

ОПТИМІЗАЦІЯ НООТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОСТІНСУЛЬТНОМУ ПЕРІОДІ. ВАЗОНАТ®.

Проведено клінічне, нейрофізіологічне та нейропсихологічне дослідження оцінки ефективності й безпеки препарату ВАЗОНАТ® (meldonium) у 48 хворих на церебральний атеросклероз у постінсультному періоді з гіпомнестичними та астенічними синдромами. Встановлено, що ВАЗОНАТ® проявляє ноотропну активність, знижуючи когнітивний дефіцит і астенію, без істотних негативних побічних дій. ВАЗОНАТ® був ефективним на всіх етапах процесу церебрального відновлення щодо когнітивних порушень і моторних функцій. Поліпшення показників нейродинаміки за даними електроенцефалографії, викликані коркової й стовбурової активності може трактуватися як прогностично сприятлива ознака відновлення внутрішньоклітинного обміну та зниження інтрацеребральної ішемії. ВАЗОНАТ® доцільно застосовувати у хворих із церебральним атеросклерозом, гіпомнестичними й астенічними станами в постінсультному періоді в дозуванні 500 мг на добу курсом від 30 до 60 днів.

Ключові слова: Вазонат®, мелдоніум, когнітивні порушення, інсульт.

Проблема ішемічного інсульту внаслідок церебрального атеросклерозу (ЦА) окреслена високим рівнем захворюваності, тяжкою інвалідизацією та комплексом інших негативних медико-соціальних факторів, що стосуються як України, так і інших розвинених країн [1-2]. Незважаючи на істотні успіхи в діагностиці й лікуванні судинних захворювань головного мозку, широкий спектр лікарських засобів, наявних в арсеналі сучасного лікаря, досягнуте певне зниження показників захворюваності в Україні в останні 2-3 роки [1], ефективність відновлення неврологічного дефіциту внаслідок ішемічного інсульту недостатня [3]. Тому використання всього можливого лікувального ресурсу з раннім початком фармакологічної реабілітації при ішемічному інсульті не викликає сумнівів, при цьому неповністю вирішеною частиною проблеми є оцінка ефективності застосовуваних препаратів з нейротропною, ноотропною дією та їх індивідуальний вибір.

Одним з перспективних препаратів в цьому напрямку є ВАЗОНАТ® (meldonium), який є структурним аналогом гама-бутиробетаїну – попередником карнітину, у складі якого один з атомів водню замінений атомом азоту. Вважається, що в умовах ішемії мелдоніум відновлює рівновагу між постачанням і потребою кисню в клітині, усуває порушення транспорту АТФ, одночасно активуючи альтернативний механізм енергопостачання (гліколіз), який відбувається без додаткового споживання кисню й сприяє відновленню енергетичного балансу клітини. Мелдоніум, інгібуючи перетворення гама-бутиробетаїну в карнітин, зни-

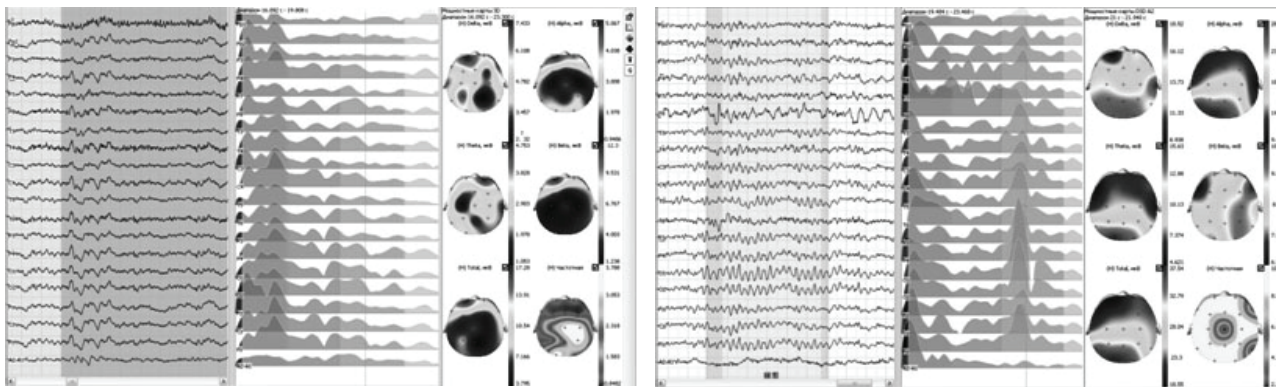
жує рівень карнітину в плазмі крові, підсилює синтез попередника карнітину гама-бутиробетаїну, який проявляє судинорозширювальні властивості й сприяє зв'язуванню вільних радикалів. Враховуючи, що окреслена проблема вивчення ефективності, вибору ноотропних препаратів при ішемічному інсульті залишається вкрай актуальною, метою даного дослідження була оцінка ефективності й безпеки препарату ВАЗОНАТ® (meldonium) у хворих на церебральний атеросклероз з гіпомнестичними й астенічними синдромами у постінсультному періоді.

Проведено клініко-нейрофізіологічне обстеження 48 пацієнтів (27 чоловіків і 21 жінка) з діагнозом церебральний атеросклероз із гіпомнестичними і астенічними синдромами. Контрольна група складалась з 31 пацієнта з подібними станами, які отримували лікування за стандартами надання допомоги без застосування препарату ВАЗОНАТ®. Місце проведення дослідження – неврологічне відділення обласної лікарні м. Дніпропетровська, лабораторія кафедри неврології медичної академії. Тривалість дослідження – 90 днів. Строки лікування – 30 днів прийому ВАЗОНАТУ®. Режим дозування – двічі на добу по 250 мг препарату у вигляді капсул. Критерії виключення пацієнтів з групи дослідження: індивідуальна непереносимість препарату, заява пацієнта про відмову від лікування.

Використано такі методи дослідження: клінічний з поглибленою оцінкою неврологічного статусу та застосуванням шкал інсульту [4-5,7], електроенцефалографічний (ЕЕГ),

Малюнок 1. ЕЕГ пацієнта Б., 57 років з діагнозом цереброваскулярний атеросклероз, до й після застосування ВАЗОНАТу®.

Зміна (поліпшення співвідношень у бік зростання потужності альфа-ритмів) індексу ритмів на спектрограмі.



зорових викликаних потенціалів (ЗВП), стовбурових слухових викликаних потенціалів (ССВП) [6], методу оцінки “нейрональної астенії”, застосуванням шкали mini mental state examination (MMSE) [4-5], шкали астенизації MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) [8], оцінки короткострокової пам’яті методом впізнавання абстрактних фігур [4,5]. Критерії ефективності були такими: зниження загально мозкової дисфункції (інтегральні параметри ЕЕГ, такі як модуляція ритму, засвоєння частоти та інше), зміна бала шкали MMSE, збільшення рівня відтворення абстрактних фігур, динаміка значень параметрів ЗВП та ССВП, інтегрального коефіцієнта рівня нейрональної астенії та розширеного опитувальника MFI-20 у балах.

Оцінка результатів проведена з використанням методів дескриптивної статистики й обчислення критеріїв довірчої ймовірності в нерівних за розміром групах з використанням пакету обробки даних програми Excel.

Дані дослідження ЕЕГ до початку й після закінчення лікування ВАЗОНАТом® за критеріями динаміки індексу низькочастотних ритмів дельта-діапазону виявили зниження цього індексу із критерієм $p < 0,05$, зміни індексу потужності тета-діапазону були недостовірними. Якісні зміни ритму, такі як поліпшення форми активності в альфа-частотному діапазоні, краніотопічний розподіл між діапазонами основних ритмів ЕЕГ після курсового лікування ВАЗОНАТом® можливо було оцінити як позитивні (мал. 1).

Дані дослідження зорових викликаних потенціалів (до й після лікування ВАЗОНАТом®) показали достовірне ($p < 0,05$) зростання амплітудних параметрів відповіді (мкВ), переважно коркових і лімбіко-ретикулярно пов'язаних компонентів (відповідність класифікації

– P3-N3). Відзначена зміна (поліпшення співвідношень) значень компонентів пізньої фази відповіді. Такий перерозподіл значень викликаних потенціалів має односпрямовану трактовку – зміна у позитивному напрямку глибинних механізмів нейродинаміки мозку.

Використання методу викликаного активності стовбура мозку (застосовано слухові викликані потенціали, шляхи проведення імпульсів у яких проходять скрізь скупчення нейронів, що регулюють функціональний стан судин, серцевої діяльності, дихання, загальний рівень активації, та непрямо відображають їх загальний стан) дозволило виявити особливості стовбурового відгуку при лікуванні ВАЗОНАТом®. В проведеному дослідженні отримано достовірне зростання амплітудних параметрів V компонента ССВП, що є показником підвищення функціонального рівня стовбурних структур.

До й після курсу лікування ВАЗОНАТом® амплітудні параметри відповіді ядер мезенцефальної і понтінної локалізації мали відмінності з різними показниками вірогідності (табл.1).

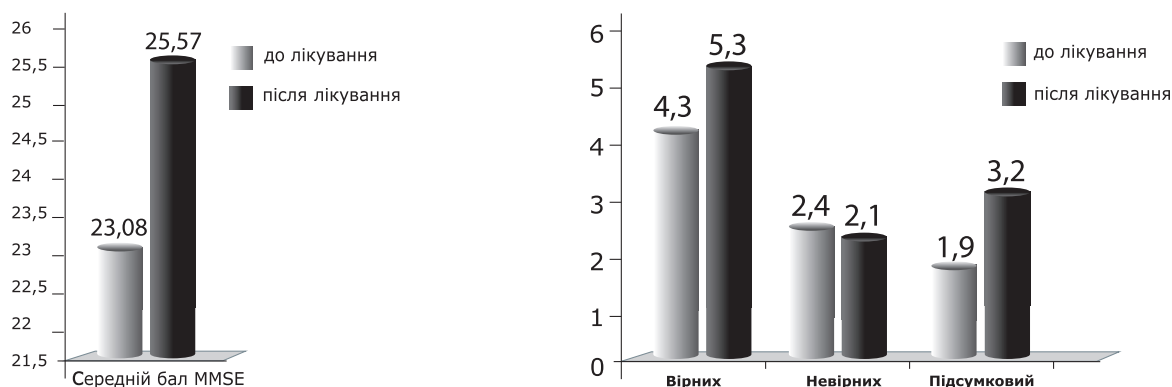
Таблиця 1
Амплітуди (мкВ) стовбурових слухових потенціалів у хворих із церебральними ішемічними подіями (M±m)

Компоненти ССВП	Ішемічний інсульт		Контроль
	До лікування	Після лікування	
I	0,11±0,03	0,12±0,03	0,27±0,026
II	0,18±0,05	0,19±0,05	0,47±0,05
III	0,15±0,06	0,17±0,06	0,40±0,05
IV	0,09±0,4	0,1±0,4	0,25±0,04
V	2,8±0,19	3,9*±0,2	7,1±0,13
VI	0,25±0,09	0,2±0,08	0,55±0,062
VII	0,58±0,12	0,67±0,14	0,79±0,11

Примітка: * – наявність достовірних ($p < 0,05$) відмінностей

Показники пацієнтів з ішемічним інсультом за шкалою астениї в ході лікування послідовно зростали. Відома шкала оцінки MFI-20 налічує

Малюнок 2. Результати дослідження короткострокової пам'яті у пацієнтів із цереброваскулярним атеросклерозом на фоні лікування ВАЗОНАТом® та динаміка за шкалою MMSE.



20 пунктів (тверджень), які формують п'ять підшквал: загальна астения (General Fatigue), фізична астения (Physical Fatigue), зниження активності (Reduced Activity), зниження мотивації (Reduced Motivation), психічна астения (Mental Fatigue). Оцінка за цією шкалою виявила, що середнє значення до лікування становило $69,4 \pm 4,35$ бали, при застосуванні курсового лікування ВАЗОНАТом® середній бал склав $60,2 \pm 3,15$, у групі контролю – $42,3 \pm 3,1$ з коефіцієнтом довірчої ймовірності $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльні дані коефіцієнтів нейрональної астєнії (K_ast) та значень шкали MFI-20 (M±m)

Показники	Ішемічний інсульт		Контрольна група
	До лікування	Після лікування	
Значення за шкалою MFI-20	$77,4 \pm 5,61$	$62,4 \pm 4,5$	$41,2 \pm 3,32$
Підсумковий коефіцієнт нейрональної астєнії	$0,62 \pm 0,16$	$0,81 \pm 0,19$	$1,47 \pm 0,21$

Такі результати дозволяють вважати вірогідним наявність впливу досліджуваного препарату на певні ланки патогенезу астєнії при відновленні у постінсультному періоді.

Застосування розробленого на кафедрі ДДМА методу оцінки пов'язаної переважно з порушенням функції центральної нервової системи астєнії (патент № 40589, 2009 рік) показало, що коефіцієнт нейрональної астєнії, розрахований як: $K_{ast} = P_{rel} : D_{rel}$, де K_{ast} – коефіцієнт нейрональної і вегетативної астєнії; P_{rel} – наведене значення потужності пульсації зіниці, D_{rel} – відносна депресія середньої амплітуди ЕЕГ, становив $0,62 \pm 0,16$ до початку лікування, у групі контролю K_{ast} був рівним $1,47 \pm 0,21$ з $p < 0,05$ між контролем і обома групами. Значення K_{ast} після лікування ВАЗОНАТом® склало $0,81 \pm 0,19$, що розцінено як позитивний тренд

показників рівня астєнії (табл. 2). Також між результатами двох методів відзначені позитивні кореляції.

Відзначено поліпшення показників MMSE при проходженні курсового лікування ВАЗОНАТом® з $p < 0,05$. Середній бал по MMSE склав $23,08 \pm 0,84$, після курсового лікування – $25,57 \pm 1,07$, достовірність результатів $p < 0,05$. Нами відзначено також, що клінічно та по самозвіту хворих, ВАЗОНАТ® проявляв ефективність на всіх етапах процесу церебрального відновлення відносно когнітивних порушень і відновлення моторних функцій. При цьому клінічно значущий ефект застосування препарату ВАЗОНАТ® чітко проявлявся як в умовах раннього відновного періоду, так і у віддаленому постінсультному періоді. Враховуючи, що шкала MMSE є частково експрес - методом оцінки когнітивних функцій, оцінку спектра дії препарату доповнено застосуванням так званої «Батарей лобової дисфункції» (БЛД) або (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY, FAB) [4,5], запропонованою для скринінгу когнітивних порушень із переважним ураженням лобової кори або підкоркових церебральних структур, коли чутливість MMSE може бути недостатньою. Результати FAB (можливі діапазони від 0 до 18) до лікування ВАЗОНАТом® склали $13,19 \pm 1,17$, при проведенні курсу лікування ВАЗОНАТом® – $15,11 \pm 1,1$ критерій p на границі довірчої ймовірності, що оцінене як позитивний тренд показників. Тест малювання годинника (оцінка від 0 до 10) до лікування ВАЗОНАТом® становив $7,9 \pm 0,8$, після лікування – $8,09 \pm 0,8$; нульова гіпотеза була ймовірна, відновлення за результатами даного окремого тесту проходило торпідно, що ймовірно підтверджує гетерогенність порушень ЦНС у постінсультному періоді.

Дослідження короткострокової пам'яті в пацієнтів із ЦА на фоні лікування ВАЗОНАТом® показало збільшення кількості впізнаних фігур і зниження рівня неправильно вказаних ($p < 0,05$). Середня кількість вірно впізнаних фігур до лікування і після становила 4,3 та 5,3; невірно впізнаних відповідно 2,4 та 2,1; підсумковий показник до лікування і після склав 1,9 та 3,2 (мал. 2).

При проведенні лікування препаратом ВАЗОНАТ® негативних побічних ефектів відмічено не було. У двох пацієнтів спостерігалось незначне зниження артеріального тиску без суб'єктивних симптомів дискомфорту. Враховуючи широкий спектр впливу препарату на стан пацієнтів з цереброваскулярною патологією, можливо вважати ефективним застосування препарату у пацієнтів із поєднанням кардіальної та церебральної патології як способу зменшення поліпрагмазії.

Таким чином, у результаті проведеного клінічного, нейрофізіологічного і нейропсихологічного дослідження оцінки ефективності й безпеки препарату ВАЗОНАТ® (meldonium) у 48 хворих на церебральний атеросклероз у постінсультному періоді з гіпомнестичними і астеничними синдромами встановлено, що ВАЗОНАТ® проявляє ноотропну активність, знижуючи когнітивний дефіцит і астенію, пов'язану з нейрональними порушеннями без істотних негативних побічних дій.

На підставі нерівномірного відновлення церебральних функцій підтверджена гетерогенна структура когнітивного дефіциту у пацієнтів із церебральним атеросклерозом.

Встановлено, що ВАЗОНАТ® проявляє ефективність на всіх етапах процесу церебрального відновлення відносно когнітивних порушень і відновлення моторних функцій.

Поліпшення показників співвідношень компонентів викликаної коркової активності при лікуванні ВАЗОНАТом® може трактуватися як прогностично сприятлива ознака відновлення внутрішньоклітинного обміну й зниження інтрацеребральної ішемії.

Клінічно значущий ефект застосування препарату ВАЗОНАТ® чітко проявляється як в умовах раннього відновного періоду порушення мозкового кровообігу, так і при хронічних формах цереброваскулярної недостатності.

ВАЗОНАТ® доцільно застосовувати у хворих із церебральним атеросклерозом, гіпомне-

стичними й астеничними станами в постінсультному періоді в дозуванні 500 мг на добу курсом від 30 до 60 днів.

Список літератури

1. Голубчиков М.М., Волошин П.В., Міщенко Т.С. та ін. Стан здоров'я та неврологічної допомоги населенню України 1999-2008. Стат. Довідник // АМН, МОЗ, ЦМС МОЗ України, ДУ ІНПН України. – ТОВ ВО Пляда, 2009. – 214 с.
2. Міщенко Т.С., Лапшина Л.А., Реміняк І.В., Здесенко І.В., Дмитрієва О.В., Лапшина І.О. Структура факторів ризику мозкового інсульту в деяких регіонах України за даними реєстру інсульту // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т.15(50), додат. – С.87.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. // Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: Медпресс-информ, 2008. – 288 с.
4. Клінічні шкали і психодіагностичні тести в діагностиці судинних захворювань головного мозку. Методичні рекомендації: Наукове видання / Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Тріщинська М.А. – Харків, 2008. – 36 с.
5. Гуляєв. Д.В., Гуляєва М.В. Шкали в клінічній неврології. 2-е видання. К.: Издатель, 2008. – 64с.
6. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней / Руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: Медпресс, 2004. – 488с.
7. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes // Neurology. – 2008, Jun. – Vol.10. – 70(24). – P.2371-7.
8. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // Jor. Psychosom. Res. – 1995. – Vol.39(3). – P.315-25.