

УДК 616.831-005.1-036.82-085.22-085.272.4

DOI: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111587

Товажнянская Е.А., Лапшина И.А., Соловьева Е.Т.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Препарат мельдоний у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде

Резюме. *Статья посвящена одной из актуальных проблем в неврологии — лечению острых церебральных ишемий в раннем восстановительном периоде. Многочисленными клиническими исследованиями доказана способность препарата мельдоний восстанавливать метаболические и энергетические процессы в клетках мозга после их острого ишемического повреждения. Показано позитивное влияние мельдония на гемодинамику ишемизированных зон головного мозга. Приведены результаты собственного исследования эффективности препарата Метамакс-Дарница (мельдоний) в лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.*

Ключевые слова: *ишемический инсульт; ранний восстановительный период; лечение; мельдоний*

Ишемия мозга, являющаяся основой формирования широкого спектра неврологических расстройств, — это клиническая проблема и мишень для поливалентной метаболической терапии, интерес к которой проявляют клиницисты и исследователи во всем мире [1, 4, 10, 11, 16, 18, 20]. Учитывая характер изменений, свойственный острой цереброваскулярной патологии, актуальным является поиск путей безопасной и адекватной терапевтической коррекции дисгемий наряду с активным влиянием на факторы риска их развития [4, 17, 19, 20]. Целый ряд клинико-биохимических исследований при острой ишемии мозга демонстрирует важное патогенетическое значение дезинтеграции обмена веществ и энергии в клетке и угнетение антиоксидантных систем как следствие церебральной гипоксии [2, 6, 14, 19]. К ней неизбежно приводит и отсутствие адекватной перфузии при прогрессировании церебрального атеросклеротического поражения, что уменьшает гемодинамический резерв и адаптационные реакции сосудов на изменяющиеся условия кровообращения. К циркуляторной гипоксии и формированию мелкоочаговых сосудистых поражений — периваскулярных лакун — приводит и наличие не менее значимого фактора развития острых цереброваскулярных расстройств — артериальной гипертензии [10, 13, 20]. Поиск путей коррекции метаболических нарушений,

являющихся неотъемлемым звеном острых цереброваскулярных расстройств, обусловил интерес многих исследователей к возможности использования препаратов, способствующих эффективному и длительному восполнению клеточного энергетического дефицита в условиях гипоксии [2, 5, 9, 10, 16].

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что мельдоний успешно выполняет задачу восстановления внутриклеточного баланса между доставкой кислорода и его потреблением в условиях тканевой ишемии [3, 6, 8, 16]. В ряде клинических наблюдений была показана высокая эффективность мельдония при острой церебральной ишемии, заключающаяся в значимом регрессе основных клинико-неврологических симптомов, улучшении когнитивных функций, нормализации биоэлектрической активности головного мозга и показателей гемодинамики [4, 7, 14, 20]. При этом эффективность данного препарата, по мнению исследователей, напрямую связана с его воздействием на механизмы энергокоррекции [3, 15, 16]. Кроме того, за счет индуцирования эндотелиальной NO-синтазы, стимулирующей синтез NO, а также вазодилатации, мельдоний оказывает позитивное действие на гемодинамику ишемизированных зон головного мозга [8, 9, 12, 18, 20].

Важными цитопротекторными эффектами мельдония являются также предупреждение блокирования

транспорта АТФ, снижение карнитинзависимого окисления жирных кислот, активация гликолиза и стимуляция утилизации пирувата в гликолитическом цикле [1, 5, 8, 10].

Возможности мельдония стабилизировать энергетический и метаболический гомеостаз в клетках мозга, нейтрализовать накопление токсических продуктов промежуточного клеточного обмена, а также улучшать гемодинамику мозга за счет нормализации общего периферического сосудистого сопротивления, торможения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов обуславливают целесообразность его назначения пациентам, перенесшим острые церебральные ишемии [7–9, 15, 17].

Целью нашего наблюдения была оценка эффективности и переносимости препарата Метамакс-Дарница производства фармацевтической компании «Дарница» в лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического (атеротромботического) инсульта.

В исследование было включено 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 58 до 72 лет. У всех пациентов был диагностирован ишемический (атеротромботический) полушарный инсульт (ранний восстановительный период). У 18 пациентов инсульт развился в бассейне правой средней мозговой артерии, у 12 — в бассейне левой средней мозговой артерии. Тяжесть ишемического инсульта была оценена как легкая и средняя (по шкале NIHSS 7–10 баллов).

У всех пациентов, включенных в исследование, был верифицирован атеросклероз (атеротромбоз) сосудов головного мозга, по данным лабораторных методов обследования (повышение общего холестерина до $7,17 \pm 0,16$ ммоль/л, триглицеридов до $2,59 \pm 0,10$ ммоль/л, коэффициента атерогенности до $3,71 \pm 0,22$ усл.ед.) и результатам дуплексного ультразвукового сканирования сонных артерий на шее (утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,1 мм, потеря дифференцировки сосудистой стенки на слои, наличие атеросклеротических бляшек в просвете сосудов). У всех пациентов, включенных в исследование, была также диагностирована артериальная гипертензия. У 4 больных был сахарный диабет 2-го типа.

Все пациенты группы наблюдения проходили курс реабилитационной терапии в неврологическом отделении УНМК «Университетская клиника» ХНМУ, которая включала в себя вторичную профилактику инсульта и коррекцию факторов риска. Больные получали гипотензивную терапию, сахароснижающие препараты (пациенты с сахарным диабетом), антиагреганты, а также статины. Все пациенты занимались реабилитацией дви-

гательных нарушений, ЛФК, получали физиопроцедуры, массаж, занимались с кинезитерапевтами, а больные с речевыми нарушениями работали с логопедом.

Пациентам группы наблюдения, перенесшим острую церебральную ишемию, в раннем восстановительном периоде в схему лечения включали препарат Метамакс-Дарница (раствор для инъекций) 500 мг в/в на протяжении 10 дней, с последующим переходом на капсулированную форму препарата — по 2 капсулы (500 мг) 2 раза в день на протяжении 6 недель. В процессе лечения пациенты не получали препаратов ноотропного и нейропротективного действия.

Оценивали эффективность препарата Метамакс-Дарница по динамике выраженности клинических проявлений заболевания (шкала NIHSS, шкала Рэнкина), состояния когнитивных функций (шкала MMSE), показателей церебральной гемодинамики (ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий на шее с использованием ультразвукового сканера ULTIMA Pro 30 (Украина)) на 10-е сутки (конец инфузионного периода) и через 6 недель (конец периода терапии) в сравнении с показателями до лечения. Переносимость препарата оценивали по наличию нежелательных событий в течение периода приема препарата.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием стандартных пакетов программ Excel 7.0 и Statistica. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Оценка достоверности изменения показателей осуществлялась с помощью критерия Вилкоксона — Уитни.

Основными неврологическими синдромами в клинической картине у пациентов группы наблюдения были центральные гемипарезы легкой и средней степени тяжести, гемигипестезии, односторонняя слабость нижнелицевой мускулатуры, элементы афатических расстройств (у 3 больных моторные, у 1 пациента сенсорные), легкие и умеренные когнитивные нарушения, эмоциональная лабильность, астенические расстройства. Средний балл по шкале Рэнкина до лечения составил 3,4 балла, по шкале MMSE — 25,1 балла.

В процессе терапии уже на 10-е сутки (к концу инфузионного периода) была отмечена позитивная динамика клинических проявлений заболевания по данным шкал Рэнкина и MMSE, которая приобретала достоверность к концу таблетированного периода (6 недель) (табл. 1). К концу лечения у больных отмечались регресс сенсорных и когнитивных расстройств, нормализация эмоциональной сферы, улучшение моторных функций.

Таблица 1. Динамика выраженности неврологического дефицита (средний балл по шкале Рэнкина) и когнитивных функций (шкала MMSE) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне лечения препаратом Метамакс-Дарница

Препарат	Шкала Рэнкина			Шкала MMSE		
	До лечения	10-е сутки	Через 6 недель	До лечения	10-е сутки	Через 6 недель
Группа, n = 30	3,4 ± 0,3	3,6 ± 0,4	2,4 ± 0,3*	25,2 ± 1,7	25,9 ± 1,8	26,4 ± 1,5*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем до лечения.

Таблица 2. Динамика основных параметров состояния церебральных артерий у пациентов в восстановительном периоде ишемического атеротромботического инсульта на фоне лечения препаратом Метамакс-Дарница

Параметр	До лечения	10-е сутки	Через 6 недель	Контрольная группа
<i>Правая общая сонная артерия</i>				
Vps, см/с	68,36 ± 19,04	69,41 ± 11,02	70,12 ± 14,10	72,5 ± 15,8
Ved, см/с	17,61 ± 7,16	18,72 ± 6,21	20,23 ± 7,32	22,33 ± 10,25
TAMX, см/с	22,57 ± 11,65	23,32 ± 12,35	23,90 ± 11,21	25,32 ± 15,56
RI, усл.ед.	0,81 ± 0,07	0,80 ± 0,06	0,76 ± 0,04*	0,74 ± 0,07
PI, усл.ед.	2,28 ± 0,22	2,21 ± 0,21	2,10 ± 0,13*	2,04 ± 0,56
<i>Левая общая сонная артерия</i>				
Vps, см/с	67,42 ± 16,10	70,11 ± 14,20	71,2 ± 15,9	74,35 ± 21,58
Ved, см/с	16,62 ± 5,80	18,93 ± 4,30	19,2 ± 6,6	25,4 ± 5,4
TAMX, см/с	22,62 ± 10,90	23,10 ± 7,39	24,20 ± 5,31	28,6 ± 6,8
RI, усл.ед.	0,83 ± 0,20	0,82 ± 0,40	0,78 ± 0,40*	0,76 ± 0,09
PI, усл.ед.	2,29 ± 0,20	2,26 ± 0,11	2,17 ± 0,15*	2,13 ± 0,28
<i>Правая внутренняя сонная артерия</i>				
Vps, см/с	64,40 ± 21,35	65,10 ± 16,41	66,09 ± 15,20	67,31 ± 17,94
Ved, см/с	22,39 ± 9,48	23,09 ± 3,82	24,74 ± 4,73	25,89 ± 6,77
TAMX, см/с	19,98 ± 20,02	20,01 ± 11,04	21,23 ± 12,12	22,44 ± 13,37
RI, усл.ед.	0,62 ± 0,08	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,07*	0,59 ± 0,09
PI, усл.ед.	1,41 ± 0,23	1,38 ± 0,31	1,31 ± 0,16*	1,28 ± 0,12
<i>Левая внутренняя сонная артерия</i>				
Vps, см/с	63,51 ± 20,90	65,36 ± 17,30	66,1 ± 14,4	67,6 ± 16,2
Ved, см/с	20,41 ± 9,50	23,41 ± 4,60	24,58 ± 3,90	26,0 ± 6,0
TAMX, см/с	19,20 ± 20,03	19,9 ± 17,2	21,3 ± 11,7	22,51 ± 5,50
RI, усл.ед.	0,63 ± 0,09	0,61 ± 0,12	0,60 ± 0,10*	0,59 ± 0,07
PI, усл.ед.	1,42 ± 0,13	1,39 ± 0,24	1,30 ± 0,14*	1,29 ± 0,18

Как видно из табл. 1, у всех пациентов отмечалось отчетливое снижение баллов по шкале Рэнкина (до лечения — 3,4 балла, после лечения — 2,4 балла), а также улучшение когнитивных функций, что подтверждено данными шкалы MMSE (средний балл до лечения 25,2, после лечения — 26,4).

С учетом данных о положительном влиянии препарата мельдоний на эндотелиальную функцию, общее периферическое сосудистое сопротивление и реологические свойства крови особый интерес представляло проследить динамику гемодинамических показателей у больных, перенесших острую церебральную ишемию, в процессе лечения препаратом Метамакс-Дарница. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, до лечения у пациентов наблюдались нарушения гемодинамики в виде снижения скоростных характеристик мозгового кровотока в сочетании с повышением индекса пульсации и индекса периферического сосудистого сопротивления (нарушение тонуса церебральных артерий). После проведенного лечения с использованием препарата Метамакс-Дарница было отмечено улучшение тонусных характеристик церебральных сосудов по данным достоверного снижения индексов пульсации и периферического сопротивления, что способствовало по-

ложительной динамике скоростных показателей мозгового кровотока (табл. 2).

Хорошая переносимость препарата Метамакс-Дарница подтверждалась отсутствием каких-либо побочных реакций у пациентов группы наблюдения, в том числе и при комбинации препарата с антигипертензивными, антиагрегантными препаратами и статинами, которые также использовали у больных в восстановительном периоде ишемического атеротромботического инсульта.

Таким образом, наше исследование показало, что использование препарата Метамакс-Дарница (раствор для инъекций, капсулы) производства фармацевтической компании «Дарница» в дозе 500 мг в/в на протяжении 10 дней, затем с переходом на капсулированную форму препарата — по 2 капсулы (500 мг) 2 раза в день на протяжении 6 недель в лечении больных в восстановительном периоде ишемического (атеротромботического) инсульта оказывает положительное влияние на неврологический дефицит, когнитивные функции, а также показатели церебральной гемодинамики. Полученные нами данные позволяют рекомендовать препарат Метамакс-Дарница для комплексной терапии пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Бурчинский С.Г. Возможности фармакологической регуляции метаболизма мозга в раннем восстановительном периоде инсульта // *Международный неврологический журнал*. — 2017. — № 3 (89). — С. 93-97.
2. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Шерстянникова О.М. Место мельдония в метаболической цитопротекции // *РМЖ*. — 2013. — № 9. — С. 448-453.
3. Михин В.П. Милдронат в кардиологической практике: итоги, новые направления, перспективы / В.П. Михин, Ю.М. Поздняков, Ф.Е. Хлебодаров, О.Н. Кольцова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — № 11 (1).
4. Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Сметана Л.В., Белкина С.Н. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — 39. — 75-80.
5. Пизова Н.В. Опыт применения милдроната при цереброваскулярных заболеваниях // *Медицинский совет*. — 2015. — № 5. — С. 14-18.
6. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Ступин В.А. и др. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью. Рацион // *Фармакотерапия в кардиологии*. — 2013. — 9 (3). — 316-322.
7. Савустьяненко А.В. Применение милдроната при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения // *Международный неврологический журнал*. — 2014. — № 3 (65). — С. 111-116.
8. Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследований // *РМЖ*. — 2013. — № 36. — С. 1818.
9. Сидорова Н.Н. Метаболическая терапия: право на жизнь / Н.Н. Сидорова // *Therapia. Український медичний вісник*. — 2016. — № 3. — С. 7-10.
10. Стаценко М.Е., Недогада С.В., Туркина С.В. // *Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста* // *Российский кардиологический журнал*. — 2011. — Т. 4, № 90. — С. 124-128.
11. Суслина Э.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — № 3 (49).
12. Федорова О.А. Метамакс — универсальный препарат метаболической терапии // *Український медичний часопис*. — 2014. — № 4 (102). — С. 60-66.
13. Хасенова Г.П., Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С., Жумагулова К.Г., Жиенбаева К.С., Юдайбергенова А.С., Имашева И.А., Нью М.А. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — № 7 (53).
14. Afanas'ev V.V., Murashko N.K. Mildronat — treatment of cardio-neurologic pathology in ischemia and hypoxia // *Lik. Sprava*. — 2012. — 7. — 68-74.
15. Klusa V., Beitner U., Pupure J. et al. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression // *Medicina. Kaunas*. — 2013. — 49 (7). — 301-309.
16. Maksimova M.Iu., Fedorova T.N. Mildronate in the treatment of transitory ischemic attacks // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. — 2013. — 113 (6). — 41-44.
17. Nevzorov N.M., Markevich Y.N. Efficacy and safety of mildronate in emergency medical care // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. — 2013. — 113 (9 Pt. 2). — 33-42.
18. Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R. et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. — 2013. — 12 (5). — 698-714.
19. Zhang J., Cai L.J., Yang J. et al. Nonlinear pharmacokinetic properties of mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2013. — 27 (1). — 120-128.
20. Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial // *Clin. Drug. Investig.* — 2013. — 33 (10). — 755-760.

Получено 17.06.2017 ■

Товажняньська О.Л., Лапшина І.А., Соловійова Є.Т.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Препарат мельдоній у пацієнтів з ішемічним інсультом у ранньому відновному періоді

Резюме. Стаття присвячена одній з актуальних проблем у неврології — лікуванню гострих церебральних ішемій у ранньому відновному періоді. Численними клінічними дослідженнями доведено здатність препарату мельдоній відновлювати метаболічні та енергетичні процеси в клітинах мозку після їх гострого ішемічного пошкодження. Показано позитивний

вплив мельдонію на гемодинаміку ішемізованих зон головного мозку. Наведено результати власного дослідження ефективності препарату Метамакс-Дарниця (мельдоній) в лікуванні хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт; ранній відновний період; лікування; мельдоній

O.L. Tovazhnyanska, I.O. Lapshina, Ye.T. Soloviova
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Meldonium in patients with ischemic stroke in the early recovery period

Abstract. The article deals with one of the topical problems in neurology — the treatment of acute cerebral ischemia in the early recovery period. Numerous clinical studies have proved the possibility of meldonium in the restoration of metabolic and energy processes in brain cells after their acute ischemic damage. The positive effect of meldonium on the hemodynamics of the isch-

emic zones of the brain is shown. The results of the own study on the efficacy of Metamax-Darnitsa (meldonium) in the treatment of patients in the early recovery period of ischemic stroke are presented.

Keywords: ischemic stroke; early recovery period; treatment; meldonium