

О. В. Погорелов, канд. мед. наук, асистент кафедри неврології
Дніпропетровська державна медична академія (м. Дніпропетровськ)

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, викликаної 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 заміщений 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, знижує 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 клінічно-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), зорових викликаних потенціалів (ЗВП), стовбурових слухових викликаних потенціалів (ССВП) [6], методу оцінки «нейрональної астенії», із застосуванням шкали mini mental state examination (MMSE) [4, 5], шкали астенізації 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 описативної 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 δ -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 (рис. 1).

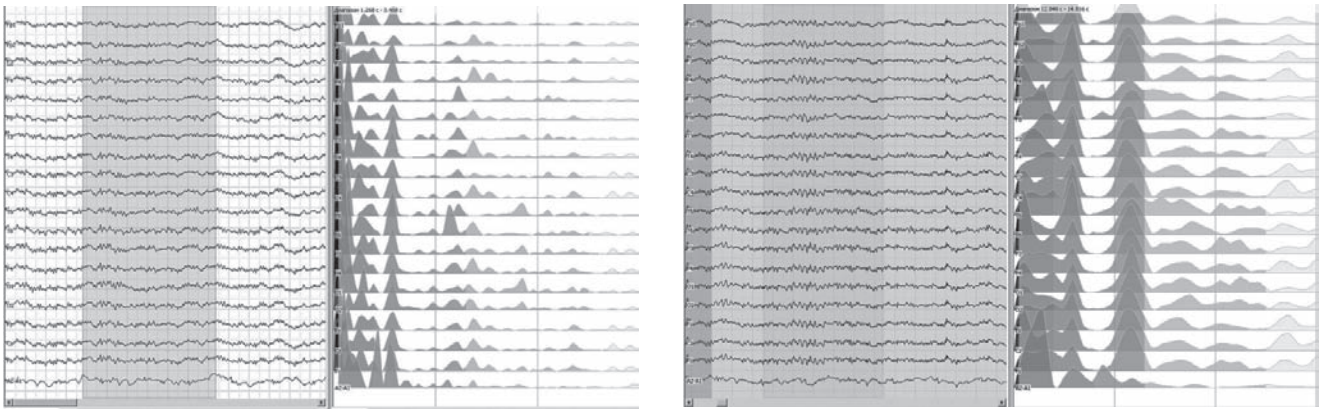


Рис. 1. ЕЕГ пацієнта Б., 57 років з діагнозом церебральний атеросклероз, до й після застосування ВАЗОНАТ®. Зміна (поліпшення співвідношень у бік зростання потужності альфа-ритмів) індексу ритмів на спектрограмі

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 — РЗ—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 викликаної 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 ($M \pm m$)

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 ± 0,1 1

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

Показники пацієнтів з ішемічним інсультом за шкалою астенії в ході лікування послідовно зростали. Відома шкала оцінки MFI-20 налічує 20 пунктів (тверджень), які формують п'ять підшкал: загальна астенія (General Fatigue), фізична астенія (Physical Fatigue), зниження активності (Reduced Activity), зниження мотивації (Reduced Motivation), психічна астенія (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

Порівняні дані коефіцієнтів нейрональної астенії (K_{ast}) та значень шкали MFI-20 ($M \pm m$)

Показники	Ішемічний інсульт		Контрольна група
	до лікування	після лікування	
Значення за шкалою MFI-20	77,4 ± 5,61	62,4 ± 4,5	41,2 ± 3,32
Підсумковий коефіцієнт нейрональної астенії	0,62 ± 0,16	0,81 ± 0,19	1,47 ± 0,21

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

Застосування розробленого на кафедрі ДДМА методу оцінки пов'язаної переважно з порушенням функції центральної нервової системи астенії (патент № 40589, 2009 рік) показало, що коефіцієнт нейрональної астенії, розрахований як: $K_{ast} = P_{rel} : D_{rel}$, де K_{ast} — коефіцієнт нейрональної і вегетативної астенії; P_{rel} — наведене значення потужності пульсації зінці, 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® було $0,81 \pm 0,19$, що розцінено як позитивний тренд показників рівня астенії (див. 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 за MMSE складав $23,08 \pm 0,84$, після курсового лікування — $25,57 \pm 1,07$, достовірність результатів $p < 0,05$. нами відзначено також, що клінічно та за самозвітом хворих ВАЗОНАТ® проявляє 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 (рис. 2).

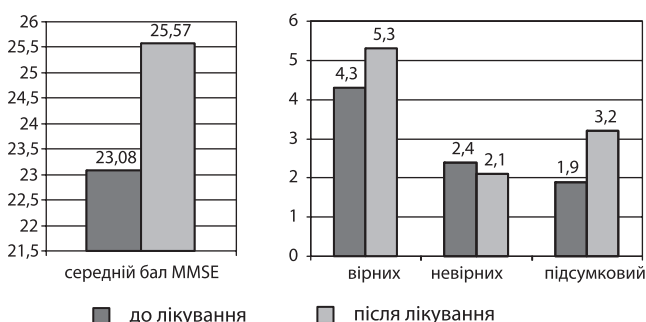


Рис 2. Результати дослідження короткострокової пам'яті у пацієнтів із ЦА на фоні лікування ВАЗОНАТом® та динаміка за шкалою MMSE

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 з 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 викликаной 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, гіпомнестичними й астеничними станами в постінсультному періоді в дозуванні 500 мг на добу курсом від 30 до 60 днів.

Список літератури

1. Стан здоров'я та неврологічної допомоги населенню України 1999—2008: Стат. довідник / [Голубчиков М. М., Волошин П. В., Мищенко Т. С. та ін.] / АМН, МОЗ, ЦМС МОЗ України, ДУ ІНПН АМН України. — Х.: ТОВ ВО Пляда, 2009. — 214 с.
2. Структура факторів ризику мозкового інсульту в деяких регіонах України за даними реєстру інсульту / [Мищенко Т. С., Лапшина Л. А., Реміняк І. В. и др.] // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15 (50), додаток. — С. 87.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика; под ред. А. Суслиной, М. А. Пирадова. — М.: Медпресс-информ, 2008. — 288 с.
4. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Методические рекомендации / Мищенко Т. С., Шестопалова Л. Ф., Трещинская М. А. — Харьков, 2008. — 36 с.
5. Шкалы в клинической неврологии. Сост. Д. В. Гуляев, М. В. Гуляева; 2-е изд-е. — К.: Издатель Д. В. Гуляев, 2008. — 64 с.
6. Зенков, Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. — 3-е изд. — М.: Медпресс, 2004. — 488 с.
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. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / [Smets E. M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.] // J. Psychosom. Res.—1995. — Vol. 39(3). — P. 315—25.

Надійшла до редакції 21.10.2010 р.

А. В. Погорелов

*Днепропетровская государственная медицинская академия
(г. Днепропетровск)*

**Оптимизация ноотропной терапии
в постинсультном периоде. VAZONAT®**

Проведено клінічне, нейрофізіологічне і нейропсихологічне дослідження оцінки ефективності і безпеки препарату ВАЗОНАТ® (meldonium) у 48 хворих з церебральним атеросклерозом в постінсультному періоді з гіпомнестическими і астеническими синдромами. Установлено, що ВАЗОНАТ® проявляє ноотропну активність, знижуючи когнітивний дефіцит і астению, без суттєвих негативних побічних дій. ВАЗОНАТ® проявляв ефективність на всіх етапах процесу церебрального відновлення відносно когнітивних порушень і моторних функцій. Улучшення показателів нейродинаміки за даними електроенцефалографії, викликані корковою і стовловою активністю може трактуватися як прогностически сприятливий ознак відновлення внутрішньоклітинного обміну і зниження інтрацеребральної ішемії. ВАЗОНАТ® цілеспрямовано застосовувати у хворих з церебральним атеросклерозом, гіпомнестическими і астеническими станами в постінсультному періоді в дозуванні 500 мг в сутки курсом від 30 до 60 днів.

Ключові слова: ВАЗОНАТ, мелдоніум, когнітивні порушення, інсульт.

O. V. Pogorelov

*Dnipropetrovs'k State medical Academy
(Dnipropetrovs'k)*

**Optimization of cognitive and asthenia improvement
therapy after stroke. Vazonat®**

Neuropsychological, clinical and neurophysiological investigation of efficiency and safety of preparation of VAZONAT® (meldonium) at 48 patients with cerebral atherosclerosis after stroke with asthenic syndromes and memory disorders was carried out. It is set that VAZONAT® shows cognitive and asthenia improvement activity, reducing a cognitive deficit and asthenia, without substantial negative side effects. VAZONAT® showed efficiency on all stages of process of cerebral renewal in relation both to cognitive and motor functions. Improvement of indexes of neurodynamical data according evoked cortex and brain stem potentials may be interpreted as prognostic favorable sign of renewal of intracellular exchange and reducing of intracerebral ischemia. VAZONAT® is expedient to apply for patients with cerebral atherosclerosis, memory disorders and asthenic stages after stroke in a dosage 500 mgs during one day by a course from 30 to 60 days.

Key words: vazonat, meldonium, cognitive disorders, stroke.

УДК 616.8:618.3:575.191

О. В. П'ятикоп-Черняєва, аспірант каф. акушерства та гінекології № 1, **В. В. Лазуренко**, д-р мед. наук, професор, **О. В. Мерцалова**, д-р мед. наук, професор
Харківський національний медичний університет (м. Харків)

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНОЇ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
ПРИ ПЕРЕНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ**

На підставі ретроспективного аналізу 150 історій пологів з патологією центральної нервової системи і 150 історій пологів здорових новонароджених визначено та проаналізовано фактори ризику розвитку патології ЦНС плода та новонародженого. Проведений аналіз дозволяє розглядати переносування як безпосередній критерій ризику перинатального ураження ЦНС. Для більш правильної оцінки впливу переносування на стан внутрішньоутробного плода необхідне використання таких методів обстеження вагітних високого ризику, як доплерометрія та магнітно-резонансна томографія, за допомогою яких можна виділити об'єктивні критерії ризику перинатального ураження ЦНС плода. Озонотерапія є одним з провідних сучасних напрямків нейтралізації шкідливого впливу переносування на стан ЦНС плода та новонародженого.

Ключові слова: неврологічна перинатальна патологія, патогенез, переносування вагітності

Пріоритетною проблемою сучасної медицини на Україні є охорона здоров'я матері та дитини. Одне з провідних місць в структурі перинатальної захворюваності посідають перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС), які складають 80 % всіх захворювань нервової системи в дитячому віці [1—3]. В останні роки на тлі загального зниження перинатальної захворюваності та смертності зниження частоти неврологічних розладів у новонароджених не спостерігається [3].

Питання про роль існуючих ante- та інтранатальних чинників в патогенезі гіпоксично-ішемічних, гіпоксично-геморагічних та гіпоксично-травматичних уражень

ЦНС, які призводять до неврологічних порушень плода та новонароджених, до цього часу далеко від остаточного рішення. Існує безліч пре- та перинатальних факторів, відповідальних за патологію ЦНС у дітей, серед яких велике значення мають ускладнення, пов'язані з перебігом вагітності та пологів. Особлива роль належить переносуванню вагітності та веденню пологів при переносуванні, коли зростає відсоток можливих ускладнень [4]. Важливість і актуальність цієї проблеми обумовлена значними змінами у фізіології складної біологічної системи мати — плацента — плід. Відсутність помітних зрушень лікувально-профілактичних заходів у жінок з переносуванням вагітності зумовлена багатфакторністю причин виникнення цієї патології [4, 7].

Метою цієї роботи став аналіз факторів підвищеного ризику розвитку перинатальних уражень ЦНС у вагітних з переносуванням вагітності. Для розв'язання цього завдання під час ретроспективного аналізу 150 історій пологів матерів з переносеною вагітністю, дітям яких встановлено якісь неврологічні розлади, було вивчено вплив ускладнень під час вагітності, пологів, а також способів розродження на стан новонародженого в ранньому неонатальному періоді та на його подальший психофізичний розвиток (основна група). Дані цього аналізу були порівняні з результатами вивчення 150 історій пологів матерів, діти яких були здорові — контрольна група. Також, було проаналізовано індивідуальні картки розвитку новонароджених основної та контрольної груп в перші 5 днів після народження, через 6 місяців після народження та через 1 рік після народження (табл. 1).