

ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ “МЕНОВАЛЕН” У ХВОРИХ З АСТЕНО-НЕВРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ІІ ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

І.А.Зупанець, Є.Ф.Грінцов, С.Б.Попов, О.Г.Колоусова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: валеріана; м'ята перцева; комбіновані препарати; астено-невротичний синдром; вегетосудинна дистонія

Астено-невротичний синдром (АНС) — симптомокомплекс, який часто зустрічається і адекватне лікування якого поліпшує стан хворих. Клінічні випробовування (ІІ фаза) препарату “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” були проведені на 120 хворих з астено-невротичним синдромом на тлі гіпертонічної хвороби І стадії або з вегетосудинною дистонією за гіпертонічним типом. Хворі основної групи (80 хворих) приймали препарат, що досліджується, а у групі порівняння (40 хворих) застосовували препарат “Персен” (драже) виробництва фірми “Lek” (Словенія). Дозування в обох групах — по 1 капсулі/драже 3 рази на день. Тривалість прийому препаратів складала 21 день. У результаті проведеного лікування стан хворих значно поліпшився, суттєво знизився показник індексу тривоги, прогресуюче зменшилась кількість осіб з симпатикотонією та збільшилась з ейтонією, також достовірно зменшилися показники артеріального тиску. Крім того, препарати мали антиаритмічну дію. Встановлена можливість застосування препарату “Меновален”, що досліджувався, хворими, у яких є схильність до послаблення стулу. Меновален добре переноситься та не викликає побічних реакцій. За ефективністю він відповідає препарату порівняння та рекомендований до широкого застосування.

У сучасних умовах життя соціальні та екологічні стресові ситуації набули масштабного характеру [10, 11]. Кількість психосоматичних розладів, що потребують уваги лікарів загальносоматичної практики, збільшилась. За даними різних авторів, частота астено-невротичного синдрому (АНС) серед дорослого населення коливається від 15 до 40% [12, 13]. Постійна нервова напруга стає звичайним станом. У такій ситуації організм дає збої: погіршується самопочуття, з'являються нервові розлади, захворювання серцево-судинної системи. На фоні хронічного стресу прискорюються процеси старіння [6, 9].

Астено-невротичний синдром є одним з найчастіших синдромів

у клініці внутрішніх хвороб. Його адекватне лікування поліпшує стан організму в цілому [7].

Для корекції АНС використовують лікарські засоби багатьох фармакологічних груп, однак найбільш фізіологічними є ліки з силовини рослинного походження. За літературними даними, високоефективними є препарати на основі фітокомплексів, які містять валеріану лікарську і м'яту перцеву [3-5, 13]. Раніше було встановлено, що, підсилюючи гальмові процеси, вони знижують рефлекторну збуджуваність у центральних відділах нервової системи, впливають на механізми автоматизму і провідності міокарда, мають коронаророзширюючі і гіпотензивні властивості [2, 4]. У

хворих зникає почуття напруженості, дратівливості, поліпшується сон. Крім цього, ефірні олії листків м'яти чинять спазмолітичну, жовчогінну, антисептичну дію [3]. Предметом наших досліджень став комбінований препарат “Меновален” виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ”, до складу якого входять валеріана лікарська (50 мг), м'ята перцева (25 мг), а також допоміжні речовини. При доклінічних дослідженнях було встановлено, що меновален у терапевтичних дозах не чинить негативної дії на системи органів, а результати І фази клінічних випробовувань довели добру переносимість досліджуваного препарату.

Метою цього дослідження була оцінка ефективності і переносимості препарату “Меновален” капсули виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” при лікуванні пацієнтів з астено-невротичним синдромом.

Таблиця 1

Динаміка показників індексу тривоги за шкалою Тейлора у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Групи	Точки спостереження	
	до лікування	після лікування
1 група (n=80)	0,68±0,08	0,22±0,07*
2 група (n = 40)	0,63±0,12	0,23±0,15*

Примітка: * — $p < 0,05$ у порівнянні з показником при надходженні

тичним синдромом на тлі гіпертонічної хвороби I стадії або з вегетосудинною дистонією за гіпертонічним типом.

Відповідно до поставленої мети вирішувалися наступні задачі:

- вивчення ефективності досліджуваного препарату;
- вивчення переносимості і можливості побічних явищ досліджуваного препарату;
- порівняння результатів, отриманих в основній і контрольній групах, і оцінка достовірності розходжень.

Матеріали та методи

Друга фаза клінічних випробувань була проведена у формі відкритого, рандомізованого, порівняльного, рівнобіжного дослідження на 120 хворих з вищевказаним діагнозом [1]. У дослідження були включені особи обох статей у віці від 20 до 65 років.

Для обстеження пацієнтів використовувалися клінічні, інструментальні і лабораторні методи, а також нейропсихологічне обстеження (за шкалою Тейлора — ШТ), вимірювання інтенсивності вегетативних розладів (індекс Кердо — ВІК), визначення дратівливості і порушень сну за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

Після завершення процедури скринінгу і підтвердження критеріїв включення/виключення пацієнти були рандомізовані в основну (1 група — 80 осіб) та контрольну (2 група — 40 осіб) групи.

Пацієнтам основної групи призначали досліджуваний препарат “Меновален” (капс.) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” (Україна) по 1 капсулі 3 рази на

день перед прийомом їжі за 30 хвилин. Пацієнти контрольної групи одержували препарат “Персен” (др.) виробництва фірми “Lek” (Словенія) по 1 драже 3 рази на день за аналогічною схемою.

Тривалість прийому препаратів складала 21 день.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, лікування призначалося у вигляді монотерапії.

Ефективність препарату, що досліджувався, оцінювалася за наступними показниками: динаміка виразності клінічних проявів захворювання, дані нейропсихологічного обстеження (за шкалою Тейлора), дані вегетативного індексу Кердо, показники ВАШ.

Ступінь ефективності терапії визначалася за шкалою: висока — виконання не менше трьох з чотирьох перерахованих критеріїв ефективності; середня — виконання двох з чотирьох перерахованих критеріїв ефективності; низька — виконання менше двох з чотирьох перерахованих критеріїв ефективності.

Переносимість препарату оцінювалася дослідниками на підставі суб’єктивних симптомів і відчуттів, які повідомлялись пацієнтом досліднику, та об’єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Градація переносимості проводилася за наступною шкалою: добра — не відзначалися побічні явища; задовільна — спостерігалися незначні побічні явища, що не спричиняють серйозних проблем і не потребують відміни препарату; незадовільна — спостерігали-

ся непередбачені побічні реакції, що мали значний негативний вплив на стан хворого та спричиняли відміну препарату і проведення додаткових медичних заходів.

Результати та їх обговорення

Групи хворих, які одержували досліджуваний і референтний препарат, були практично рівнозначні за статтю і віком. До складу основної групи входило 59 чоловіків і 21 жінка, а у другій групі був 31 чоловік і 9 жінок. Середній вік у першій групі складав $46,2 \pm 4,2$ роки, а у другій — $45,8 \pm 5,4$.

Комплекс скарг астено-невротичного характеру, пред’явлений хворими, включеними у дослідження, оцінювався за шкалою Тейлора.

Зміни індексу тривоги — інтегративного показника, що визначається за шкалою Тейлора в основній і контрольній групах спостереження до і після лікування, представлені у табл. 1.

Як свідчать дані таблиці, індекс тривоги в обох групах до лікування перевищував 0,5, що свідчило про високий рівень тривоги. У результаті проведеного лікування його рівень істотно змінився — і в основній групі, і у групі порівняння він не перевищував 0,24, що, відповідно до градації, визначається як низький рівень тривоги.

Зміни показників вегетативного індексу Кердо в основній і контрольній групах спостереження під впливом проведеного лікування представлені в таблиці 2.

Як видно з даних табл. 2, до лікування в першій групі спостереження переважали пацієнти з симпатикотонією (86,2%). Аналогічна закономірність встановлена і у другій групі, де симпатикотоніки склали 85,0%. На тлі лікування відзначалося прогресуюче збільшення числа осіб з ейтонією, що на кінець спостереження склало в першій групі 66,3%, а у другій — 67,5%. До кінця курсу лікування симпатотоніків у першій групі залишалося 20%, а у другій — 15%. На тлі лікування спостерігалось збільшення кількості осіб з ваготонією. До ліку-

Таблиця 2

Динаміка показників вегетативного індексу Кердо у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Групи	Точки спостереження			
	до лікування	7 день лікування	14 день лікування	21 день лікування
1 група (n = 80)	n ₁ — 69 (86,2%) n ₂ — 5 (6,3%) n ₃ — 6 (7,5%)	n ₁ — 47 (58,7%) n ₂ — 25 (31,2%) n ₃ — 8 (11,1%)	n ₁ — 21 (26,3%) n ₂ — 49 (61,3%) n ₃ — 10 (12,4%)	n ₁ — 16 (20,0%) n ₂ — 53 (66,3%) n ₃ — 11 (13,7%)
2 група (n = 40)	n ₁ — 34 (85,0%) n ₂ — 3 (7,5%) n ₃ — 3 (7,5%)	n ₁ — 23 (57,5%) n ₂ — 11 (27,5%) n ₃ — 6 (15,0%)	n ₁ — 13 (32,5%) n ₂ — 21 (52,5%) n ₃ — 6 (15,0%)	n ₁ — 6 (15,0%) n ₂ — 27 (67,5%) n ₃ — 7 (17,5%)

Примітки:

- 1) n₁ — кількість осіб у підгрупі з індексом Кердо > 0 (симпатикотонія);
2) n₂ — кількість осіб у підгрупі з індексом Кердо = 0 (ейтонія);
3) n₃ — кількість осіб у підгрупі з індексом Кердо < 0 (ваготонія).

Таблиця 3

Динаміка показників візуально-аналогової шкали у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Групи	Точки спостереження	
	до лікування (см)	після лікування (см)
1 група (n = 80)	2,75±1,17	8,08±1,11*
2 група (n = 40)	2,81±1,06	7,95±1,09*

Примітка: * — p<0,05 у порівнянні з показником при надходженні

вання у першій групі вони склали 7,5%, а на кінець спостереження — 13,7%. У другій групі — 7,5% і 17,5% відповідно.

Ступінь дратівливості і виразність порушень сну пацієнти самостійно визначали за візуально-аналоговою шкалою. Зміни по-

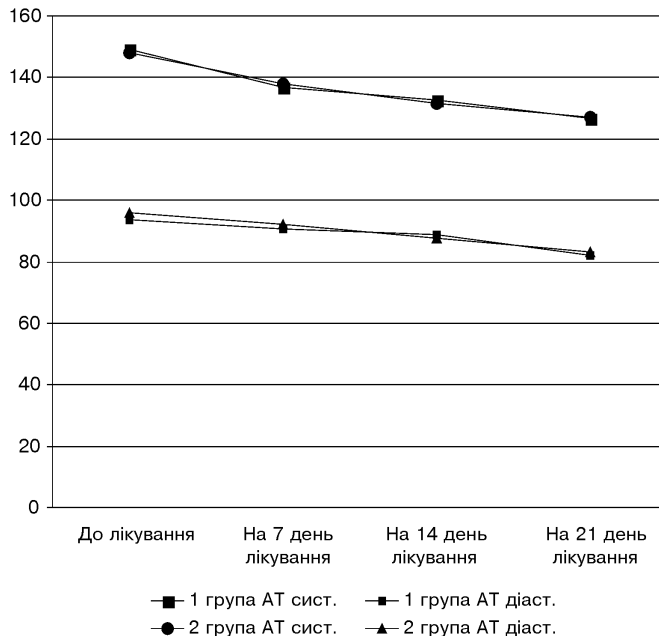


Рис. 1. Динаміка показників артеріального тиску у хворих, які одержували препарати “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщівський ХФЗ” (1 група) і “Персен” (драже) виробництва фірми “Lek” (Словенія) (2 група)

казників ВАШ на тлі лікування представлені у табл. 3.

З даних таблиці видно, що як в основній, так і у групі порівняння показники ВАШ після курсу лікування достовірно змінювалися в позитивний бік, що свідчило про ефективність проведеної терапії.

На тлі лікування змінювався і рівень артеріального тиску. Його показники представлені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, у результаті проведеного лікування до кінця спостереження встановлено достовірне зниження систолічного і діастолічного АТ. Статистично значні зміни показників АТ відзначалися як в основній групі, так і у групі порівняння.

Індивідуальний аналіз ЕКГ не виявив значних змін її характеристик у хворих (виражених випадків гіпоксії та ішемії міокарда, важких порушень провідності) як першої, так і другої групи. Привертало увагу тільки порушення ритму у вигляді екстрасистолії. Із зафіксованих у першій групі випадків екстрасистолічної аритмії у 7 пацієнтів вона була надшлуночковою, а у 2 пацієнтів — шлуночковою. У другій групі екстрасистолія була діагностована у 5 осіб, усі випадки — екстрасистолія надшлуночкового походження.

Останнім часом велика увага в літературі приділяється здатності багатьох лікарських препаратів впливати на інтервал QT (подовжувати його), що свідчить про наявність у препарату арит-

Таблиця 4

Динаміка показників електрокардіограми у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Групи		Точки спостереження	
		до лікування	після лікування
1 група (n = 80)	QT, с	0,36±0,05	0,34±0,06
	R-R, с	0,69±0,21	0,83±0,19
	QTс, с	0,44±0,02	0,34±0,03*
2 група (n = 40)	QT, с	0,35±0,07	0,34±0,08
	R-R, с	0,68±0,32	0,84±0,26
	QTс, с	0,43±0,03	0,33±0,04*

Примітка: * — $p < 0,05$ у порівнянні з показником при надходженні

могенних властивостей. Відповідно до вимог FDA на даний час усі препарати тестуються на здатність викликати різні порушення серцевого ритму [7]. Зокрема для цього використовують показник QTс, що обчислюється за формулою Базетта:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

і в нормі він не повинен перевищувати 0,42 с.

Аналіз інтервалів ЕКГ обстежених хворих проводили в II стандартному відведенні. Отримані результати представлені в табл. 4.

Як видно з даних табл. 4, у хворих основної групи і групи порівняння до лікування відзначалося збільшення показника QTс, що вказувало на схильність до розвитку порушень серцевого ритму. У результаті лікування показник QTс нормалізувався.

Отримані дані свідчать, з одного боку, про те, що електрична нестабільність міокарда обумовлена порушеннями нервової регуляції метаболічних процесів у міокарді, а з іншого боку, є підтвердженням терапевтичної ефективності досліджуваних препаратів при функціональних порушеннях ритму серцевої діяльності. Слід зазначити, що в першій групі хворих, які одержували препарат “Меновален”, у шести пацієнтів порушення ритму знімалися цілком, а у трьох виразність аритмії значно зменшилась. Суб’єктивно ці явища їх не турбували, що значно підвищило якість життя.

У другій групі після проведення курсу лікування препаратом “Персен” суб’єктивні скарги на порушення ритму серцевої діяльності продовжували висувати двоє хворих. На ЕКГ у них фіксувало-

ся до 4-6 надшлуночкових екстрасистол за хвилину.

За результатами оцінки у динаміці індексу тривоги, що визначався за шкалою Тейлора, вегетативного індексу Кердо, показників візуально-аналогової шкали, рівня діастолічного АТ відповідно до критеріїв ефективності, зазначених у протоколі даного дослідження, висока терапевтична ефективність була встановлена у 64 хворих (80%), які отримували препарат “Меновален” виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ”. У шістнадцяти хворих (20%) цієї групи терапевтична ефективність визначена як середня. Випадків низької ефективності не було.

У групі хворих, які отримували препарат “Персен” виробництва фірми “Lek”, відмінна терапевтична ефективність встановлена у 31 хворого (77,5%), добра ефективність визначена у 9 (22,5%) пацієнтів. Низької ефективності препарату не було зафіксовано в жодному випадку.

Результати терапевтичної ефективності препаратів, що досліджувалися, представлені на рис. 2.

За даними літератури, препарати валеріани і м’яти перцевої досить добре переносяться. Однак при застосуванні цих лікарських засобів можливий розвиток надмірного седативного ефекту, сонливості, загальної слабкості.

У процесі проведення клінічних досліджень на тлі лікування у окремих хворих відзначалася сонливість. У першій групі при прийомі препарату “Меновален” підвищену сонливість на початку лікування (перший тиждень) у себе відзначали троє пацієнтів. В усіх випадках вона була розцінена як “несерйозна”, а взаємозв’язок з досліджуваним препаратом визначений як “безсумнівний”.

На тлі застосування препарату “Персен” (друга група) у двох пацієнтів також спостерігалася сонливість. В усіх випадках побічна реакція оцінена як “несерйозна”, взаємозв’язок з досліджуваним препаратом визначений як “безсумнівний”.

Особливістю застосування препарату “Персен” був розвиток м’я-



Рис. 2. Терапевтична ефективність препаратів “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” (1 група) і “Персен” (драже) виробництва фірми “Lek” (Словенія) (2 група)

кого послаблюючого ефекту, що на початку лікування (перший тиждень) відзначали у себе три пацієнти. Це явище не спричиняло відміни препарату і було скореговано дієтою. Послаблюючий ефект, ймовірно, був обумовлений мелісою лікарською, яка входить до складу персену і має таку здатність.

Частина хворих протягом усього курсу лікування відзначала у себе слабкість. Однак слабкість турбувала їх і до застосування препаратів, тому встановити взаємозв'язок між симптомом і застосуванням лікарського препарату не було можливості.

Не відзначено негативного впливу препаратів на показники загальноклінічного аналізу крові і сечі.

Таким чином, у відповідності зі шкалою, зазначеною у протоколі даного дослідження, переносимість препарату “Меновален”, що досліджувався, була “доброю” — у 77 осіб (96,3%) і “задовільною” — у 3 (3,7%). У другій групі пацієнтів, які одержували препарат “Персен”, “доброю” — у 38 хворих (95,0%) і “задовільною” — у 2 пацієнтів (5,0%).

ВИСНОВКИ

1. Лікарський препарат “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” є ефективним лікарським засобом, що має седативний і гіпотензивний ефект. Ефективність меновалену відповідає ефективності препарату порівняння.

2. Рациональне сполучення компонентів (валеріани лікарської і

м'яти перцевої) у препараті “Меновален” забезпечує його найбільшу ефективність у пацієнтів із симпатикотонією.

3. Наявність двох діючих компонентів (валеріани лікарської і м'яти перцевої) у препараті “Меновален” обумовлює можливість його застосування у пацієнтів зі схильністю до послаблення стулу.

4. Лікарський препарат “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” добре переноситься хворими, не викликає патологічних змін лабораторних показників клінічного обстеження хворих.

5. Препарат “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” рекомендований до широкого медичного застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.*
2. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н. и др. // *Фармація. — 2003. — №3. — С. 30-31.*
3. Мята перечная — *MENTHA PIPERITA L.* // *Мир медицины и лекарст. растений. — 2000. — №3-4. — С. 8-12.*
4. Ратахина Л.В., Суслова Н.И., Пащинский В.Г. и др. // *Растит. ресурсы. — 1998. — Т. 34, Вып. 1. — С. 71-77.*
5. Фурса Н.С., Григорьева Е.А., Корниевская В.Г. и др. *Валерианотерапия нервно-психических болезней. — Запорожье, 2000. — 287 с.*
6. Cerny A., Schmid K. // *Fitoterapia. — 1999. — Vol. 70, №3. — P. 221-228.*
7. *Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. — October, 2005. — 16 p.*
8. Hacke W., Kaste M. // *Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 311-337.*
9. Hardt J., Buchwaldt D. // *J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51 (2). — P. 431-434.*
10. Heinz K. // *J. Funct. Neurol. Pathol. — 2003. — Vol. 8. — P. 198-209.*
11. Olpe H. // *Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1985. — Vol. 444. — P. 399-405.*
12. Rangel L., Garralda E. // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry. — 2000. — Vol. 9 (1). — P. 39-45.*
13. Saletu B., Gruenberg J. // *Neuropsychobiology. — 2000-2001. — Vol. 24. — P. 135-148.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.09.2006 р.