

# Влияние препарата Вазонат® на синдром вегетативной дисфункции у пациентов с хроническими церебральными ишемиями

Морозова О.Г., Ярошевский А.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**В** структуре неврологической патологии в Украине цереброваскулярные заболевания занимают первое место [8]. Распространенность цереброваскулярной патологии за последние 10 лет среди взрослого населения, возросла в 1,8 раза. Это означает, что более чем 3 млн. украинцев ежегодно обращаются за медицинской помощью по поводу различных форм цереброваскулярной патологии. При этом практически треть из них — люди трудоспособного возраста.

Среди цереброваскулярных заболеваний основную часть составляют хронические медленно прогрессирующие формы ЦВЗ (дисциркуляторные энцефалопатии), распространенность которых составляет 95% в структуре всех форм ЦВЗ.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — синдром многоочагового или диффузного поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью, связанной с атеросклерозом, артериальной гипертензией и другими заболеваниями, в результате которых страдает сосудистая система (сахарный диабет и т.п.). Клиническая картина ДЭ состоит из трех групп синдромов: когнитивных, эмоциональных нарушений и неврологического дефицита, проявляющегося пирамидными, экстрапирамидными, атактическими и др. симптомами [11].

В патогенезе диффузного поражения мозга при ДЭ лежат процессы нарушения церебральной гемодинамики с развитием ишемии, гипоксии, энергетического дефицита, повышения перекисного окисления липидов, нарушения функции нейрональных мембран с нарушением взаимоотношений между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, открытием кальциевых каналов и т.д., то есть запуском нейродегенеративных процессов, приводящих в конечном итоге к гибели нейронов [4, 7, 9, 11, 12, 13]. Поэтому принципы назначения лекарственной терапии должны учитывать все патогенетические звенья развития патологического процесса при ДЭ, то есть назначение активаторов энергетического метаболизма, антигипоксантов, вазоактивных препаратов, являющихся по сути своей неспецифическими ноотропами и специфических ноотропов, воздействующих на разные сайты памяти, препаратов, обладающих нейротрофическими свойствами, а также антиоксидантов, антиагрегантов и гипотензивной или гиполипидемической терапии (при необходимости) [11].

В арсенале врачей на сегодняшний день существует большой выбор медикаментозной терапии, применяемой при ДЭ [11]. Практический врач проводит назначение терапии, основываясь на принципах доказательной медицины относительно этиологии ЦВЗ (атеросклероз, артериальная гипертензия), на протоколах лечения соответствующей нозологии, принятых в Украине. Но каждый врач назовет десятки примеров, когда при прочих равных условиях один и тот же препарат оказывает различный эффект у разных пациентов. И тогда перед врачом возникают вопросы: От чего зависит улучшение состояния пациента при прочих равных условиях? Что обеспечивает процессы адаптации и почему развивается декомпенсация при ДЭ? Ответ, по-видимому, будет

состоять из многих составляющих, основной из которых являются адаптивные возможности организма.

Адаптивные процессы в свою очередь зависят от многих факторов. Одним из ведущих факторов является состояние вегетативной нервной системы, так как известно универсальное участие вегетативной нервной системы в процессах адаптации, учитывая роль вегетативных функций в регуляции гомеостаза и гомеостатической [2, 3]. При нарушении и перенапряжении вегетативных гомеостатических механизмов адаптивные вегетативные сдвиги становятся дезадаптивными и вплетаются в патогенез большинства заболеваний, в том числе ДЭ. Участие синдрома вегетативной дистонии (СВД) в развитии и прогрессировании ДЭ подтверждается также практически облигатным наличием данного синдрома на начальных этапах развития церебральной дисциркуляции.

Поэтому роль врача заключается в разработке такой программы лечения для пациента, которая бы адекватно учитывала состояние церебральной гемодинамики, наличие и выраженности неврологических синдромов, в том числе синдрома вегетативной дисфункции, который в свою очередь не только участвует в оформлении клинической картины заболевания, но и способствует прогрессированию хронической церебральной ишемии при декомпенсации.

В этой связи наше внимание привлек препарат Вазонат® (Meldonium), капсулы по 250 мг (производство АО «Олайнфарм», Латвия), который предполагает многофакторное воздействие на механизмы хронической церебральной ишемии.

Механизм действия Вазоната®, являющегося представителем парциальных ингибиторов окисления жирных кислот, заключается в снижении скорости биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина. Это приводит к снижению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот. Частичная блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая значительно эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. С другой стороны, накопление гамма-бутиробетаина стимулирует биосинтез оксида азота, что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса (сосудорасширяющее действие Мельдония), снижению агрегации тромбоцитов [5]. Было высказано предположение, что, тормозя транспорт жирных кислот и, следовательно, их окисление, можно адаптировать (прекондиционировать) клетки сердечной мышцы, мозга и другие к кислородной недостаточности. Это подтверждают результаты многих экспериментов [5]. Согласно результатам исследований, применение Мельдония в комплексной терапии уже после 10-дневного курса защищает ишемизированную зону миокарда от гибели как в условиях кислородного голодания, так и после восстановления кровообращения [1]. Вазонат оказы-

## Характеристика состояния вегетативного тонуса у пациентов обеих групп

Показатели (M±m)								
Обследованные	Pc %	Pn %	ЧСС	ЧД	АДс	АДд	X	ВИ
1 группа	75,5±5,4	24,5±5,5	82±2	19,1±0,5	146±5	92±2	3,0	+3,4
2 группа	62,5±5,4	37,5±5,4	76±2	17,8±0,4	136±4	86±2	3,6	+2,6

Pc — вероятность преобладания симпатического тонуса; Pn — вероятность преобладания парасимпатического тонуса; ЧД — частота дыхания; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс — артериальное давление систолическое; АДд — артериальное давление диастолическое; X — коэффициент Хильдебранта; ВИ — вегетативный индекс Кердо.

**Примечание:** ВИ при эйтонии равен 0 (при симпатикотонии ВИ приобретает знак +, чем ниже X, тем больше межсистемный вегетативный дисбаланс)

вает цитопротекторное влияние и в случае поражений миокарда, обусловленных адреналином и норадреналином. Данные проведенных клинических исследований последних десяти лет свидетельствуют, что применение Мельдония в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью способствует повышению сократительной способности миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке и расширению периферических артерий. У больных, получающих Мельдоний в комплексе с общепринятой терапией, существенно снижается частота сердечных сокращений, что является очень важным фактором в улучшении снабжения миокарда кислородом, а также увеличивается фракция выброса.

Существующая доказательная база по поводу применения Мельдония при цереброваскулярной патологии свидетельствует о его эффективности, что связано с уменьшением интенсивности ПОЛ и увеличением активности эндогенных антиоксидантов [10]. Положительный клинический эффект Мельдония по субъективной оценке был отмечен у 34 больных лакунарным инсультом, т. е. в 76% наблюдений, отсутствие эффекта — у 11 больных (24%). Это улучшение на фоне лечения касалось в основном самочувствия и заключалось в уменьшении выраженности цефалгического, астенического синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере [9].

Наряду с антиоксидантным эффектом, одним из возможных механизмов действия Мельдония при нарушениях мозгового кровообращения может быть его модулирующий эффект на церебральную гемоперфузию, подтвержденный данными ОФЭКТ [9,10]. После курса лечения Мельдонием визуально наблюдалось усиление перфузии как в коре, так и в белом веществе мозга обоих полушарий, более выраженное в регионе расположения ишемического очага. Средне-полушарная относительная корковая перфузия в обоих полушариях увеличивалась на 15%. Региональные показатели относительной корковой перфузии не менялись. Этот эффект может быть объяснен воздействием гамма-бутиробетаина, вызывающим индукцию оксида азота — эндотелиального фактора вазодилатации, обладающего множеством полезных физиологических эффектов, которые проявляются в нормализации тонуса крове-

носных сосудов, уменьшении агрегации тромбоцитов, увеличении эластичности эритроцитов [5,11].

В то же время оксид азота кроме регуляторного влияния на сосудистую стенку является также медиатором НО-ергической стресс-лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса адаптации. Причем, оксид азота регулирует процесс срочной и долгосрочной адаптации при адекватной стресс-реакции. [6]. Указанные положения подтверждены в клинике.

Поскольку вазоактивный, антиоксидантный и метаболический эффекты Вазоната® (Мельдония) доказаны и не вызывают сомнений, нам представилось интересным и важным изучение клинической эффективности терапии ВАЗОНАТОМ пациентов с хронической церебральной ишемией 1 стадии с наличием синдрома вегетативной дистонии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 33 пациента с начальной ДЭ и синдромом вегетативной дистонии в возрасте от 49 до 55 лет (19 женщин и 14 мужчин). Диагноз ДЭ верифицировался с помощью клинко-неврологического обследования, а также данных изучения церебральной гемодинамики методом УЗДГ. Наличие и количественная выраженность синдрома вегетативной дистонии определялась по анкете А.М. Вейна [3] с определением объективных и субъективных вегетативных симптомов. Для определения преобладания направленности вегетативных реакций изучался вегетативный тонус по данным радиоваскулярных и интегративных показателей, отражающих внутрисистемные и межсистемные взаимодействия (индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта). Психологическое исследование включало исследование шкалы САН (самочувствие, активность, настроение), шкалы тревожности Спилберга-Ханина и астенического состояния (Л. Д. Малкова, Т. Г. Черткова). Пациентам был назначен препарат «Вазонат» по 250 мг дважды в сутки в течение месяца. Для выявления влияния препарата на вегетативные и психологические показатели контроль терапии осуществлялся через две недели и через месяц после начала лечения.

## Динамика изменений вегетативных и психоэмоциональных нарушений у больных первой группы

Показатель	До лечения	Через две недели после начала терапии	Через месяц после лечения
Субъективные вегетативные симптомы	46,2±3,4	44,0±2,3	40±3,5
Объективные вегетативные симптомы	40,4±2,5	35±2,2	30±2,5*
Уровень тревожности	39±3,5	38±4,5	35±3,5
Астения	95,2±5,12	85,6±4,21	65,1±4,21*
Самочувствие	3,9±0,4	4,1±0,3	4,3±0,3
Активность	5,2±0,04	5,4±0,03	5,6±0,1*
Настроение	4,8±0,1	5,0±0,1	5,1±0,2

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  относительно начала терапии

**Динамика изменений вегетативных и психоэмоциональных нарушений  
у пациентов второй группы (в баллах)**

Показатель	До лечения	Через две недели после начала терапии	Через месяц после лечения
Субъективные вегетативные симптомы	37,8±4,6	35,0±2,3	18,0±2,5*
Объективные вегетативные симптомы	32±1,0	29±1,2*	25±2,5*
Уровень тревожности	30±5,3	28±4,1	25±3,5
Астения	90,2±5,12	70,6±4,21*	50,1±4,21*
Самочувствие	3,9±0,4	4,9±0,3*	5,8±0,3*
Активность	5,2±0,04	5,6±0,03*	6,5±0,1*
Настроение	4,8±0,1	5,5±0,1*	6,5±0,2*

*Примечание:* \* —  $p < 0,05$  относительно начала терапии

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-неврологическое обследование выявило у пациентов наличие цефалгического синдрома (85% пациентов), вестибулярно-атактического синдрома (45% больных), стволово-пирамидной симптоматики с асимметрией сухожильных рефлексов, ослаблением зрачковых реакций и легкими глазодвигательными нарушениями, а также снижение памяти, внимания и работоспособности. У всех пациентов в начале лечения выявлялся синдром вегетативной дистонии разной степени выраженности. При этом вегетативные дисфункции проявлялись в разных системах. Наиболее частыми и выраженными были проявления в сердечно-сосудистой системе, реже встречались нарушения в дыхательной, терморегуляционной, гастроинтестинальной сферах.

Так, наиболее частыми жалобами больных являлись головные боли вазомоторного типа и боли напряжения, характеризующиеся пульсирующим характером с локализацией в висках или затылке и возникающие преимущественно при падении атмосферного давления и увеличении влажности. Еще одним частым синдромом явился кардиалгический. Боли в области сердца или парестезии в левой половине грудной клетки не сопровождались изменениями на ЭКГ. Характер болей преимущественно сжимающий, ноющий, колющий, иногда это было просто чувство «стеснения» или «замирания» в области сердца. Болевые ощущения длились от нескольких секунд до нескольких часов, характерным было их возникновение после эмоциональной нагрузки или в период покоя, а также отсутствие реакции на препараты нитроглицеринового ряда. Объективно жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись в виде дисдинамических (асимметрия АД, склонность к повышению или понижению АД) или дизритмических (тахикардия, брадикардия, аритмия с отдельными экстрасистолами) расстройств. Практически у всех пациентов с СВД выявлялись неврозоподобные расстройства в виде астенических, тревожных, ипохондрических, тревожно-депрессивных.

Вегетативный тонус у обследованных больных в целом характеризовался симпатической направленностью вегетативных функций, о чем свидетельствовали высокая вероятность преобладания симпатикотонии (от 55% до 85%), повышение вегетативного индекса Кердо, снижение коэффициента Хильдебранта.

В зависимости от выраженности симпатикотонии наблюдаемые пациенты были разделены на две группы: 1 группа — 15 пациентов с гиперсимпатикотонией (вероятность преобладания симпатикотонии составила от 70% и выше) и 2 группа (18 пациентов) с умеренно выраженной симпатикотонией (вероятность преобладания симпатикотонии составила от 55% до 70%). Результаты исследования вегетативного тонуса в каждой из групп представлены в таблице 1.

Следует отметить, что кроме того, пациенты 1 группы имели более высокий балл при исследовании вегетативных симптомов по шкале А.М.Вейна. Так, выраженность вегетативных дисфункций по субъективным критериям у больных 1 группы была равна 46,2±5,5 ( $p < 0,01$ ) (верхняя граница нормы — 15 баллов). По объективным показателям средний балл составил 40,4±7,5 баллов ( $p < 0,01$ ) (верхняя граница нормы — 25 баллов). У пациентов 2 группы — соответственно 37,8±4,6 и 32±1,5 баллов. Более высокий подъем по шкале субъективных симптомов (в два раза) по сравнению с подъемом по шкале объективных симптомов (в 1,5 раза) свидетельствовал о большой роли эмоционально-личностных особенностей в клиническом оформлении заболевания. Более выраженная вегетативная активация у пациентов первой группы сочеталась с достоверно более высоким уровнем тревожности (38±3 балла) по сравнению с пациентами второй группы (28±4 балла),  $p < 0,05$ . Что касается астенического синдрома, то его выраженность была высокой в обеих группах, хотя также с тенденцией более выраженного проявления у пациентов 1 группы (таблица 2).

Под влиянием терапии уже через 2 недели отмечалась качественная и количественная динамика неврологических синдромов и синдрома вегетативной дистонии, который мы прицельно изучали у пациентов обеих групп. Это проявлялось в уменьшении представленности неврологических синдромов по отношению ко всему числу обследованных, а также интенсивности их проявлений. Так, если кардиалгический синдром до лечения выявлялся у 80% пациентов первой группы и 70% пациентов второй группы, то через две недели с начала лечения — у 45% и 20% соответственно. Наиболее четко разница в эффективности прослеживалась относительно синдрома вегетативной дистонии, в частности симптомов метеозависимости, эмоциональной неустойчивости, лабильности сердечного ритма, артериального давления и астенического синдрома.

Анализ динамики вегетативных и психоэмоциональных показателей под влиянием терапии Вазонатом показал, что через две недели после начала лечения у 40% пациентов 1 группы и 55% пациентов 2 группы, а через месяц соответственно у 70% и 85% пациентов наблюдалось улучшение общего самочувствия, повысилась общий фон настроения, что совпало с уменьшением уровня астении и сочеталось со снижением выраженности субъективно оцениваемых и объективных вегетативных симптомов (таблицы 2, 3).

Как свидетельствуют полученные данные, у пациентов 1 группы показатели астении уменьшились с выраженной до слабой астении, достоверно уменьшилась, но не достигла показателей нормы выраженность объективных вегетативных симптомов, что сочеталось со снижением уровня симпатикотонии с 75% до 65% и индекса Кердо с 3,8 до 2. Высоким остался уровень тре-

возможности и субъективных вегетативных симптомов, что, по-видимому, и обуславливало недостоверное повышение настроения и улучшение самочувствия.

Таким образом, у пациентов первой группы применение Вазоната несмотря на слабую положительную динамику СВД (а именно субъективных расстройств) и сохранение высокого уровня тревожности дало позитивный результат терапии, что связано, по-видимому, с повышением толерантности организма к выраженной симпатической активации.

У пациентов второй группы наблюдалась более значительная динамика относительно СВД, нормализация вегетативного тонуса, астенический синдром достигал показателей, соответствующих отсутствию астении. Интересным с нашей точки зрения оказался факт снижения тревожности, по-видимому, в связи со снижением симпатической направленности вегетативных функций у пациентов с исходно более ее низким уровнем, а также исходно более низким уровнем симпатикотонии и сохранностью адаптивных механизмов. Следует отметить и тот факт, что улучшение большинства изучаемых показателей происходило в отличие от пациентов первой группы уже через две недели после начала лечения (таблица 3).

Таким образом, у пациентов обеих групп под влиянием Вазоната произошло уменьшение вегетативной дисфункции с улучшением самочувствия, активности и настроения. При этом позитивная динамика была значительно выше у пациентов второй группы. Обращает на себя внимание тот факт, что у обеих групп пациентов уменьшилась выраженность астенического синдрома, но в первой группе практически не изменился уровень тревожности. Кроме того, у пациентов второй группы произошла нормализация вегетативных показателей в отличие от пациентов 1 группы, что касалось, как объективных вегетативных показателей, так и уровня симпатической направленности вегетативных функций.

Видимо, изначальное выраженное отклонение от эйзии свидетельствует о нарушениях адаптивных механизмов и сопровождается выраженными эмоциональными нарушениями в виде высокого уровня тревожности и субъективных вегетативных расстройств.

Таким образом, под влиянием препарата Вазонат у пациентов с начальной ДЭ происходит качественное и количественное уменьшение неврологической симптоматики. Эффективность терапии зависит от изначального уровня выраженности СВД и вегетативного тонуса. Пациенты второй группы имели, по-видимому, сохраненные адаптационные резервы, поэтому эффект от Вазоната был значительно более выражен. Пациенты первой группы имели срыв компенсаторных меха-

низмов, чем и может быть объяснена менее значимая эффективность терапии, особенно относительно гиперсимпатикотонии и связанной с ней тревожности. В обеих группах пациентов Вазонат проявлял адаптогенное действие, но у пациентов второй группы возможности адаптационных механизмов были значительно выше, что и оказывало более быстрый и выраженный эффект.

Таким образом, наши исследования подтвердили, что Вазонат®, являясь индуктором биосинтеза NO, оказывает непосредственное влияние на процесс регуляции адаптации, улучшая вегетативный гомеостаз и повышая в целом эффективность терапии начальной хронической ишемии головного мозга.

У пациентов первой группы такое действие проявлялось в повышении толерантности к гиперсимпатикотонии, а у пациентов второй группы в нормализации вегетативных показателей, что приводит к положительной динамике синдрома вегетативной дистонии и других неврологических симптомов. В структуре вегетативных нарушений Вазонат показал себя более эффективным при умеренно выраженной симпатической направленности вегетативных дисфункций и с прекрасным действием на астенический синдром. Полученные результаты позволяют говорить о Вазонате® не только как об антиоксиданте и антигипоксанте, но и о вегетотропном препарате, уменьшающем симпато-адреналовую и психоэмоциональную активацию.

При проведении лечения препаратом Вазонат негативных побочных эффектов не отмечалось.

Таким образом, назначение препарата Вазонат® (meldonium) позволяет повысить эффективность терапии хронических церебральных ишемий за счет воздействия на синдром вегетативной дистонии.

## ВЫВОДЫ:

1. Применение препарата Вазонат® 500 мг/сутки в течение месяца приводит к клиническому эффекту у пациентов с начальной ДЭ с синдромом вегетативной дистонии за счет регуляции вегетативного гомеостаза и повышения толерантности к гиперсимпатикотонии.
2. Вазонат® проявляет наибольшую эффективность у пациентов с астеническим синдромом и умеренно выраженной симпатической направленностью вегетативных функций.
3. Препарат Вазонат® можно рекомендовать для использования в неврологической и общесоматической практике в комплексной терапии хронических церебральных ишемий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Украинский кардиологический журнал. — 2000. — № 4. — С. 86-92.
2. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. — Полтава: Дивосвіт, 2004. — 240 с.
3. Вегетативные нарушения // Под ред. академика А.М.Вейна. — М., 2001. — 546 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга. — М., 2001. — 328 с.
5. Калвиньш И.Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига, 2002. — 39 с.
6. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия — 1998. — т. 63. — С. 992-1006.
7. Морозова О.Г. Вегетативно-гуморальні співвідношення, що формують хронічні порушення мозкового кровообігу // Український вісник психоневрології. — 1997. — Т. 5. — Вип. 2. — С. 101103.
8. Стан здоров'я та неврологічної допомоги населенню України 1999-2008 рр. / Довідник. — Харків. — 2009. — 214 с.
9. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Анти-

- оксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 60. № 3. С. 32-35.
10. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта // Атмосфера. 2004. № 3. С. 4-7.
11. Сучасна діагностика і лікування у неврології та психіатрії / За ред. Т.С.Міщенко, В.С. Підкоритова. — К.ТОВ» Доктор Медіа. — 2008. — 624 с.
12. Энина Г.И., Тимофеева Т.Н., Егере Д.А. и др. Лечебные эффекты милдроната и показания к его применению в нейроангиологии // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига. Вып. 19. С. 164-171.
13. Clarke PGH. Developmental cell death, morphological diversity, and multiple mechanisms. *Anat Embryol* 1990; 181 :195213.
14. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, 1999.
15. Martin LJ, Alabdulla NA, Bramberink AM, et al. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull.* 1998;46:281309.