей клинической симптоматики. Это проявлялось достоверным уменьшением выраженности всех симптомов, за исключением обстипационного синдрома (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют об эффективности базисной терапии, проведенной в соответствии с действующими стандартами. При этом наиболее выраженным эффектом на абдоминальную боль обладал эмоксипин. Невзирая на уменьшение липопероксидов под действием мекси-

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина на регресс клинической симптоматики и лабораторные показатели, $M \pm m$

Показатель	Активная плацебо-терапия, $n = 31$		Эмоксипин, $n = 31$		Мексидол, $n = 31$	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Абдоминальная боль	10,2 ± 2,75	8,16 ± 2,48*	10,3 ± 3,08	5,77 ± 2,51**	9,41 ± 3,47	7,94 ± 2,42*
Рефлюкс-синдром	9,74 ± 6,19	7,39 ± 5,48*	10,7 ± 6,43	6,32 ± 2,36*	9,75 ± 6,47	6,90 ± 4,66*
Диарейный синдром	6,81 ± 5,785	4,74 ± 3,67*	10,0 ± 7,61	7,23 ± 5,62*	6,31 ± 5,42	4,77 ± 4,04*
Диспепсический синдром	15,6 ± 7,40	12,5 ± 7,24*	18,0 ± 6,96	12,4 ± 4,80*	16,1 ± 8,01	11,0 ± 5,61*
Синдром запоров	12,2 ± 7,42	11,0 ± 7,19	12,7 ± 7,50	12,3 ± 7,17	13,9 ± 7,32	12,2 ± 6,98
Шкала суммарного измерения	54,0 ± 13,9	43,9 ± 13,9*	61,7 ± 14,6	43,4 ± 11,6*	54,6 ± 15,1	43,1 ± 14,8*
<i>Лабораторные показатели</i>						
ОХ, ммоль/л	5,44 ± 1,20	5,47 ± 1,25	5,60 ± 1,27	5,66 ± 1,42	5,09 ± 1,22	5,37 ± 1,22
ТГ, ммоль/л	1,89 ± 1,40	1,39 ± 0,82	1,31 ± 0,68	1,61 ± 0,09	1,29 ± 0,74	1,31 ± 0,53
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 ± 0,28	1,25 ± 0,18	1,39 ± 0,90	1,27 ± 0,14	1,29 ± 0,74	1,28 ± 0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,51 ± 1,14	3,59 ± 1,24	3,57 ± 1,32	3,80 ± 1,32	3,56 ± 0,1	3,53 ± 1,16
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,90 ± 0,71	0,63 ± 0,19	0,75 ± 0,86	0,74 ± 1,99	1,06 ± 1,00	0,57 ± 0,21
КА, отн. ед.	4,11 ± 1,79	3,44 ± 1,05	3,35 ± 1,29	3,68 ± 1,99	3,06 ± 1,26	3,36 ± 0,42
ДК[г], ед. и. о.	0,71 ± 0,15	0,80 ± 0,21	0,68 ± 0,13	0,38 ± 0,15**	0,75 ± 0,21	0,39 ± 0,12**
КД и СТ[г], ед. и. о.	0,15 ± 0,20	0,18 ± 0,10	0,18 ± 0,08	0,10 ± 0,10	0,19 ± 0,28	0,12 ± 0,09
ДК[и], ед. и. о.	0,57 ± 0,14	0,45 ± 0,31	0,58 ± 0,19	0,54 ± 0,43	0,54 ± 0,04	0,49 ± 0,10
КД и СТ[и], ед. и. о.	0,37 ± 0,14	0,37 ± 0,18	0,34 ± 0,19	0,30 ± 0,23	0,36 ± 0,1	0,33 ± 0,15

Примечание. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ($p = 0,32 - 0,91$; критерий Манна Уитни); * — достоверные различия от исходного уровня ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона); ** — однонаправленные достоверные различия с исходными показателями в группах терапии эмоксипином и мексидолом ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями в группе активной плацебо-терапии ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни).

дола, его применение не повлияло на динамику клинического состояния больных, в то время как у пациентов, получавших эмоксипин, отмечено достоверное снижение выраженности абдоминального болевого синдрома по сравнению как с исходными показателями, так и с показателями после лечения в группе “активной плацебо-терапии” и мексидола (табл. 2).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения эмоксипина в схему лечения больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты.

ВЫВОДЫ

1. Двухнедельное применение эмоксипина и мексидола у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты приводит к равновыраженному снижению гептанрастворимых диеновых конъюгатов в сыворотке крови.

2. Антиоксидантная эффективность эмоксипина сопровождается достоверным уменьшением выраженности абдоминальной боли у больных с патологией органов пищеварения.

3. Применение мексидола не оказало существенно влияния на клиническую симптоматику.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Л. Белая, Н. Е. Артамошина, В. И. Калмыкова и др., *Клин. мед.*, № 5, 21 – 24 (2009).
2. И. А. Волчегорский, А. Ю. Хребтова, *Рос. физиол. журн.*, № 3 (90), 339 – 344 (2004).
3. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 9, 12 – 16 (2006).
4. И. А. Волчегорский, К. М. Местер, *Экспер. и клин. фармакол.*, 1(73), 33 – 39 (2010).
5. И. А. Волчегорский, П. И. Миночкин, Д. К. Волосников, *Экспер. и клин. фармакол.*, 9(73), 34 – 38 (2010).
6. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, “Медицина”, Москва (1985).
7. В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, *Гастроэнтерология: национальное руководство*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2008).
8. Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, *Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения*, “Анахарсис”, Москва (2003).
9. Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, *Заболевания органов пищеварения у пожилых*, “Анахарсис”, Москва (2003).
10. И. В. Неверов, *Русск. мед. журн.*, № 9 (18), 24 – 26 (2001).
11. *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей*, В. П. Куликов (ред), ООО Фирма “Стром”, Москва (2007).
12. T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, et al., *Circulation*, 104, 2673 – 2678 (2001).
13. N. Salles, *Dig. Di.*, 25, 112 – 117 (2007).

Поступила 04.04.11

EFFICACY OF EMOXIPINE AND MEXIDOL IN PATIENTS WITH CHRONIC DISORDERS OF DIGESTIVE SYSTEM AND ATHEROSCLEROSIS OF ABDOMINAL AORTA

A. I. Dolgushina

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo 64, 454092, Russia

The influence of emoxipine (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hydrochloride) and mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) on the content of lipid peroxidation products in peripheral blood and the dynamics of clinical symptoms of gastrointestinal tract pathology has been studied in patients of middle and senile age with atherosclerosis in the abdominal aorta. It is established that a two-week 3-hydroxypyridine derivatives leads to a decrease in the level of lipid peroxidation products. The administration of emoxipine led to the most pronounced control of pain.

Key words: 3-hydroxypyridine, atherosclerosis, digestive organs, lipid peroxidation