



# ВКЛЮЧАЕМ МОЗГ



Автор:  
Вероника Николаевна Шишкова,  
д.м.н., руководитель отдела профилактики  
когнитивных и психоэмоциональных нарушений  
ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

## ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) сохраняют в современном мире лидирующие позиции в рейтинге заболеваемости и инвалидизации населения большинства стран.

Метаболические нарушения, являясь важными факторами риска развития ЦВЗ, также широко распространены в популяции независимо от пола и возраста. Частое сочетание ЦВЗ и метаболических нарушений, в том числе соматического и абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии и дислипидемии, представляет собой плацдарм для быстрого развития осложнений. Одним из ранних проявлений такого коморбидного союза является формирование вегетативных нарушений.

### ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Известно, что вегетативные нарушения чаще всего вторичны, то есть возникают на фоне имеющихся соматических или психических заболеваний, но могут развиваться и при воздействии психогенных факторов (реакция на стресс, расстройства адаптации, психосоматические заболевания, тревожно-депрессивные расстройства). Наиболее частыми причинами развития вегетативной дисфункции выступают органические заболевания нервной системы и соматические болезни, в том числе метаболические и гормональные [1].

Ранее было установлено, что метаболический синдром (МС) сопровождается развитием избыточного тонуса и нарушениями в регуляции симпатической нервной системы, что обусловлено ранним появлением висцерального ожирения, сопровождающегося гиперинсулинемией, гиперлептинемией и инсулинорезистентностью [2–4].

Повышение симпатической активности у пациентов как с соматическим, так и абдоминальным ожирением предшествует развитию артериальной гипертензии и имеет непосредственную связь с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка, а также хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек [3–10]. Висцеральное ожирение, в отличие от соматического, сопровождается более выраженной симпатикотонией с повышением концентрации гормонов стресса и адренергических нейромедиаторов в плазме крови. При этом было показано, что симпатическая активность повышается при возрастании массы тела и увеличении содержания жировой ткани в организме человека [2, 4]. Развивающиеся на фоне ожирения метаболические нарушения – инсулинорезистентность и связанные с ней гиперинсулинемия, гиперлептинемия и постпрандиальная гипергликемия приводят к растормаживанию симпатических центров гипоталамуса и ствола головного мозга, а также к активации симпатического тонуса на периферическом уровне. Гиперинсулинемия также

непосредственно увеличивает тонус гладкой мускулатуры в стенках сосудов, активирует β-адренорецепторы, что сопровождается развитием артериальной гипертензии и дальнейших гемодинамических изменений. Значимое снижение количества рецепторов к инсулину на висцеральных адипоцитах вследствие инсулинорезистентности также сопровождается повышением активности симпатической системы [2, 4, 11, 12].

Ранее в исследовании у пациентов с ожирением была продемонстрирована связь гиперлипидемии с активацией симпатического тонуса и развитием дисфункции эндотелия [13]. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция сопровождается повышением симпатической активности за счет нарушения высвобождения нейротрансмиттеров, их реабсорбции в синапсе и изменения чувствительности рецепторов [2, 4, 14].

лений сахарного диабета 2-го типа в рамках патогенеза МС сопровождается дальнейшими патологическими изменениями в вегетативной нервной системе [20, 21]. Следует отметить, что дисфункция надсегментарных центров вегетативной нервной системы также может быть тесно связана с развитием психоэмоциональных расстройств, сопровождающихся различными симптомами вегетативной дисфункции. Было показано, что психоэмоциональные и вегетативные нарушения имеют корреляцию с метаболическими показателями.

Таким образом, развитие инсулинорезистентности, ожирения, МС и сахарного диабета сопровождается вегетативной дисфункцией как на центральном, так и периферическом уровне, при этом в первую очередь страдает симпатическая система [20, 22]. Поражение периферического звена вегетативной нервной системы проявляется полиневропатией,

даются при правополушарной и стволовой локализации инсульта [25, 26]. Сочетание низкой вариабельности сердечного ритма и тяжелого неврологического дефицита после инсульта является наиболее неблагоприятным в отношении прогноза [27].

Развитие вегетативной дисфункции у пациентов с хроническими ЦВЗ обусловлено дисбалансом механизмов ауторегуляции в вегетативной нервной системе вследствие прогрессирования артериальной гипертензии и атеросклероза: барорефлекторных (атеросклероз сонных артерий), рефлексогенных (нарушение кровообращения в вертебрально-базиллярной системе) и центральных механизмов (нарушение кровообращения надсегментарных структур вегетативной нервной системы) [25, 28, 29]. Таким образом, патогенез развития вегетативной дисфункции у пациентов с ЦВЗ и метаболическими нарушениями (МС, сахарным диабетом, ожирением, инсулинорезистентностью) сложен и проявляется как симптомами поражения надсегментарных, так и периферических структур, при этом в большей степени задействована симпатическая нервная система. Следует отметить, что развитие вегетативных нарушений у пациентов с МС и ЦВЗ сопровождается различными осложнениями, в том числе синкопальными состояниями, и имеет неблагоприятный прогноз. В связи с вышесказанным важными моментами ведения пациентов является своевременная диагностика и терапия вегетативной дисфункции.

затрудненное дыхание, ком в горле, ощущение нехватки воздуха, одышку, чувство удушья, ощущение потери автоматизма дыхания, сухость во рту, аэрофагию. Также у пациента могут быть диагностированы мышечно-тонические и моторные расстройства, такие как болезненное напряжение мышц и мышечные спазмы, чувство онемения, покалывания, «ползания мурашек», зуд или жжение. Достаточно часто пациентов с вегетативной дисфункцией беспокоят нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе боль в животе, вздутие, бурление, тошнота, рвота, отрыжка, нарушение стула [1].

Оценка состояния вегетативной нервной системы у пациента, кроме имеющихся жалоб, обычно включает определение преобладающего вегетативного тонуса с помощью оценки кожного дермографизма, расчета вегетативного индекса Кердо и проведение проб с произвольной задержкой дыхания (Штанге и Генча). Также с целью выявления признаков вегетативных нарушений используют опросник Вейна, в котором суммарный балл более 15 свидетельствует о наличии синдрома вегетативной дисфункции [1]. Принимая во внимание сложный патогенез вегетативной дисфункции у пациентов с ЦВЗ и метаболическими нарушениями (ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, МС), на практике возможно рекомендовать применение нескольких методик для проведения более точного обследования пациентов.

#### ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ТЕРАПИИ

Современные возможности коррекции и профилактики вегетативных нарушений у пациентов с ЦВЗ и МС хорошо изучены в настоящее время [1, 30–38]. Исходя из того, что окислительный стресс играет значимую роль в инициации и дальнейшем развитии микро- и макрососудистых осложнений у пациентов как с МС, так и с ЦВЗ, необходимым компонентом терапии должен быть препарат, оказывающий эффективное воздействие на все этапы развития повреждений при окислительном стрессе. Учитывая результаты проведенных исследований за последние десятилетия, с большой долей уверенности можно утверждать, что оптимальным для коррекции вегетативных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ЦВЗ и МС является оригинальный отечественный препарат Мексидол®.

Доказанный широкий спектр положительных терапевтических эффектов препарата

## РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ОЖИРЕНИЯ, МС И СД СОПРОВОЖДАЕТСЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КАК НА ЦЕНТРАЛЬНОМ, ТАК И ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ УРОВНЕ

Развивающаяся при инсулинорезистентности, МС и ожирении гиперлептинемия дополнительно приводит к симпатической активации на уровне центрального звена вегетативной нервной системы [4, 15–17]. При этом существует двусторонняя взаимосвязь между синтезом лептина и симпатической нервной системой за счет симпатической иннервации адипоцитов и участия гипоталамуса в регулировании процесса липолиза и, как следствие, энергетического баланса. Таким образом, гиперсимпатикотония стимулирует синтез и секрецию лептина, а также принимает участие в патогенезе метаболических расстройств [16, 18]. Согласно данным исследований, гиперлептинемия, гиперинсулинемия и гиперсимпатикотония часто сопутствуют развитию гиперлипидемии, повышению уровня провоспалительных цитокинов, дисфункции эндотелия и продолжению прогрессии атеросклеротического сосудистого повреждения [3, 4, 16, 19].

Последующее прогрессирование углеводных нарушений вплоть до клинических прояв-

характеризующейся ранней диссеминированной дегенерацией вегетативных волокон. Данные изменения начинают развиваться на этапе предиабета (нарушенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе), и к моменту диагностирования диабета вегетативная дисфункция выявляется у большинства пациентов [22, 23].

Также показано частое развитие вегетативных нарушений у пациентов с ЦВЗ. Морфологические изменения в головном мозге, происходящие в результате острых и хронических ЦВЗ, приводят к возникновению разобщения функциональных систем и вегетативной дисрегуляции [24, 25]. Острое нарушение мозгового кровообращения активирует симпатoadrenalную и гипоталамо-гипофизарную системы, в результате чего нарушается симпатический и парасимпатический баланс. Это может привести к тяжелым нарушениям сердечного ритма, внезапной остановке сердечных сокращений и повторному инсульту. При этом наиболее выраженные нарушения сердечного ритма наблю-

#### ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

При обследовании пациента следует оценить выраженность симптомов вегетативных нарушений, начиная со сбора жалоб и анамнеза. Необходимо помнить, что пациенты обычно акцентируют внимание врача на жалобах, отражающих, по их мнению, состояние здоровья. Исходя из вышесказанного, клиницисту необходимо понимать, какие из перечисленных симптомов типичны для определения вегетативной дисфункции. Так, наиболее узнаваемыми являются симптомы, связанные с гиперсимпатикотонией. Проявления вегетативной дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы сопровождаются жалобами на тахикардию, экстрасистолию, неприятные ощущения в области грудной клетки, кардиалгию, артериальную гипер- и гипотонию, дистальный акроцианоз и др. Со стороны респираторной системы жалобы могут включать

Мексидол у пациентов, имеющих различные варианты осложнений ЦВЗ в сочетании и без МС, показан в современных клинических исследованиях [31–38]. Были продемонстрированы такие важные с точки зрения патогенеза заболевания фармакологические эффекты Мексидола, как антиоксидантный, мембранопротективный, антигипоксический, противоишемический, а также дополнительно были получены подтверждения его гипогликемического, гиполлипидемического, антиагрегантного и антитромботического действия. Кроме того, были получены данные об эффективной коррекции вегетативных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с хроническими и острыми ЦВЗ, в том числе на фоне МС, что свидетельствует о целесообразности назначения препарата Мексидол в качестве базовой терапии у таких пациентов.

В исследованиях отмечались положительные изменения в показателях выраженности

са Кердо [36, 37]. А увеличение времени произвольной задержки дыхания в пробах Штанге и Генча свидетельствовало о снижении вегетативной реактивности и повышении устойчивости к гипоксии, что способствовало повышению стрессоустойчивости и улучшению самочувствия пациентов. Следует отметить, что достоверное улучшение всех показателей в сравнении с исходными было выявлено уже в первые 14 дней лечения.

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO) были получены достоверные результаты, демонстрирующие улучшение состояния вегетативной нервной системы при оценке по опроснику Вейна после завершения пациентами полного курса после-

## СОГЛАСНО ИССЛЕДОВАНИЯМ ОПТИМАЛЬНЫМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦВЗ И МС ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕПАРАТ МЕКСИДОЛ®

вегетативных, психоэмоциональных и когнитивных расстройств уже к 7-му дню получения терапии Мексидолом в суточной дозе 375 мг. Пациенты также отмечали снижение физической и умственной утомляемости. Большинство пациентов констатировали уменьшение «тугоподвижности» мышления, головных болей, шума в ушах и голове [31–34].

По данным С. Н. Янишевского в ходе терапии препаратом Мексидол в дозе 500 мг/сут на протяжении 7 недель наблюдалась значимая положительная динамика со стороны вегетативной нервной системы: пациенты меньше зависели от изменений, происходящих в атмосфере (уменьшение метеочувствительности), а сохранившиеся реакции протекали с меньшей интенсивностью [35].

В исследовании Е. А. Антипенко в основной группе пациентов, получавших Мексидол в суточной дозе 375 мг на протяжении 3 месяцев, отмечено достоверное уменьшение вегетативной дисфункции по результатам оценки индек-

совательной терапии. В исследовании MEMO препарат Мексидол назначался внутривенно по 500 мг в 100–200 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки на протяжении 14 суток, далее назначался Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 суток [38].

Таким образом, прогрессивный рост числа пациентов с заболеваниями, патогенетически связанными с развитием ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета, МС и ЦВЗ, детерминирует и значимое увеличение осложнений со стороны вегетативной нервной системы. Выбор препарата для терапии вегетативной дисфункции влияет на эффективность лечения и скорость развития положительного результата. Принимая во внимание данные многочисленных исследований и клинических наблюдений, можно характеризовать отечественный оригинальный препарат Мексидол как эффективный нейроцитопротектор с выраженным вегетостабилизирующим действием.



# МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

## МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

**Оригинальный (референтный) препарат<sup>1</sup>**

**Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ\*, доказанная в РКИ\*\*6-7**

**Мультимодальность клинических эффектов<sup>2-3</sup>:**

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

**Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ\*\*6-7**

**Препарат выбора среди неврологов и терапевтов<sup>4</sup>**

**Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ\*8**

**Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет\*5**

\*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания \*\*РКИ – рандомизированные клинические исследования

<sup>1</sup>Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020. <sup>2</sup>Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)РФ-РУ-030620. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл ЛП №(000107)РФ-РУ-291220. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000086)РФ-РУ-301020. <sup>3</sup>Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:86-90. <sup>4</sup>Ispos, Pridex «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и терапевтов ВОПов препаратов группы нейропротекторов. <sup>5</sup>Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» №432 от 31.12.1996. <sup>6</sup>Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультисетового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. <sup>7</sup>Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентами с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. <sup>8</sup>Министерство здравоохранения Российской Федерации: <https://doi.org/10.17116/nevro20211211117>, <https://cr.minzdrav.gov.ru/> и <https://minzdrav.gov.ru/ministry/6122/stranitsa-879/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-na-datu-obrascheniya-24.04.2024>.