

5.1. Изучение эффективности и безопасности препарата Фенотропил® в дополнение к диетотерапии у женщин в климактерическом периоде с ожирением алиментарно-конституционального типа и мигренью

Клопова И. А.

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия», г. Иваново, Россия.

Цель

Изучение эффективности и безопасности препарата Фенотропил® в дозе 100–200 мг в сутки в дополнение к диетотерапии у женщин в климактерическом периоде с ожирением алиментарно-конституционального типа и мигренью.

Дизайн

Исследование было проведено двойным слепым плацебо-контролируемым сравнительным рандомизированным методом.

Материалы и методы

В исследование были включены 90 женщин в климактерическом периоде с ожирением алиментарно-конституционального типа и с установленным, по критериям (МКГБ 2 пересмотра от 2003 года), диагнозом мигрени без ауры. Средний возраст пациентов составлял $50,9 \pm 0,8$ года.

Все пациентки были примерно одинакового телосложения и страдали алиментарно-конституциональным ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ и $ОТ/ОБ > 0,8$).

Помимо основного заболевания, у большинства обследуемых больных отмечалась артериальная гипертензия и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта вне стадии обострения. Все пациенты были разделены на три группы: 30 человек, которые получали плацебо (1 группа), 30 человек, которые получали Фенотропил® в дозе 100 мг в сутки (2 группа) и 30 человек, которые получали Фенотропил® в дозе 200 мг в сутки (3 группа). Курс терапии составил 2 месяца.

Помимо исследуемого препарата, все пациенты придерживались диеты № 8 (в суточном рационе содержалось: 100 г белков, 80 г жиров, 250 г углеводов; калорийность рациона — 2 000 ккал).

О клинической эффективности исследуемого препарата свидетельствовала клинически и статистически значимая положительная динамика следующих показателей: оценка эффективности исследуемого препарата в качестве корректора веса (измерение роста, веса, окружности бедер (ОБ), окружности талии (ОТ), отношения ОТ/ОБ; оценка индекса массы тела (ВМІ) по формуле $ВМІ=вес/(рост)^2$; оценка пищевого поведения по опроснику; биохимический анализ крови (холестерин, глюкоза, липопротеины, триглицериды); оценка эффективности купирования мигренозных приступов (время начала и продолжительность приступа мигрени, локализация, характер, интенсивность и сопутствующие симптомы); оценка эффективности снижения астено-депрессивного синдрома (динамика выраженности астении по шкале MFI-20; опросник Бека; влияние препарата на сон (самооценка пациента); клиническая оценка климактерических симптомов (приступы «жара», повышенная потливость, эмоциональная лабильность, снижение памяти, головная боль, шум в голове, головокружение (системного или несистемного характера), нарушения сна, повышенная утомляемость).

Результаты исследования подвергались статистическому анализу с использованием статистических пакетов Biostat.exe, и MS Office Excel. Итоговые значения приведены в формате $M \pm m$ (где M — среднее арифметическое, а m — ошибка среднего арифметического). Для анализа значимых отличий между двумя независимыми выборками использовался t -тест для независимых выборок (тест Стьюдента), U -тест по методу Манна–Уитни и тест Колмогорова–Смирнова. При сравнении двух зависимых выборок использовался непараметрический тест Уилкоксона. Для сравнительного анализа более двух зависимых выборок применялся непараметрический тест Фридмана.

Результаты изучения эффективности

90 пациенток, включенных в исследование, прошли предусмотренный протоколом двухмесячный курс лечения.

Оценка эффективности исследуемого препарата в качестве корректора веса

При сравнении результатов в трех группах наблюдения были получены следующие данные: препарат Фенотропил® в дозе 100 мг в сутки достоверно, по сравнению с группой плацебо, снижает вес, индекс массы тела и выраженность абдоминального ожирения к концу двухмесячного курса лечения; Фенотропил®

в дозе 200 мг в сутки статистически достоверно в большей степени снижает эти показатели по сравнению и с плацебо и с препаратом в дозе 100 мг.

В связи с этим диагноз «ожирение» у большинства пациенток был снят через 2 месяца лечения Фенотропил[®] в дозе 100–200 мг, так как средние показатели ИМТ < 30 кг/м², что соответствует критериям избытка массы тела, а не ожирения (табл. 28).

Таблица 28. Динамика изменений показателей веса в исследуемых группах (M±m)

Показатели	Визит	1 группа, n=30	2 группа, n=30	3 группа, n=30
Вес (кг)	1	88,90±1,35	87,10±1,46	91,27±1,19
	2	88,77±1,38	86,50±1,46	88,87±1,19
	3	88,90±1,35 ¹⁷	84,50±1,50	82,43±1,05 ¹⁹
ИМТ (кг/м ²)	1	32,72±0,37	32,55±0,36	32,94±0,27
	2	32,68±0,39	32,33±0,38	32,08±0,293
	3	32,73±0,38 ¹⁷	31,57±0,39 ¹⁸	29,76±0,24 ¹⁹
ОТ/ОБ	1	0,87±0,01	0,87±0,01	0,88±0,01
	2	0,87±0,01	0,86±0,01	0,86±0,01
	3	0,87±0,01 ¹⁷	0,84±0,01 ¹⁸	0,79±0,01 ¹⁹

Для определения влияния исследуемого препарата на психологические аспекты питания нами использовалась анкета пищевого поведения.

Анкетирование пациенток по поводу пищевого поведения выявило приблизительно одинаковые исходные показатели экстернального, ограничительного и эмоциогенного пищевого поведения во всех трех группах. При этом «эмоциональный компонент» переедания преобладал у всех пациенток. Все женщины указывали на привычку «заедать стресс».

В группе плацебо препарат не вызвал практически никаких изменений в пищевом поведении пациенток, за исключением незначительного снижения эмоциогенного пищевого поведения.

Фенотропил[®] в дозе 100 мг в сутки к концу 8 недели лечения вызвал статистически достоверную положительную динамику в экстернальном,

17 Статистически значимые различия между показателями 1 и 2 визита (p<0,01).

18 Статистически значимые различия между показателями 2 и 3 визита (p<0,001).

19 Статистически значимые различия между показателями 1 и 3 визита (p<0,001).

ограничительном и эмоциогенном пищевом поведении. У пациенток, принимающих 200 мг Фенотропила® в сутки, уже к концу первого месяца лечения отмечалось снижение показателей по анкетам экстернального и эмоциогенного пищевого поведения. А к концу курса лечения позитивная динамика отмечалась по всем трем составляющим пищевого поведения. На протяжении всего курса лечения Фенотропил® в суточной дозе 200 мг (по сравнению с препаратом в меньшей дозировке) оказывал положительное влияние на пищевое поведение включенных в конкурсную работу пациенток, способствуя тем самым снижению их массы тела (табл. 29).

Таблица 29. Сравнительная характеристика изменений пищевого поведения в исследуемых группах в течение исследования ($M \pm m$)

Показатели	Визит	1 группа, n=30	2 группа, n=30	3 группа, n=30
экстернальное пищевое поведение	1	37,37±1,80	39,73±1,80	40,70±1,90
	2	37,70±1,80	38,10±1,80 ²¹	34,37±0,80
	3	37,70±1,80	33,13±1,50 ²¹	29,73±0,70 ²²
ограничительное пищевое поведение	1	14,57±0,70	14,67±0,70	14,00±0,80
	2	14,57±0,70	16,07±0,70	17,60±0,75 ²²
	3	14,57±0,70 ²⁰	19,23±0,80 ²¹	22,70±0,80 ²²
эмоциогенное пищевое поведение	1	52,40±1,58	53,43±1,80	56,67±1,10
	2	51,10±1,50	46,77±1,70	49,73±1,80
	3	50,03±1,50 ²⁰	44,27±1,50 ²¹	39,00±1,20 ²²
суммарный балл	1	104,30±2,50	107,80±3,00	111,40±1,50
	2	103,30±2,40	101,00±3,03 ²¹	108,60±1,30 ²²
	3	102,30±2,40	96,63±2,70	91,43±1,50 ²²

Перед началом наблюдения все три группы наблюдения были сопоставимы по показателям биохимического анализа крови.

На фоне проведенной терапии в группе плацебо не произошло существенных изменений в биохимическом анализе крови. В группе, принимавшей Фенотропил® в суточной дозе 100 мг, в конце исследования было выявлено некоторое снижение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Но эти показатели были статистически не достоверны. На фоне лечения Фенотропилом® в суточной дозе 200 мг в сутки через 8 недель статистически достоверно снизились уровни таких показателей биохимического анализа крови, как холестерин, триглицериды,

20 Статистически значимые различия между показателями 1 и 2 визита ($p < 0,01$).

21 Статистически значимые различия между показателями 2 и 3 визита ($p < 0,001$).

22 Статистически значимые различия между показателями 1 и 3 визита ($p < 0,001$).

ЛПНП. Произошло увеличение антиатерогенных фракций — ЛПВП. Показатели сахара крови остались неизменными (табл. 30).

Таблица 30. Сравнительная характеристика изменений показателей биохимического анализа крови в трех группах в течение исследования ($M \pm m$)

Показатели	Визит	1 группа, n=30	2 группа, n=30	3 группа, n=30
Холестерин, ммоль/л	1	5,66±0,60	5,80±0,16	5,82±0,13
	3	5,66±0,16	5,55±0,14	5,17±0,15 ²²
Триглицериды, ммоль/л	1	2,18±0,12	2,24±0,10	2,18±0,09
	3	2,15±0,12	2,12±0,07 ²¹	1,86±0,08 ²²
ЛПНП, ммоль/л	1	3,47±0,10	3,66±0,12	3,60±0,05
	3	3,45±0,10	3,52±0,11 ²¹	3,12±0,06 ²²
ЛПВП, ммоль/л	1	1,16±0,12	1,02±0,10	1,03±0,10
	3	1,18±0,12	1,09±0,1 ²¹	1,38±0,08
Глюкоза, ммоль/л	1	4,80±0,13	4,50±0,14	4,70±0,14
	3	4,80±0,12	4,50±0,14	4,62±0,14

Оценка эффективности купирования мигренозных приступов

На фоне терапии Фенотропил[®] практически все пациенты отмечали снижение частоты возникновения приступов мигрени без ауры. При приеме плацебо частота приступов не изменилась. При приеме препарата в суточной дозе 100 мг к концу 8-й недели лечения произошло достоверное уменьшение частоты возникновения мигренозных приступов с 2,1±0,1 до 1,5±0,1 приступа в месяц ($p=0,002$). У пациенток, принимающих препарат в дозе 200 мг, частота цефалгических приступов снизилась с 2,1±0,1 до 1,7±0,1 к концу уже четвертой недели от начала терапии, а к восьмой неделе — до 1,3±0,1 ($p<0,001$) приступа в месяц.

Все пациентки, принимавшие Фенотропил[®] и в дозе 100 мг и в дозе 200 мг, отмечали, наряду со снижением частоты приступов мигрени, снижение их интенсивности. На локализацию головной боли, на сопутствующую приступу симптоматику (тошнота, рвота, фото-, фонофобия) и на время возникновения приступа препарат действия не оказывал.

Оценка эффективности снижения сопутствующего астено-депрессивного синдрома

Перед началом исследования у всех пациенток диагностировались умеренная астения, умеренная депрессия и нарушения сна.

На фоне приема плацебо пациенты отмечали некоторое снижение астено-депрессивных проявлений и улучшение качества сна. При приеме Фенотропила® в суточной дозе 100 мг статистически достоверно уже на 4-й неделе лечения уменьшались астенические проявления, степень выраженности депрессии (по опроснику Бека) и нарушения сна (табл. 31).

Рисунок 32. Динамика частоты приступов мигрени у женщин в климактерическом периоде на фоне проводившейся терапии

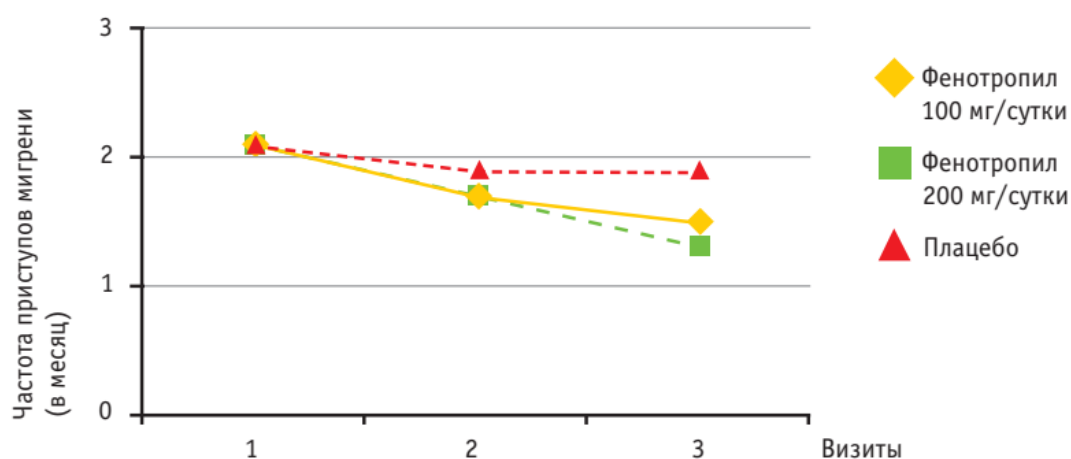


Таблица 31. Сравнительная характеристика изменений выраженности астено-депрессивного синдрома в трех группах в течение исследования

Нейropsychологический тест	Визит	1 группа, n=30	2 группа, n=30	3 группа, n=30
шкала астении MFI-20	1	75,77±1,67	75,77±1,6	78,87±2,10
	2	75,77±1,7 ²³	66,27±2,85	68,17±1,90 ²⁵
	3	74,90±1,70 ²³	56,77±2,2 ²⁴	47,87±2,10 ²⁵
опросник Бека	1	28,43±1,64	24,20±0,85	26,43±1,30
	2	26,73±1,6 ²³	22,17±0,70	24,00±1,30
	3	26,73±1,57 ²³	17,67±0,66	17,20±0,94 ²⁵
анкета качества сна	1	16,97±0,94	15,00±0,60	15,80±0,62
	2	19,07±0,85	17,37±0,60	19,07±0,50
	3	19,07±0,85	20,27±0,62 ²⁴	23,33±0,38 ²⁵

²³ Статистически значимые различия между показателями 1 и 2 визита (p<0,01).

²⁴ Статистически значимые различия между показателями 2 и 3 визита (p<0,001).

²⁵ Статистически значимые различия между показателями 1 и 3 визита (p<0,001).

При приеме Фенотропила® в дозе 200 мг в сутки положительная динамика в психологическом статусе пациенток отмечалась уже в течение первого месяца лечения и в дальнейшем нарастала. Таким образом, к концу двухмесячного курса лечения у пациенток этой группы наблюдались отсутствие астении, легкая степень или полное отсутствие депрессии, нормализация сна.

Клиническая оценка климактерических симптомов

На фоне приема Фенотропила® в суточной дозе 100–200 мг отмечалось субъективное снижение степени выраженности климактерического синдрома: снижались эмоциональная лабильность пациенток, утомляемость, улучшался сон, память на текущие события. Такие проявления климактерического синдрома, как приступы «жара», повышенная потливость, шум в голове и головокружения, со слов обследованных больных, сохранялись в прежнем объеме.

Положительное действие исследуемого препарата на симптоматику климактерического синдрома проявлялось уже к концу первого месяца приема и прогрессировало в дальнейшем.

Результаты изучения безопасности

В ходе исследования не было зафиксировано нежелательных явлений. Некоторые пациентки в первые три дня от начала терапии отмечали лишь незначительные диссомнические расстройства в виде ярких сновидений, которые затем прошли.

Серьезных НЯ на фоне приема препарата Фенотропил® выявлено не было.

Выводы

1. Препарат Фенотропил® в дозе 100–200 мг эффективно снижает вес у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением в климактерическом периоде. По результатам анкетирования Фенотропил® оказывает анорексигенное действие в основном на «эмоциональную» и «экстернальную» составляющие пищевого поведения.
2. Препарат Фенотропил® в дозе 100–200 мг обладает антиатерогенным эффектом, снижая в крови уровень холестерина и ЛПНП.
3. Фенотропил® в дозе 100–200 мг снижает частоту возникновения и интенсивность приступов мигрени без ауры у женщин в климактерическом периоде.
4. Фенотропил® в дозе 100–200 мг снижает степень выраженности астено-депрессивного синдрома у женщин в климактерическом периоде, улучшая тем самым их качество жизни и повышая адаптацию к переходному периоду жизни.

5. Фенотропил® в дозе 100–200 мг улучшает качество сна у женщин в климактерическом периоде.
6. Фенотропил® в дозе 100–200 мг нивелирует симптомы климакса (снижает эмоциональную лабильность, утомляемость, улучшает память).
7. Фенотропил® в дозе 100–200 мг является безопасным и хорошо переносится.