



¹ Центральная
клиническая больница
Управления делами
Президента РФ

² Южно-Уральский
государственный
медицинский
университет

Применение Мексидола в лечении больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями ЖКТ в сочетании с атеросклерозом брюшной аорты и возрастной макулярной дегенерацией

И.В. Евсегнеева¹, А.И. Долгушина²

Адрес для переписки: Ирина Валентиновна Евсегнеева, evsegneeve@mail.ru

В ходе проспективного простого слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования анализировали влияние препарата Мексидол на показатели перекисного окисления липидов, состояние нейтрофилов периферической крови и на динамику клинических симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных пожилого и старческого возраста с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. У пациентов с возрастной макулярной дегенерацией без признаков отека макулярной области изучали влияние препарата на остроту зрения. Как показали результаты, применение производных Мексидола приводит к равновыраженному снижению гептанрастворимых диеновых конъюгатов и активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте в сыворотке крови. Антиоксидантная эффективность Мексидола сопровождается уменьшением выраженности абдоминальной боли у геронтологических пациентов с заболеваниями ЖКТ в сочетании с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. У пациентов с возрастной макулярной дегенерацией включение в терапию Мексидола повышает остроту зрения.

Ключевые слова: геронтологические больные, заболевания желудочно-кишечного тракта, атеросклероз брюшной аорты, возрастная макулярная дегенерация, Мексидол

Одной из наиболее актуальных проблем гериатрии является полиморбидность – сочетание нескольких параллельно протекающих хронических заболеваний [1]. Среди болезней, коморбидных патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у пациентов пожилого и старческого возраста центральное место занимают сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), обусловленные атеросклерозом [2, 3]. Болезни органов кровообращения влияют на течение дистрофических заболеваний глаза, заболеваний ЖКТ. В свою очередь нарушение микробиоценоза кишечника как следствие заболеваний ЖКТ создает предпосылки для хронической активации иммунной системы [4], развития окислительного стресса, что может приводить к прогрессированию атеросклероза и ВМД [5, 6]. Вопросы терапевтической тактики у пациентов с атеросклеротическим поражением брюшной аорты



и ее непарных висцеральных ветвей – чревного ствола, верхней и нижней брыжеечной артерий менее изучены. В этой связи особый интерес вызывает исследование эффективности антиоксидантного препарата Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) у геронтологических пациентов с заболеваниями ЖКТ и висцеральным атеросклерозом и ВМД.

Выбор препарата

Мексидол является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, уменьшает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Мексидол – антигипоксикант прямого энергизированного действия, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический объем в клетке, обладает гиполлипидемическим действием, уменьшая уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Мексидол характеризуется выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы – транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК, ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь структур головного мозга. Мексидол оказывает противогипоксическое, транквилизирующее, антистрессорное, ноотропное и вегетотропное действие.

Мексидол улучшает и стабилизирует метаболизм и кровоснабжение головного мозга и зрительного нерва, корригирует расстройства в регуляторной и микроциркуляторной системах, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы.

Таким образом, Мексидол при ишемическом поражении ока-

зывает антигипоксическое и антиоксидантное действие, положительно влияет на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Препарат активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот (ферментативные процессы цикла Кребса), способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ), сниженный синтез которого в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в нервных клетках. Мексидол характеризуется также антиишемическими свойствами, улучшает кровоток, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы.

Основной фармакологический эффект препарата обусловлен его способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата со стабилизацией клеточных мембран. Мексидол активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы ПОЛ в ишемизированных зонах, оказывая мембраностабилизирующее действие.

При оценке эффективности Мексидола в терапии оптических невропатий на фоне острых и хронических ишемических нарушений кровообращения зрительного нерва выявлены уменьшение выраженности расстройств зрения, стабилизация показателей гемодинамики, оцениваемые по данным компьютерной периметрии, реографии, кинетической периметрии, визометрии. Препарат обладает высокой биодоступностью, при внутримышечном введении всасывается с периодом полуабсорбции 0,54 часа. Максимальная концентрация в плазме

достигается через два – три часа. На протяжении последующих четырех часов его концентрация в плазме остается достаточно высокой. Препарат выводится с мочой как в неизменном виде, так и в большом количестве в виде глюкуроноконъюгата.

Целью исследования стал анализ влияния Мексидола на показатели ПОЛ, состояние нейтрофилов периферической крови и динамику клинических симптомов заболеваний ЖКТ у геронтологических пациентов с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. Кроме того, в ходе исследования изучали влияние препарата на остроту зрения у больных ВМД без признаков отека макулярной области.

Материал и методы исследования

Критериями включения в проспективное простое слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование стали:

- ✓ хронические заболевания ЖКТ;
- ✓ возраст старше 60 лет;
- ✓ атеросклероз брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей (чревной, верхней и нижней брыжеечных артерий), подтвержденный ультразвуковой доплерографией (УЗДГ);
- ✓ ВМД, подтвержденная результатами оптической когерентной томографии.

От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ✓ злокачественные новообразования любой локализации;
- ✓ циррозы печени;
- ✓ язвенный колит;
- ✓ болезнь Крона;
- ✓ острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения;
- ✓ острые инфекции;
- ✓ глаукома;
- ✓ применение иммуномодуляторов в течение последних шести месяцев.

В исследовании участвовали 62 пациента. Всем больным проведено полное клинико-лабораторное и инстру-



Таблица 1. Анализ исходной сопоставимости исследуемых групп

| Параметры | Группа | | p* |
|--|-----------------------------------|-------------------|-------|
| | активная плацебо-терапия (n = 31) | Мексидол (n = 31) | |
| Возраст, лет | 71,9 ± 5,52 | 73,9 ± 7,37 | 0,633 |
| Мужчины, абс. (%) | 10 (32) | 8 (26) | 0,337 |
| Женщины, абс. (%) | 21 (68) | 23 (74) | |
| <i>Нозологическая характеристика заболеваний ЖКТ</i> | | | |
| ГЭРБ | 15 (47) | 14 (45) | 0,256 |
| Язвенная болезнь желудка | 6 (19) | 3 (10) | 0,239 |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки | 8 (26) | 6 (19) | 0,775 |
| Жировая болезнь печени | 21 (68) | 19 (61) | 0,354 |
| Хронический бескаменный холецистит | 13 (42) | 9 (29) | 0,542 |
| Желчнокаменная болезнь | 7 (23) | 13 (42) | 0,121 |
| Хронический панкреатит | 6 (19) | 10 (32) | 0,510 |
| Дивертикулярная болезнь толстой кишки | 7 (23) | 3 (10) | 0,389 |
| Сосудистые заболевания толстой кишки | 2 (7) | 1 (3) | 0,438 |
| <i>Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы</i> | | | |
| Артериальная гипертензия | 31 (100) | 31 (100) | 0,368 |
| Ишемическая болезнь сердца | 24 (77) | 21 (68) | 0,356 |
| Цереброваскулярные заболевания | 22 (71) | 19 (61) | 0,487 |
| Атеросклероз артерий нижних конечностей | 4 (13) | 1 (3) | 0,321 |
| Атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшной аорты | 12 (39) | 15 (48) | 0,737 |

* Достоверность различий показателей между группами, исследованная с помощью критерия Краскелла – Уоллиса.

Примечание. Количественные критерии представлены в виде $M \pm m$, качественные – числом больных, у которых зарегистрирован соответствующий показатель.

ментальное обследование, включавшее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, ирригоскопию или фиброколоноскопию, гистологическое исследование биоптатов, полученных при эндоскопии. На основании полученных данных устанавливали диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и назначали терапию исходя из общепринятых рекомендаций и стандартов лечения заболеваний ЖКТ [7]. Для верификации атеросклероза в бассейне брюшной аорты всем больным проведена УЗДГ, которая позволила оценить диаметр брюшного отдела аорты и висцеральных ветвей, толщину стен-

ки аорты, наличие кальцинатов и пристеночных тромбов и определить параметры, характеризующие гемодинамику артериального кровотока [8]. Кроме того, были проведены исследование остроты зрения и осмотр глазного дна. Путем рандомизации последовательных номеров участники исследования были разделены на две группы поровну (по 31 пациенту). Больным первой группы в дополнение к базисному лечению ежедневно вводили внутривенно капельно 200 мл раствора, по электролитному составу соответствующего поляризующей смеси (5 мл 7,5% KCl, 5 мл 25% MgSO₄, 190 мл 0,9% NaCl). Данное лечение рассматривали как активную плацебо-терапию [9]. Больным

второй группы тем же способом ежедневно вводили 300 мг Мексидола. Длительность инфузионной терапии составила 14 дней. За день до ее начала, а также по истечении двух недель у пациентов проводили интегральную оценку выраженности гастроинтестинальных жалоб с помощью опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, русскоязычная версия, разработанная и рекомендованная Международным центром исследования качества жизни, г. Санкт-Петербург). Опросник включал 15 пунктов, которые преобразовывались в пять шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запоров и шкала суммарного измерения. Одновременно с заполнением опросника всем больным до начала и после лечения проводили исследование состояния системы ПОЛ, параметров липидограммы и оценку функционального состояния нейтрофилов периферической крови. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольных фазах липидного экстракта [10]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед. и.о.) – E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК) и E_{228}/E_{220} (уровень кетотриенов и сопряженных триенов). О состоянии липидного обмена судили по содержанию общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также по показателям липопротеинового распределения холестерина. Фагоцитарную функцию нейтрофилов изучали на модели поглощения частиц полистирольного латекса. Параллельно определяли лизосомальную активность нейтрофилов по показателям интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме фагоцитов, окрашенных акридиновым оранжевым. Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов исследовали с помощью спонтанного и индуцированного латексом НСТ-теста (тест



восстановления нитросинового тетразола) [11]. 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 по критерию 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 однонаправленных достоверных различий с исходным уровнем в группах антиоксидантной терапии и с конечными показателями в группе активной плацебо-терапии. Статистические гипотезы проверяли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группы пациентов не различались по возрасту, гендерному составу и частоте выявленных заболеваний ЖКТ, а также сопутствующей патологии внутренних органов (табл. 1). У всех пациентов выявлены морфологические признаки хронического гастрита. С высокой частотой диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у 38 (41%) пациентов и жировая болезнь печени у 63 (68%) больных. Базисная терапия в зависимости от выявленной нозологии включала антисекреторные препараты, антациды, спазмолитики или прокинетики, антидиарейные или слабительные средства, желчегонные препараты [7]. Межгрупповые различия в назначении базисной терапии у пациен-

Таблица 2. Влияние Мексидола на регресс клинической симптоматики и лабораторные показатели, $M \pm m$

| Показатель | Группа | | | |
|--|-----------------------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | активная плацебо-терапия (n = 31) | | Мексидол (n = 31) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| <i>Клинические показатели</i> | | | | |
| Абдоминальная боль | 10,2 ± 2,75 | 8,16 ± 2,48* | 9,41 ± 3,47 | 7,94 ± 2,42* |
| Рефлюкс-синдром | 9,74 ± 6,19 | 7,39 ± 5,48* | 9,75 ± 6,47 | 6,90 ± 4,66* |
| Диарейный синдром | 6,81 ± 5,785 | 4,74 ± 3,67* | 6,31 ± 5,42 | 4,77 ± 4,04* |
| Диспепсический синдром | 15,6 ± 7,40 | 12,5 ± 7,24* | 16,1 ± 8,01 | 11,0 ± 5,61* |
| Синдром запоров | 12,2 ± 7,42 | 11,0 ± 7,19 | 13,9 ± 7,32 | 12,2 ± 6,98 |
| Шкала суммарного измерения | 54,0 ± 13,9 | 43,9 ± 13,9* | 54,6 ± 15,1 | 43,1 ± 14,8* |
| <i>Лабораторные показатели</i> | | | | |
| НСТ-тест нейтрофилов спонтанный: активность, % | 19,1 ± 14,4 | 19,1 ± 17,3 | 19,9 ± 10,2 | 18,1 ± 10,4** |
| ДК (гептановая фаза), ед. и.о. | 0,71 ± 0,15 | 0,80 ± 0,21 | 0,75 ± 0,21 | 0,39 ± 0,12** |

* Достоверные различия от исходного уровня ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона).

** Однонаправленные достоверные различия с исходными показателями в исследуемых группах ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями в группе активной плацебо-терапии ($p < 0,05$; критерий Манна – Уитни).

Примечание. Группы не различались по исходным величинам исследуемых показателей ($p = 0,32-0,91$; критерий Манна – Уитни).

тов, включенных в исследование ($p = 0,08-0,962$), отсутствовали. По данным УЗИ, в 56% случаев атеросклеротическое поражение было локализовано в стенках брюшной аорты. У 44% пациентов выявлены атеросклеротические бляшки в непарных висцеральных артериях. Исследуемые группы не различались по распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты ($p = 0,737$) и частоте сопутствующей патологии ЖКТ (табл. 1). Достоверных различий в исходной выраженности клинических проявлений гастроинтестинальной патологии и лабораторных показателей ДК (табл. 2), уровней кетотриенов и сопряженных триенов, показателей липидемии и функционального состояния нейтрофилов не выявлено.

Включение Мексидола в схему лечения пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты не повлияло на показатели липи-

дограммы ($p = 0,09-0,752$), однако привело к равновыраженному снижению ДК (гептановая фаза) (табл. 2). Отмечено также увеличение остроты зрения на 0,05–0,2 (в среднем 0,064, $p < 0,05$) у 37 пациентов. Данный показатель не изменился у трех пациентов.

Таким образом, Мексидол можно рекомендовать больным дистрофическими заболеваниями заднего отдела глаза. Применение препарата способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений зрительных расстройств при атеросклерозе.

Среди изученных иммунологических параметров отмечено влияние Мексидола на состояние функциональной активности нейтрофилов (табл. 2). Показатели фагоцитоза нейтрофилов и их лизосомальной активности достоверно не изменились ни в одной из групп. При этом у больных, получавших Мексидол, снижалась активность нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте. Через



14 дней от начала инфузионной терапии у всех пациентов отмечался значительный регресс клинической симптоматики, что проявлялось достоверным уменьшением выраженности всех симптомов, за исключением обстипации (табл. 2).

Заключение

Исходя из результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Двухнедельное применение производных Мексидола у геронтологических больных с хроническими заболеваниями ЖКТ и атеросклерозом брюшной аорты приводит к равновыраженному снижению гептанрастворимых диеновых конъюгатов и активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте в сыворотке крови.
2. Антиоксидантная эффективность Мексидола сопровождается уменьшением выраженности абдоминальной боли у пациентов пожилого и старческого возраста с заболеваниями ЖКТ в сочетании с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. У пациентов с ВМД включение в терапию Мексидола приводит к увеличению остроты зрения. ●

Литература

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: Анахарсис, 2003.
2. Долгушина А.И. Клинические предикторы хронической ишемической болезни органов пищеварения // Казанский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 162–165.
3. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003.
4. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Савелов Н.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке // Терапевтический архив. 2007. № 2. С. 31–37.
5. Hansson G.K. Atherosclerosis – an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007 // Atherosclerosis. 2009. Vol. 202. № 1. P. 2–10.
6. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization // Am. J. Cardiol. 2000. Vol. 86. № 8B. P. 3J–8J.
7. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. М.: Стром, 2007.
9. Волчегорский И.А., Миночкин П.И., Волосников Д.К. Исследование эффективности Эмоксипина в лечении полиорганной недостаточности у новорожденных // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73. № 9. С. 34–38.
10. Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю. Влияние психологических особенностей личности на уровень продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ее антиокислительную активность // Российский физиологический журнал. 2004. Т. 90. № 3. С. 339–344.
11. Маянский А.Н., Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Методические рекомендации. Казань, 1979.

Administration of Mexidol in treatment of elderly and senile patients with chronic gastrointestinal diseases combined with atherosclerosis in abdominal aorta and age-related macular degeneration

I.V. Yevsegneyeva¹, A.I. Dolgushina²

¹ Central clinical hospital of the Department for Presidential affairs of the Russian Federation

² South-Ural state medical university

Contact person: Irina Valentinovna Yevsegneyeva, evsegneeve@mail.ru

A prospective, simple, placebo-controlled, randomized study was performed to analyze an action of Mexidol on parameters of lipid peroxidation, state of peripheral blood neutrophils and dynamics of clinical symptoms of gastrointestinal diseases in elderly and senile patients with atherosclerosis in abdominal aorta. Mexidol-treated patients with age-related macular degeneration without signs of macular edema were examined for visual acuity. The results of the study have showed that Mexidol resulted in similar reduction both of heptane-soluble diene conjugates and activity of neutrophils assessed by spontaneous NBT-test in blood serum. Antioxidant efficacy of Mexidol was accompanied by decreased intensity of abdominal pain in geriatric patients with gastrointestinal diseases combined with atherosclerosis in abdominal aorta. Patients with age-related macular degeneration treated with Mexidol were found to have increased visual acuity.

Key words: geriatric patients, gastrointestinal diseases, atherosclerosis in abdominal aorta, age-related macular degeneration, Mexidol