

Метаболическая терапия в комплексном лечении пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени

В.Ю. Приходько¹, И.Р. Микропуло¹, Е.А. Кононенко¹, Д.Ю. Морева¹, О.А. Лисняк², А.И. Лисняк², О.В. Гоголь¹, Д.О. Кашковский¹

¹Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевский городской клинический госпиталь инвалидов ВОВ

С целью изучения клинической эффективности метаболической терапии Вазонатом у больных с метаболическим синдромом и жировым гепатозом обследовано 50 человек в возрасте 40–68 лет. Все больные получали антигипертензивную терапию, 60% получали статины с целью коррекции дислипидемии. Дополнительно назначали Вазонат по 10 мл на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно на протяжении 10 дней с последующим пероральным приемом по 1000 мг в течение 20 дней. Лечение Вазонатом способствовало достоверному уменьшению депрессии, тревожности, астении, явлений вегетативной дисфункции. Отмечена нормализация углеводного обмена, снижение исходно повышенного уровня АЛТ. Метаболическая терапия Вазонатом также способствовала достоверному уменьшению числа лиц с эндотелиальной дисфункцией (с 40% до 32%) и микроальбуминурией (с 64% до 52%). Таким образом, метаболическая терапия препаратом мельдония – Вазонатом способствует улучшению качества жизни больных с метаболическим синдромом, коррекции эндотелиальной дисфункции, показателей функции печени и углеводного обмена.

Ключевые слова: жировой гепатоз, метаболическая терапия, мельдоний, Вазонат.

В последние годы одними из широко востребованных в терапевтической практике препаратов стали именно препараты метаболического действия. Со стороны серьезных ученых излишняя увлеченность практических врачей метаболической терапией подвергается обоснованной критике, которая, однако, не влияет на частоту назначения этих препаратов. Дилемма метаболической терапии заключается в том, что, с одной стороны, практически отсутствует доказательная база относительно улучшения прогноза при использовании этих препаратов, а с другой – положительный клинический эффект на целый ряд симптомов, обусловленных хронической ишемией, который отчетливо фиксируют врачи. Поэтому несмотря на критику метаболической терапии в научных статьях и выступлениях, врачи продолжают широко ее назначать. Чего же ждут от метаболической терапии?

Беседы с врачами позволили нам выделить следующие ожидаемые эффекты метаболических препаратов (ответы врачей):

- улучшение переносимости ишемии без гемодинамических реакций (устранение или уменьшение ишемических симптомов);
- улучшение показателей функционального состояния сердца (увеличение фракции выброса, устранение ишемических изменений на ЭКГ, уменьшение числа экстрасистол);
- улучшение общего состояния больного и качества жизни;

- устранение вегетативного дисбаланса;
- уменьшение астении;
- уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств;
- улучшение функции печени (нормализация ферментных показателей, билирубина, устранение горечи во рту, тяжести в правом подреберье);
- увеличение эффективности базовой патогенетической терапии (г. о. антигипертензивных препаратов).

Получение основательной доказательной базы для этой группы медикаментов существенно осложнено тем, что практически невозможно выделить конкретную патологию, при которой они показаны. Фактически, это все состояния (состояния, а не только нозологические формы), связанные с нарушением обмена веществ и гипоксией.

Какие эффекты реализуются при использовании препаратов метаболического действия? Можно выделить следующие возможности влияния на обменные процессы в тканях:

- 1) повышение чувствительности тканей к инсулину;
- 2) стимуляция усвоения глюкозы, минуя инсулиновые рецепторы;
- 3) увеличение транспорта кислорода в клетку;
- 4) катализация цикла Кребса (энергетические субстраты и коферменты);
- 5) оптимизация использования кислорода и энергетических субстратов;
- 6) антиоксидантное действие;
- 7) уменьшение клеточной нагрузки кальцием и торможение процессов апоптоза;
- 8) уменьшение лактат-ацидоза.

Все эти механизмы реализуются во всех тканях, где происходят обменные процессы, поэтому не существует специфической для конкретного органа метаболической терапии. Коррекция метаболизма – это всегда влияние на организм в целом. Поэтому применение метаболических средств сопровождается улучшением общего состояния больных даже при отсутствии значимых сдвигов со стороны функции сердца и тонуса сосудов. А нарушения обмена веществ сопутствуют практически всем сердечно-сосудистым заболеваниям. Артериальная гипертензия (АГ), будучи основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, очень редко является изолированным фактором риска (1% больных с повышенным АД). Чаще наблюдают комбинацию нескольких факторов, которая ведет к более тяжелому течению заболевания и ухудшению прогноза [10]. В украинской популяции 61% пациентов с гипертонической болезнью имеют три и более фактора риска. У людей с множественными факторами риска (до 34% взрослой популяции) диагностируют метаболический синдром (МС) – кластер четырех кардиометаболических факторов: абдоминального ожирения, дислипидемии, АГ и нарушенной толерантности к углеводам или сахарного диабета [8, 18].

В основе МС лежит инсулинорезистентность, которая первоначально формируется на уровне печени. По данным литературы, печени отводится значительная роль в развитии МС. Одновременно с этим печень можно рассматривать и как орган-мишень при МС. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия лежат в основе развития и неалкогольной жировой болезни печени, которая является практически неотъемлемым спутником и составляющей МС [23, 24]. Гиперинсулинемия способствует освобождению жирных кислот, накоплению их в цитоплазме гепатоцитов и формированию стеатоза, стимулирует продукцию факторов роста эндотелием, повышает активность симпатической нервной системы и системы ренин–ангиотензин–альдостерон [18, 22, 23]. Распространенность жировой болезни печени в США и европейских странах достигает 30% и связана с наличием и степенью ожирения и нарушениями углеводного обмена. При сахарном диабете 2-го типа жировой гепатоз отмечен у 70% больных [23]. У больных с жировым гепатозом часто наблюдаются клинические проявления атеросклеротического процесса, а лидирующей причиной их смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, в патогенезе которых центральное место занимает нарушение функции эндотелия [19, 20]. При хроническом стрессе, МС, сахарном диабете и атеросклерозе эндотелий постоянно находится под влиянием медиаторов воспаления, ФНО- α , других цитокинов, гормонов, кининов и продуктов окислительного стресса. В комплексе с высокой гемодинамической нагрузкой (АГ) и проатерогенными изменениями липидов это способствует избыточному синтезу факторов роста (факторы роста тромбоцитов и фибробластов, инсулиноподобный фактор роста-1, интерлейкин-1, эндотелин-1, ангиотензин II) и их ингибиторов (гепарин сульфат, трансформирующий фактор роста β , простаглицлин, оксид азота, брадикинин) [1, 2, 25]. Это приводит к нарушению нормальной регенерации эндотелиальных клеток, перестройке сосудистой стенки с включением в процесс форменных элементов крови и формированием «системного воспалительного синдрома». А системное воспаление, в свою очередь, связано с прогрессированием инсулинорезистентности, усугубляя проявления МС [19, 20]. Свойственное заболеваниям печени нарушение функции эндотелия (эндотелиальная дисфункция) может рассматриваться как связующее звено между патологией печени и высоким кардиоваскулярным риском [1, 2].

Учитывая сопутствующие МС астенические и вегетативные расстройства, большое клиническое значение имеет правильно подобранная симптоматическая терапия, направленная на уменьшение явлений астении, вегетативной дисфункции, улучшение самочувствия и повышение жизненной активности.

Собственные данные

В клинике Института геронтологии и Киевского госпиталя инвалидов ВОВ мы наблюдали 50 пациентов с АГ и диагностированным МС в возрасте 40–68 лет (средний возраст 52,3 года). У всех обследованных при проведении УЗИ была обнаружена жировая болезнь печени. Характерная для жировой болезни печени ультразвуковая картина включала неравномерное повышение эхогенности печени, затухание сигнала, увеличение передне-заднего размера печени. Злоупотребления алкоголем ни у одного из больных в анамнезе не было. У 6 пациентов наблюдался калькулезный холецистит. Все пациенты принимали антигипертензивную терапию (преимущественно комбинированную), 30 человек (60%) принимали гиполипидемические препараты (статины). Все находились под наблюдением врачей в течение 6–12 мес до включения в исследование. Жалобы были характерны для АГ и МС: повышение и нестабильность АД, сердцебиение, немотивированная слабость, плохой сон, головная боль, го-

ловокружение, метеочувствительность, раздражительность, подавленность настроения. Наблюдалась также боль в правом подреберье, тяжесть в животе (особенно после приема пищи), усиленное газообразование. Большинство больных (36 человек) отмечали хронические запоры.

Целью нашего исследования было изучение клинической эффективности курсового лечения метаболическим препаратом Вазонат (мельдоний). Вазонат относится к парциальным ингибиторам окисления жирных кислот. Препарат обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника – гамма-бутиробетаина. Вследствие этого тормозится карнитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот [5, 7]. Частичная блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии – окисление глюкозы, которая значительно эффективнее использует кислород для синтеза АТФ (на 17% меньше).

По нашему мнению, Вазонат по механизму действия является патогенетически обоснованным метаболическим препаратом у больных с инсулинорезистентностью и нарушением микроциркуляции, поскольку ему свойственны следующие эффекты:

1. Подавление окисления ВЖК и стимуляция окисления глюкозы, что позволяет органу эффективно функционировать в условиях хронической гипоксии, снижает активность перекисного окисления липидов на уровне целостного организма. Последнее получило подтверждение в работах А.Н. Коржа [6], который установил достоверное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, снижение функционального класса сердечной недостаточности (СН) и улучшение сократительной способности миокарда, а также снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и активизацию антиоксидантной защиты организма в группе больных, получавших Вазонат в качестве дополнительного лечения на фоне стандартной терапии СН. Описанные эффекты автор объясняет метаболическими (ингибирование окисления жирных кислот) и антиоксидантными свойствами препарата. Стимуляция окисления глюкозы в тканях особенно актуальна в условиях инсулинорезистентности, которая свойственна метаболическому синдрому.

2. Стимуляция синтеза гамма-бутиробетаина, который оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию, позволяет улучшить функцию эндотелия. Этот эффект реализуется на уровне печени благодаря хорошей васкуляризации этого органа и большой роли его ретикулоэндотелиальной системы в регуляции функции эндотелия на уровне всего организма.

3. Ацетилхолинподобный эффект мельдония позволяет влиять не только на регуляцию сосудистого тонуса, но и оказывать корректирующее влияние на вегетативную дисфункцию, которой приписывается значимая роль в увеличении кардиоваскулярного риска у больных с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне инсулинорезистентных состояний (МС, сахарный диабет 2-го типа, жировой гепатоз).

Идея работы заключалась в изучении возможности стабилизации состояния пациентов с метаболическими расстройствами при помощи симптоматической метаболической терапии, улучшения показателей функции печени, липидограммы, психологического состояния, по крайней мере, до уровня, свойственного лицам без МС.

Вазонат назначали 50 больным в дозе 10 мл на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом per os по 1000 мг в сутки (500 мг 2 раза) в течение 20 дней. Таким образом, курс лечения составил 30 дней. После курса терапии метаболическим препаратом Вазонат на фоне базовой антигипертензивной и

гиполипидемической терапии обследование повторяли. Группу сравнения составили 25 человек аналогичного возраста с АГ, получавшие аналогичные антигипертензивные и гиполипидемические препараты, но без МС и жирового гепатоза. Группу сравнения также демонстрировала изменение показателей психологического тестирования, эндотелиальной функции, липидограммы, но они были менее выраженными, чем у лиц с сопутствующим МС. Наряду с общеклиническим обследованием до включения в исследование всем пациентам было проведено обследование, включающее следующие методики:

1. УЗИ органов брюшной полости (для выявления жировой болезни печени).
2. Биохимические исследования крови с определением липидограммы, показателей АЛТ, АСТ, индекса де Ритиса (АСТ/АЛТ), ЩФ, билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты.
3. Определение показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак и постпрандиальная).
4. Проба на эндотелиальную дисфункцию с пережатием плечевой артерии (проба Целермайера) [21].
5. Суточное мониторирование АД.
6. Расчет скорости клубочковой фильтрации.

Нейропсихологическое тестирование и оценивание выраженности вегетативной дисфункции проводили с использованием следующих шкал и опросников:

1. Тест Ч.Д. Спилбергера, адаптированный Ю.Л. Ханиным, для самооценки уровня реактивной и личностной тревожности. Личностная тревожность характеризует тревожность как личностную черту. Это устойчивая склонность воспринимать определенные ситуации как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Реактивная тревожность представляет собой тревожность как состояние на данный момент и характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью (Ханин Ю.Л., 1978).
2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS для определения уровня тревоги и депрессии.
3. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки качества жизни.
4. Опросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998).
5. Тест САН (самочувствие, активность, настроение).

Нейропсихологическое тестирование

Несмотря на медицинское наблюдение и адекватно подобранную антигипертензивную терапию, изначально пациенты отмечали неудовлетворенность своим состоянием здоровья: снижение работоспособности, утомляемость, частая головная боль по типу головной боли напряжения, головокружения, повышенная возбудимость, метеочувствительность, нарушения сна с трудностями засыпания и ночными пробуждениями, тревожность и др.

Показатель опросника А.М. Вейна продемонстрировал широкую распространенность вегетативных расстройств: у 46 обследованных пациентов (92%) отмечена вегетативная дисфункция с преобладанием кардиальной симптоматики (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка в покое, боль в грудной клетке, не зависящая от физической нагрузки, лабильность АД). По данным неврологов, явления вегетативной дисфункции у соматических больных наблюдаются в 80% случаев [3, 9]. По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) субклиническая тревога диагностирована у 30 больных, а клинически значимая – у 3. В целом у 66% отмечали повышенную тревожность. У 32 больных была диагностирована субклиническая депрессия (64%). Клинически значимой депрессии не было ни у одного из пациентов. Тест Ч.Д. Спилбергера–Ю.Л. Ханина продемонстрировал наличие умеренной

личностной тревожности у 32 пациентов (64%). Высокую реактивную тревожность наблюдали более часто – у 74% больных (34 человека имели умеренно повышенную тревожность, 3 – выраженную). Таким образом, среди больных с МС и жировым гепатозом чрезвычайно распространенными состояниями являются повышенная тревожность, депрессивность, вегетативная дисфункция. Эти явления наблюдали чаще, чем у людей без МС в группе сравнения, что соответствует данным, полученным другими авторами [12–14, 17]. В ранее проведенных исследованиях нами была отмечена связь вегетативной дисфункции по опроснику А.М. Вейна с проявлениями тревоги по HADS ($r=0,48$; $P<0,05$), реактивной тревожности по тесту Ч.Д. Спилбергера–Ю.Л. Ханина ($r=0,55$; $P<0,05$). Отмечена также связь вегетативных расстройств с личностной тревожностью ($r=0,40$; $P<0,05$).

После месячной терапии метаболическим препаратом Вазонат большинство пациентов (39 человек) отметили субъективное улучшение самочувствия: увеличение работоспособности, нормализацию сна, чувство отдыха после ночного сна, уменьшение раздражительности, напряженности, метеочувствительности. Уменьшилась выраженность и частота соматических симптомов (сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха, лабильность АД). При оценке частоты вегетативных нарушений по опроснику А.М. Вейна мы отметили уменьшение числа больных с вегетативной дисфункцией (с 92% до 60%). При этом средний балл по опроснику также снизился с $29,1\pm 2,8$ до $18,4\pm 2,4$ ($P<0,05$). Данные по изменению количественных показателей по нейропсихологическим тестам в процессе лечения Вазонатом представлены в табл. 1. Количество больных с субклинической и клинически выраженной тревожностью по госпитальной шкале HADS уменьшилось с 66% до 52%. Средний балл по шкале тревоги HADS имел тенденцию к уменьшению, которая, однако, не была достоверной. Показатель уменьшился с $10,34\pm 0,56$ до $8,98\pm 0,68$ ($P<0,1$). Согласно тесту Ч.Д. Спилбергера–Ю.Л. Ханина, число людей с повышенной личностной тревожностью уменьшилось с 64% до 56%, реактивной тревожностью – с 74% до 50%. Средний балл личностной тревоги в процессе лечения не изменился, тогда как балл реактивной тревоги имел тенденцию к снижению (с $38,59\pm 4,13$ до $29,63\pm 3,14$; $P<0,1$). Таким образом, при курсовом лечении Вазонатом, не обладающим прямым анксиолитическим эффектом, были отмечены положительные нейропсихологические эффекты с уменьшением тревожности у 24% пациентов. В отношении уменьшения депрессивных проявлений мы отметили даже более выраженные сдвиги. Средний балл по шкале HADS для депрессии уменьшился с $11,34\pm 0,46$ до $7,40\pm 0,61$ ($P<0,05$), количество больных с субклинической депрессией уменьшилось с 64% до 48%, что сопровождалось уменьшением явлений астенизации.

При анализе шкалы САН у больных с МС и жировым гепатозом выявлено заметное снижение всех показателей – самочувствие, активность, настроение. Наиболее значимо была снижена активность, что свидетельствовало о выраженности астенической симптоматики: $3,2\pm 0,3$ балла (в норме 5 баллов). Лучше, но тоже ниже нормы, были показатели самочувствия ($3,9\pm 0,2$ балла) и настроения ($4,1\pm 0,3$ балла). После курсового лечения Вазонатом самочувствие и активность улучшились достоверно (соответственно до $4,6\pm 0,2$ баллов и $4,2\pm 0,2$ баллов). А показатель настроения имел тенденцию к улучшению, которая не была достоверной (после лечения Вазонатом – $4,8\pm 0,3$ балла). Таким образом, Вазонат способствовал главным образом уменьшению астенической симптоматики и увеличению активности (как физической, так и психической), что содействовало улучшению общего самочувствия больных.

По ВАШ оценки качества жизни в процессе лечения Вазонатом отмечено достоверное увеличение показателей. При

Таблица 1

Показатели нейропсихологического тестирования больных с МС до и после курсового лечения Вазонатом (баллы)

Показатель	Больные с МС и жировым гепатозом до лечения	Больные с МС и жировым гепатозом после лечения	P	Больные без МС
Опросник А.М. Вейна	29,1±2,8	18,4±2,4	<0,05	24,6±2,5
Тревога (HADS)	10,34±0,56	8,96±0,68	<0,1	9,08±0,60
Депрессия (HADS)	11,34±0,46	7,40±0,61	<0,05	9,22±0,51
Реактивная тревожность (тест Ч.Д. Спилберга – Ю.Л. Ханина)	38,59±4,13	29,63±3,14	<0,1	33,6±4,19
САН:				
самочувствие	3,9±0,2	4,6±0,2	<0,05	4,2±0,2
активность	3,2±0,3	4,2±0,2	<0,05	3,8±0,3
настроение	4,1±0,3	4,8±0,3	<0,1	4,0±0,3
Оценка качества жизни (по ВАШ)	62,7±7,1	85,1±6,6	<0,05	77,3±7,4

Таблица 2

Показатели суточного мониторинга АД, достоверно изменившиеся после лечения Вазонатом

Показатель	Больные с МС и жировым гепатозом до лечения	Больные с МС и жировым гепатозом после лечения	Больные без МС
Суточный индекс			
САД, %	6,0±1,4	8,2±1,3	10,7±1,8
Стандартные отклонения			
САД – день	19,8±1,8	17,0±2,0	17,7±2,3
Стандартные отклонения			
САД – весь период	19,1±1,2	16,7±1,8	17,0±1,9

индивидуальном анализе отмечено, что качество жизни улучшилось у 42 из 50 пациентов (84%).

Таким образом, можно отметить, что симптоматическое лечение пациентов с МС Вазонатом в дозе 1000 мг в сутки оказывает положительное действие на вегетативные симптомы и тревожно-депрессивные проявления, уменьшает явления астении, улучшает качество жизни по ВАШ. Препарат хорошо переносился больными – не отмечены какие-либо клинически значимые побочные эффекты Вазоната.

Похожие эффекты Вазоната описаны и другими исследователями. В исследовании Погорелова О.В. [11] у больных, перенесших инсульт, пероральный прием 500 мг Вазоната в сутки способствовал уменьшению явлений астении и более быстрому восстановлению когнитивных функций и не влиял на уровень АД. В исследовании Литвиненко Н.В. и соавторов показан эффект Вазоната у больных с умеренными когнитивными расстройствами на фоне хронической ишемии мозга [7]. Препарат достоверно уменьшал частоту головной боли, головокружений, шаткости при ходьбе и астенизации. Логично предположить, что в условиях преимущественного использования глюкозы нервной тканью механизм действия Вазоната в данном случае реализуется не через ингибирование окисления жирных кислот (как в миокарде), а путем сосудорасширяющего действия гамма-бутиробетанаина, ацетилхолинподобного эффекта (свойственного препарату по данным нейрофизиологов), а также улучшения метаболизма в скелетной мускулатуре и внутренних органах, устранения явлений гипоксии и стабилизации вегетативной нервной системы. Этот механизм обеспечивает эффективность препарата у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [5, 15].

Суточное мониторирование АД

У больных с АГ, сопутствующими МС и жировым гепатозом уровень АД не отличался от показателей пациентов без МС и составлял 149,2±6,8/88,6±2,4 мм рт. ст. против 146,6±5,7/86,2±4,3 мм рт. ст. Такие значения свидетельствовали о довольно высокой эффективности получаемой больными антигипертензивной терапии. Значения выше 140/90 мм рт. ст. отмечены у 16 пациентов с МС и жировым гепатозом (32%) и у 6 пациентов с АГ без МС (24%), что может означать наличие трудностей в достижении целевого АД на фоне сопутствующего МС. Несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию, у обследованных пациентов отмечали повышенную вариабельность АД (преимущественно систолическое АД (САД) в дневное время и за весь период мониторинга – у 11 больных), нарушение суточного ритма САД (число нондипперов составило 16 человек – 32%). Несколько меньшее количество лиц с недостаточным снижением АД было в группе сравнения – 5 человек из 25 (20%).

В результате курсовой терапии Вазонатом не было отмечено дополнительного снижения АД у пациентов с МС и жировым гепатозом, однако у 7 человек нормализовался суточный ритм АД, а у 6 снизилась вариабельность АД. В целом по группе мы отметили достоверное снижение показателя вариабельности САД днем и в течение суток, а также суточного индекса САД (табл. 2). Значения указанных показателей после курса метаболической терапии были сравнимы с таковыми у пациентов без МС.

Вазонат не относится к препаратам, снижающим АД, однако препарату свойственен сосудорасширяющий эффект, который реализуется в основном регионарно: за счет накопле-

Показатели функции эндотелия у больных с АГ, сопутствующим МС и жировым гепатозом при лечении Вазонатом

Показатели	Больные с МС и жировым гепатозом до лечения	Больные с МС и жировым гепатозом после лечения	Больные без МС
Д ₁ , мм	3,92±0,20	4,02±0,13	3,32±0,12
ЛШК ₁ , м/с	0,400±0,07	0,426±0,05*	0,512±0,04
Д ₂ , мм	4,27±0,23	4,43±0,16	3,78±0,13
ЛШК ₂ , м/с	0,382±0,05	0,448±0,09*	0,564±0,04
Δ Д, %	9,00±0,22	10,5±0,31	13,8±0,12
Δ ЛШК, %	-4,60±0,06	5,09±0,04*	10,19±0,04

Примечание: * – P<0,05 между показателями до и после лечения.

ния гамма-бутиробетаина увеличивается синтез оксида азота в сосудистой стенке и улучшается регионарная микроциркуляция. Этот эффект описан неврологами и им объясняется улучшение состояния больных при хронической ишемии мозга. Полученные данные по уменьшению вариабельности АД и нормализации его суточного профиля можно объяснить некоторым уменьшением симпатической активности, что подтверждено и данными опросника А.М. Вейна (достоверное уменьшение выраженности вегетативной дисфункции). Немаловажную роль может играть и улучшение микроциркуляции в периферических тканях (за счет сосудорасширяющего действия гамма-бутиробетаина). Оптимизация обменных процессов на периферии ослабляет стимулирующее влияние нейрорегуляторных факторов на гемодинамику.

Эндотелийзависимая вазодилатация

Исходно в группе больных с МС и жировым гепатозом было выделено 20 (40%) человек с явлениями эндотелиальной дисфункции (расширение плечевой артерии на пробе с пережатием было менее 10%), что существенно выше, чем среди лиц без МС (7 человек – 28%). Эти явления могут быть связаны с нарушением деятельности ретикулоэндотелиальной системы печени при жировом гепатозе, что отражается на сосудодвигательной функции на уровне всего организма. Эндотелиальная дисфункция при жировом гепатозе может рассматриваться и как составляющая всего комплекса метаболических и функциональных нарушений (ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность и др.), которые связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска [2, 24].

В результате лечения Вазонатом отмечено уменьшение числа лиц с эндотелиальной дисфункцией с 40% до 32% (16 человек). То есть у 4 человек с изначально отмеченной эндотелиальной дисфункцией в процессе лечения эти явления исчезли – прирост диаметра сосуда при проведении пробы с пережатием стал более 10%. В числовых значениях прирост диаметра сосуда достоверно не изменился, а имелась тенденция к его увеличению. Однако мы обратили внимание на достоверное увеличение скорости кровотока в плечевой артерии (на 6,5% в покое и на 17,3% – после пережатия). Также достоверно увеличился прирост скорости кровотока в плечевой артерии (Δ ЛШК). Это можно объяснить интенсификацией кровообращения, улучшением микроциркуляции ниже места локации по ходу сосуда. Показатели пробы Целермайера представлены в табл. 3.

Таким образом, Вазонат продемонстрировал способность позитивно влиять на эндотелиальную функцию. Механизм такого действия Вазоната можно объяснить его вазодилатирующим эффектом, связанным с накоплением гамма-бутиробетаина, а также с возможным непосредственным влиянием на функцию эндотелия. Сходные результаты при лечении мельдонием у пациентов с СН были получены и

другими исследователями. Так, исследование Воронкова Л.Г. и соавторов [4] продемонстрировало способность мельдония улучшать эндотелиальную функцию – при парентеральном введении 1000 мг препарата увеличивалась эндотелийзависимая вазодилатация по сравнению с плацебо на 4% (с 10% до 14% в среднем по группе из 30 больных), что свидетельствовало об эффективной коррекции нарушений функции эндотелия.

Биохимические показатели

У пациентов с МС и жировым гепатозом отмечено увеличение общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с лицами без МС и жирового гепатоза. Жировой гепатоз ассоциировали с большей частотой выявления дислипидемий. Повышение показателя ОХ отмечали у 40 больных (80%), ТГ – у 32 больных (64%), а снижение ЛПВП отмечено у 16 больных (32%). В группе сравнения число больных с дислипидемией было несколько меньше (соответственно 68%, 44% и 20%). И это несмотря на то, что более половины больных получали статино-терапию, и в процентном соотношении число таких людей было одинаковым в основной группе и в группе сравнения. При жировом гепатозе у 12% лиц (6 человек) был исходно повышен уровень АЛТ и снижен индекс де Ритиса (АСТ/АЛТ).

В результате лечения Вазонатом липидограмма существенных изменений не претерпела – достоверных сдвигов исследуемых показателей не наблюдали. Лечащими врачами пациентов с «плохим» контролем липидограммы был сделан акцент на необходимости приема статинов или увеличения их дозировок. А вот уровень АЛТ снизился у 7 человек, вследствие чего отмечена тенденция к уменьшению этого показателя в среднем по группе (с 29,2±2,0 до 23,6±2,5 у/л; P<0,1). Некоторая динамика отмечена и относительно индекса де Ритиса (показатель увеличился с 0,79±0,04 до 0,89±0,05 у. е.; P<0,1). Со стороны АСТ, ГГТ и ЩФ значимой динамики нами не отмечено. Это объясняется и тем, что исходно у всех пациентов эти показатели были в пределах нормы. В отношении позитивного влияния метаболической терапии на функциональные показатели печени можно сослаться на результаты исследования Фадеенко Г.Д. и Колесниковой Е.В. [16], продемонстрировавших улучшение функционального состояния печени при лечении Вазонатом. Препарат в суточной дозе 500 мг назначали больным с установленным диагнозом стеатогепатоза курсом 30 дней. К концу лечения было отмечено улучшение общего состояния больных (устранение болевого абдоминального синдрома, вздутия живота, а также уменьшение слабости, утомляемости и нарушений сна) [16]. Эта динамика была более существенной, чем в группе сравнения, не получавшей Вазонат. Интересные данные получены авторами относительно выраженности цитолитического синдрома и холестаза. У пациентов, принимавших Вазонат, достоверно снизились пока-

затели АЛТ и АСТ (в группе сравнения была лишь однонаправленная тенденция), щелочной фосфатазы и билирубина (в группе сравнения показатель билирубина не изменился). Авторы поясняют способность Вазоната оказывать гепатопротекторное действие его свойствами подавлять активность перекисного окисления липидов. Мы также наблюдали улучшение общего состояния пациентов (уменьшение астенизации, сердцебиения, головной боли, депрессивной симптоматики); положительное влияние на обмен углеводов, нормализацию АЛТ, повышение индекса де Ритиса. Мы полагаем, что такие эффекты можно также объяснить улучшением микроциркуляции в печени, уменьшением инсулинорезистентности на уровне печени, уменьшением системной воспалительной реакции в печени, которая неизбежно отмечается при жировом гепатозе, а также улучшением усвоения глюкозы в условиях парциального подавления окисления ВЖК. Стимуляция окисления глюкозы позволяет печени и организму в целом более эффективно функционировать в условиях хронической гипоксии, снижает активность перекисного окисления липидов [6], увеличивает переносимость физической нагрузки. Одновременно с антигипоксическим действием Вазонат увеличивает синтез гамма-бутиробетаина, который оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию, позволяет улучшить функцию эндотелия. Этот эффект реализуется на уровне печени благодаря хорошей васкуляризации этого органа и большой роли его ретикулоэндотелиальной системы в регуляции функции эндотелия на уровне всего организма.

Показатели углеводного обмена

Мы не наблюдали достоверного изменения уровня глюкозы натощак – в среднем по группе он не изменился. Но индивидуальная оценка показала, что изначально он был повышен у 4 больных (более 5,6 ммоль/л), после лечения повышенный уровень остался у 2 больных. А вот уровень постприандиальной глюкозы, который был повышен у 17 пациентов в начале исследования, после курса лечения Вазонатом снизился у 9 больных до нормальных величин (не более 7,8 ммоль/л). В среднем по группе отмечено достоверное уменьшение уровня постприандиальной глюкозы с $8,6 \pm 0,23$ ммоль/л до $7,9 \pm 3,1$ ммоль/л ($P < 0,05$). Это свидетельствует о положительном влиянии метаболической терапии Вазонатом на показатели обмена углеводов у больных с жировым гепатозом.

Функциональное состояние почек

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) достоверно не отличалась у лиц с МС и жировым гепатозом и лиц без МС (соответственно $91,4 \pm 4,2$ мл/мин против $86,3 \pm 5,5$ мл/мин в группе сравнения). При достаточно высоких показателях в среднем по группе среди больных с МС у 11 человек (22%) СКФ была ниже 90 мл/мин, а у 3 из них – ниже 60 мл/мин. Курс парентеральной и пероральной терапии Вазонатом не привел к достоверному изменению СКФ в целом по группе. Те больные, у которых она была ниже 60 мл/мин, так и остались со сниженной функцией почек. А вот у 3 из 8 пациентов со СКФ ниже 90 мл/мин, но выше 60 мл/мин, показатель увеличился и достиг нормальных значений (в среднем с $82,6$ мл/мин до $93,4$ мл/мин). Также среди больных с МС и жировым гепатозом у 32 человек (64%) обнаружена микроальбуминурия. В группе сравнения микроальбуминурия была выявлена у 4 больных (16%). Наличие микроальбуминурии ассоциировали с нарушением толерантности к углеводам (повышенный уровень постприандиальной глюкозы), вегетативной дисфункцией по опроснику А.М. Вейна с преимущественно кардиальными проявлениями. После 30-дневного курса метаболической терапии Вазонатом у 6 пациентов исходно отмеченную микроальбуминурию не регистрировали. То есть частота выявления микроальбуминурии в группе больных с метаболическими нарушениями уменьшилась с 64% до 52%. Конечно же, не следует ставить метаболические препараты на одну ступень с анти-

гипертензивной терапией по выраженности нефропротекторного эффекта. Но следует учитывать, что наши пациенты получали базовую антигипертензивную терапию (ИАПФ, сартаны, диуретики, антагонисты кальция), которая не пересматривалась ввиду достаточной эффективности и хорошей переносимости. Полученные нами данные свидетельствуют о клинически значимом действии терапии Вазонатом на симптомы у больных с МС.

ВЫВОДЫ

1. Включение препарата Вазонат в дозе 1000 мг/сут в комплексное лечение пациентов с метаболическим синдромом (МС) и жировым гепатозом позволило: достоверно уменьшить проявления вегетативной дисфункции с 92% до 60% (по опроснику А.М. Вейна); уменьшить депрессивную симптоматику с 64% до 48% (по шкале HADS); уменьшить астенизацию (по шкале САН – с 3,2 до 4,2 баллов); улучшить качество жизни у 84% пациентов. Также у пациентов снизилась тревожность с 66% до 52% (по шкале HADS).

2. После курсового лечения препаратом Вазонат отмечено уменьшение частоты выявления эндотелиальной дисфункции с 40% до 32% (по-видимому, за счет комплексного действия – вазодилаторного, антиоксидантного, стимулирующего эффектов на синтез оксида азота), достоверное снижение показателя вариабельности систолического АД (САД) днем и в течение суток, а также суточного индекса САД (вероятно, за счет сосудорасширяющего эффекта и вегетостабилизирующего действия препарата).

3. На фоне проведенного лечения отмечали оптимизацию метаболических процессов в организме – достоверное уменьшение уровня постприандиальной глюкозы, нормализацию функциональных показателей печени при их исходном увеличении (АЛТ). Частота выявления микроальбуминурии на фоне метаболических расстройств (МС, сахарный диабет 2-го типа) уменьшилась с 64% до 52%.

4. В результате лечения Вазонатом в дозе 1000 мг/сут практически все показатели (клиническая симптоматика, уровень АЛТ, индекс де Ритиса, АД, уровень постприандиальной глюкозы) приблизились к таковым у лиц без МС и жирового гепатоза. Это указывает на то, что метаболическая терапия является эффективной для улучшения качества жизни пациентов с метаболическими расстройствами и может быть адекватным и целесообразным дополнением к основной терапии, влияющим на прогноз заболевания.

Метаболічна терапія в комплексному лікуванні пацієнтів з метаболічним синдромом і неалкогольною жировою хворобою печінки

В.Ю. Приходько, І.Р. Мікропуло, О.А. Кононенко, Д.Ю. Морєва, О.А. Лісняк, О.І. Лісняк, О.В. Гоголь, Д.О. Кашковський

З метою вивчення клінічної ефективності метаболічної терапії Вазонатом у хворих з метаболічним синдромом та жировим гепатозом обстежено 50 осіб віком 40–68 років. Усі хворі отримували антигіпертензивну терапію, 60% отримували статини з метою корекції дисліпідемії. Додатково призначали Вазонат по 10 мл на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів з подальшим пероральним вживанням по 1000 мг протягом 20 днів. Лікування Вазонатом сприяло достовірному зменшенню депресії, тривожності, астенії, явищ вегетативної дисфункції. Відзначена нормалізація вуглеводного обміну, зниження початково підвищеного рівня АЛТ. Метаболічна терапія Вазонатом також сприяла достовірному зменшенню числа осіб з ендотеліальною дисфункцією (з 40% до 32%) і мікроальбумінурією (з 64% до 52%). Таким чином, метаболічна терапія препаратом мельдонія – Вазонатом сприяє поліпшенню якості життя хворих з метаболічним синдромом, корекції ендотеліальної дисфункції, показників функції печінки і вуглеводного обміну.

Ключові слова: жировий гепатоз, метаболічна терапія, мельдоній, Вазонат.

Metabolic therapy in treatment of patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease

V. Prykhodko, I. Mikropulo, E. Kononenko, D. Moreva, O. Lisnyak, A. Lisnyak, O. Gogol, D. Kashkovskiy

To investigate the clinical efficacy of metabolic therapy with Vazonat in patients with metabolic syndrome and fatty liver examined 50 people aged 40–68 years. All patients were receiving antihypertensive therapy, 60% were receiving statins with the objective of correction of dyslipidemia.

Vazonat 10 ml per 100 ml of normal saline for 10 days was additionally prescribed followed by oral administration of 1000 mg for 20 days. Treatment with Vazonat facilitated a significant reduction in depression, anxiety, fatigue, severity of autonomic dysfunction. It was a normalization in carbohydrate metabolism, decreasing of initially elevated ALAT levels. Metabolic therapy with Vazonat also contributed to the significant reduction in the number of individuals with endothelial dysfunction (from 40% to 32%) and microalbuminuria (from 64% to 52%). Thus metabolic therapy with meldonium (Vazonat) improves the quality of life in patients with metabolic syndrome, corrects endothelial dysfunction, liver function and glucose metabolism.

Key words: *fatty liver, metabolic therapy, meldonium, Vazonat.*

Сведения об авторах

Приходько Виктория Юрьевна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», кафедра терапии и гериатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67. E-mail: prokhodko@ukr.net

Микропуло Ирина Ростиславовна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», кафедра терапии и гериатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67

Кононенко Елена Анатольевна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», кафедра терапии и гериатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67

Морева Диана Юрьевна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», кафедра терапии и гериатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67

Лисняк Оксана Анатольевна – Киевский городской клинический госпиталь инвалидов ВОВ, 04075, г. Киев, ул. Краснофлотская (Пуца-Водица), 26

Лисняк Анна Ивановна – Киевский городской клинический госпиталь инвалидов ВОВ, 04075, г. Киев, ул. Краснофлотская (Пуца-Водица), 26

Гоголь Оксана Владимировна – Киевский городской клинический госпиталь инвалидов ВОВ, 04075, г. Киев, ул. Краснофлотская (Пуца-Водица), 26

Кашковский Денис Олегович – Киевский городской клинический госпиталь инвалидов ВОВ, 04075, г. Киев, ул. Краснофлотская (Пуца-Водица), 26

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрагамович О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файнік, О.В. Нечай і співавт. // Укр. кардіол. журн. – 2007. – С. 81–87.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар.мед.журнал. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
- Вейн А.М. с соавт. Неврология для врачей общей практики // Эйдос Медиа. – 2001. – 504 с.
- Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С. 38–40.
- Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование // Кардиологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 1–6.
- Корж А.Н. Оптимизация энергетического метаболизма у больных с хронической сердечной недостаточностью // Журн. Врачебное дело, № 3–4. – 2010.
- Литвиненко Н.В., Дельва И.И., Дельва М.Ю. Влияние препарата «вазонат» на умеренные когнитивные расстройства при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 1 (66). – С. 22–25.
- Маньковский Б.Н. Метаболический синдром: распространенность, диагностика, принципы терапии // Мистецтво лікування. – 2005. – № 9. – С. 30–33.
- Морозова О.Г. Коррекция вегетативных и тревожных нарушений в практике врача-интерниста // Новости медицины и фармации, вып. 215. – 2007.
- Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение // Consilium provisorum. – 2002. – № 5. – С. 18–21.
- Погорелов О.В. Оптимізація ноотропної терапії в постінсультному періоді. Вазонат // Журн. Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4 (65).
- Погосова Г.В. Психоземональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 54–57.
- Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. – М., 2000. – 160 с.
- Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. // Психокardiология. – М., 2005. – 778 с.
- Суслина З., Максимова М., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // Врач. – 2007. – № 4. – С. 1–5.
- Фадеев Г.Д., Колесникова Е.В. Возможности комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени с использованием препарата вазонат. // Журн. медичні перспективи – 2012. – Т. 17/2. С. 50–56.
- Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: результаты комплексной терапии милдроната // Артериальная гипертония // Журн. медичні перспективи – 2012. – Т. 17/2. С. 50–56.
- Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: результаты комплексной терапии милдроната // Артериальная гипертония // Журн. медичні перспективи – 2012. – Т. 17/2. С. 50–56.
- Чазов Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония // Артериальная гипертония. – 2002. – Т. 8, № 1.
- Abdelmalek M.F. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance / M.F. Abdelmalek, A.M. Diehl // Med. Clin. North Am. – 2007. – № 91. – P. 1125–1149.
- Angelico F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease / F. Angelico, M. Del Ben, R. Conti, et al. // J.Clin Endocrinol. Metab. – 2005. – № 90. – P. 1578–1582.
- Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen and et. // Lancet. – 1992. – Nov 7; 340 (8828). – P. 1111–5.
- Cleland S.J. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S.J. Cleland, J.R. Petrie, S. Ueda, H.L. Elliott, J.M. Connell // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – № 25 (3–4). – P. 175–184.
- Hamaguchi M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al. // Ann. Intern. Med. – 2005. – № 143. – P. 722–728.
- Tarquini R. Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists / R. Tarquini, C. Lazzeri, M. Boddì // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2010. – № 11 (9). – P. 660–669.
- Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / Vanhoutte P.M. // J Hypertens Suppl. – 1996. – № 14 (5). – P. S83–S93.

Статья поступила в редакцию 13.11.2013