

## ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА У ПОДРОСТКОВ

Л. А. Балыкова<sup>1</sup>

Методом холтеровского мониторирования ЭКГ продемонстрирована высокая эффективность мексидола (2 – 4 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней) в сочетании со стандартной нейрометаболической схемой лечения у 90 подростков с вегето-сосудистой дистонией в сочетании с синдромом слабости синусового узла (СССУ). Препарат способствовал развитию терапевтического эффекта у 93 – 100 % детей с I – II клинико-электрокардиографическими вариантами заболевания, причем у большинства больных наблюдалось не только клиническое, но и электрокардиографическое улучшение. Параллельно отмечалось улучшение функциональной способности миокарда. Использование повторных курсов мексидола повышало эффективность амбулаторной терапии СССУ в среднем на 20 %.

**Ключевые слова:** мексидол, подростки, синдром слабости синусового узла, вегето-сосудистая дистония

### ВВЕДЕНИЕ

Вегето-сосудистая дистония (ВСД) является одним из наиболее распространенных заболеваний подросткового возраста [2, 11]. Ее медико-социальное значение определяется многообразием клинических симптомов, склонностью к хроническому течению и возможностью трансформации в ИБС и гипертоническую болезнь [8, 11]. Одним из типичных проявлений ваготонического типа ВСД является нарушение функции синусового узла (СУ), медикаментозная стимуляция которой представляет серьезную проблему, поскольку применяемые препараты (адреностимуляторы, м-холинблокаторы, препараты теofilлина) дают недостаточный и кратковременный лечебный эффект [10, 13]. Теоретически при данной патологии оправдано назначение антиоксидантов, в частности мексидола, сочетающих кардиопротекторные свойства с высокой церебропротекторной и вегетотропной активностью [3, 4, 9, 14]. Целью работы явилось исследование эффективности мексидола при вегетативно-обусловленных нарушениях функции СУ у подростков.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 90 подростков с ВСД по ваготоническому типу в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст  $12,8 \pm 0,8$  лет), среди них 48 мальчиков и 42 девочки. Исследование проведено на базе Мордовской детской республиканской больницы № 2 с одобрения Этического комитета при Мордовском госуниверситете, информированное согласие родителей получено. Критерием включения было наличие клинико-электрокардиографических проявлений 1 – 3 вариантов СССУ [11]. Из исследования исключались дети моложе 12 лет, пациенты с нарушением функции печени и почек.

Подростки были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу-возрастному составу и исходным клинико-электрокардиографическим данным (в каждой группе 15 пациентов имели 1-й, 15 – 2-й, 15 – 3-й вариант СССУ). Больные контро-

льной группы получали, согласно рекомендациям Федерального детского научно-практического центра диагностики и лечения нарушений сердечного ритма, стандартную нейрометаболическую терапию с учетом варианта заболевания [10]. Пациентам исследуемой группы дополнительно назначали мексидол (2 – 4 мг/кг/сут, но не более 4 мл в вену капельно на 100 мл 0,9 % раствора NaCl в течение 10 дней).

По окончании курса стационарного лечения (10 – 14 дней) все пациенты в течение полугода продолжали получать нейрометаболическую схему, на фоне которой подросткам 2-й группы проводили повторные курсы антиоксиданта через 3 и 6 месяцев. Эффективность терапии оценивали на 10-й день и спустя полгода по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ на системе “Кардиотехника-4000” с использованием критериев М. А. Школьниковой [10] и расчетом циркадного индекса (ЦИ) [6]. Выраженность клинических симптомов болезни оценивали по разработанной нами шкале [7].

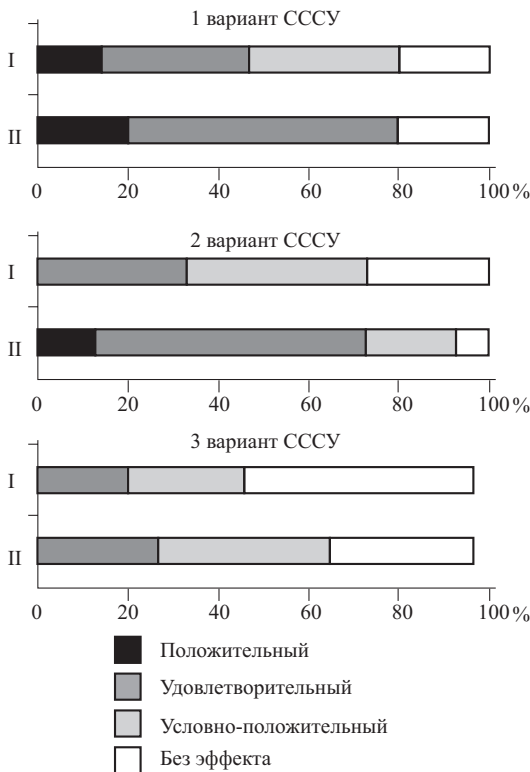
Гемодинамические эффекты мексидола оценивали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате “Aloka-SSD-1100 Plexus”. Определяли размеры и объемы полости левого желудочка (ЛЖ), толщину его стенок, фракцию выброса (ФВ), ударный объем (УО), минутный объем кровообращения, сердечный и ударный индексы, общее периферическое сопротивление сосудов. Результаты обработаны статистически методом парного *t*-критерия Стьюдента и критерия “ $\chi^2$ ”.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При I клинико-электрокардиографическом варианте СССУ, характеризовавшимся синусовой брадикардией до  $68 \pm 11$  уд. в мин в дневное время в сочетании с периодами миграции водителя ритма, сино-атриальной (СА) блокады, наджелудочкового ритма и экстрасистолией, применение стандартной схемы лечения к 10 дню оказало терапевтическое действие у 80 % детей. У 2 пациентов, несмотря на заметное клиническое улучшение, не произошло стабилизации ЭКГ-картины и результаты были расценены как отрицательные. Дополнительное использование мексидола привело к развитию лечебного эффекта (положительного, удовлетворительного или условно-положительного) у всех подростков (рис. 1).

При этом отмечалось заметное повышение представленности синусового ритма в общем объеме кар-

<sup>1</sup> Кафедра педиатрии (зав. — проф. Л. А. Балыкова) Мордовского государственного университета, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.



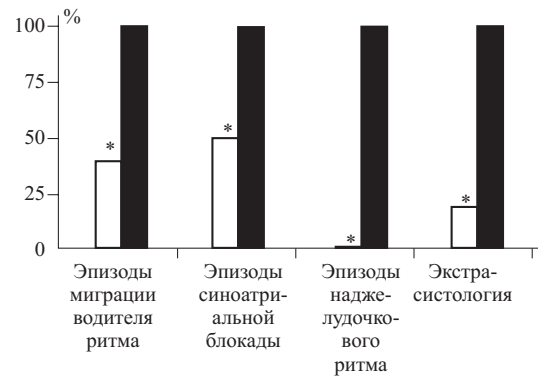
**Рис. 1.** Сравнительная эффективность лечения различных вариантов CCCU в течение 10 дней по стандартной методике и с дополнительным использованием мексидола.

I — стандартная схема, II — мексидол.

диоциклов (рис. 2), за счет уменьшения числа эпизодов миграции водителя ритма и СА-блокады (на 60 % и 50 % от исходного уровня соответственно), исчезновения наджелудочкового ритма и экстрасистолии ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у подростков на 19 % уменьшилась длительность пауз ритма, возросла среднесуточная и ночная частота сердечных сокращений (ЧСС), в среднем на 16 баллов улучшилось самочувствие ( $p < 0,05$ ).

При втором варианте заболевания на фоне более значительного нарушения функции основного водителя ритма (среднесуточная ЧСС составила  $61 \pm 13$ , а минимальная —  $38 \pm 6$  уд. в минуту, эпизоды миграции, СА блокады и замещающих ритмов регистрировались у всех пациентов, сопровождаясь возникновением пауз длительностью  $1798 \pm 103$  мс и у 20 % больных — синкопальными состояниями) мексидол повышал процент положительных результатов с 72 до 93 % по сравнению с базисной терапией, и, как при 1 варианте CCCU, статистически достоверно увеличивал число детей с клиническим и ЭКГ улучшением (рис. 1).

Мексидол способствовал увеличению ЧСС в различные временные периоды, сокращению пауз ритма в среднем на 15 % (рис. 3) и увеличению ЦИ в пределах нормальных значений, хотя у 3 пациентов с синкопе в анамнезе и исходно ригидным циркадным профилем (ЦИ  $< 1,22$ ), в ходе лечения произошла его нормализация. Кроме того, наблюдалось статистически



**Рис. 2.** Динамика частоты эпизодов несинусового ритма у пациентов с 1 вариантом CCCU, получавших мексидол в течение 10 дней (в % от исходного уровня).

Светлые столбики — после лечения; темные — до лечения.

достоверное (в 3 – 5 раз) сокращение числа эпизодов несинусового ритма и уменьшение клинических проявлений заболевания (с  $15 \pm 3$  до  $6 \pm 2$  баллов). Синкопальные состояния за период наблюдения не повторялись.

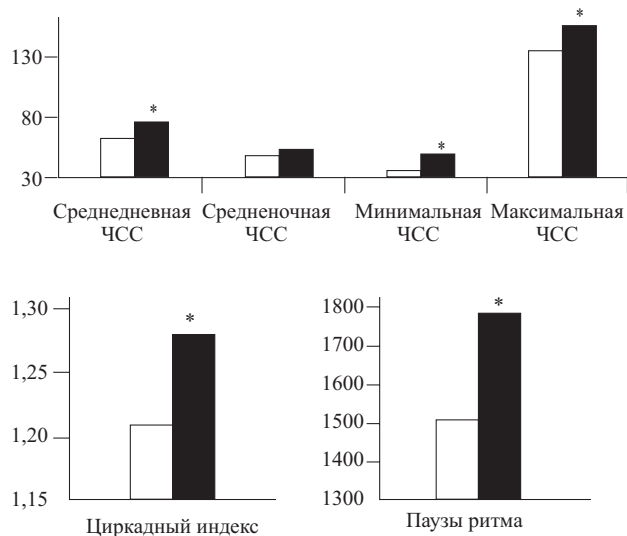
При синдроме тахи-брадикардии, в условиях чередования фрагментов наджелудочкового ускоренного ритма и тахикардии с эпизодами выраженной брадикардии, применение нейро-метаболической схемы было эффективным лишь у половины больных. Добавление в комплекс терапии мексидола повышало ее эффективность на 14 % и улучшало качество. Назначение препарата сопровождалось уменьшением числа эпизодов гетеротопного ритма (в среднем на 45 %), уменьшением длительности залпов тахикардии и снижением ЧСС в залпах ( $p < 0,05$ ).

Как и у подростков с 1 – 2 вариантами CCCU, на фоне мексидола статистически достоверно сокращалась длительность асистолии — с  $1892 \pm 92$  до  $1590 \pm 104$  мс и одновременно отмечалась нормализация ЦИ с  $1,46 \pm 0,08$  до  $1,39 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ). Суммарная выраженность основной клинической симптоматики в баллах уменьшилась почти в 3 раза. Синкопе не повторялись. Побочных реакций отмечено не было.

Гемодинамическая безопасность мексидола подтверждена у 10 детей исследуемой группы, у которых, в отличие от пациентов контрольной группы (сопоставимых по полу, возрасту и варианту CCCU), происходило увеличение УО и ФВ на 12 – 14 % и уменьшение конечного систолического объема ЛЖ на 11 % от исходного уровня ( $p < 0,05$ ).

Отдаленный (через полгода) терапевтический эффект стандартной нейро-метаболической схемы составил 100 % при 1,87 % — при 2 и 67 % — при 3 варианте CCCU. Использование 3 курсов мексидола (с интервалом в 2,5 месяца) улучшало эти результаты в среднем на 20 %.

Полученные данные согласуются с известной точкой зрения о целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии аритмий, особенно



**Рис. 3.** Влияние 10-дневного курса мексидола на некоторые показатели пульсометрии (вверху), динамику циркадного индекса и длительность асистолии (внизу) у больных со 2 вариантом СССУ.

Светлые столбики — до лечения; темные — после.

СССУ, у детей [1, 7, 12]. Исследованиями сотрудников Федерального детского научно-практического центра диагностики и лечения нарушений сердечного ритма установлено, что в основе данного заболевания лежат дегенеративно-дистрофические процессы, локализующиеся преимущественно в области СУ [10]. Поэтому использование мексидола, обладающего выраженными антиоксидантными, мембранопротекторными и энергообеспечивающими свойствами [3, 9, 14], оказывает положительное влияние на течение СССУ. Не менее важное значение имеет, по-видимому, показанная в недавних исследованиях способность препарата корригировать последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [5], которые играют заметную роль в формировании СССУ у детей. Немаловажен вклад вегетотропного действия [4] в реализацию клинического эффекта препарата, ибо вегетативный дисбаланс с преобладанием ваготонии имеет решающее значение в развитии СССУ даже при наличии органической патологии [7, 10]. Очевидно, использование мексидола, повышающего запасы норадреналина в синапсах миокарда [3], способствует восстановлению адаптационно-трофической функции симпатно-адреналовой системы и нормализации вегета-

тивного баланса, что приводит к улучшению функции основного водителя ритма. Следовательно, включение в комплекс нейро-метаболической терапии мексидола может явиться средством повышения эффективности и безопасности лечения СССУ у подростков.

## ВЫВОДЫ

1. Включение мексидола в комплекс лечения синдрома слабости синусового узла (СССУ) приводит к быстрому достижению терапевтического эффекта у всех подростков с 1 и большинства — со 2 и 3 вариантами заболевания.

2. Применение препарата более эффективно при I и 2 вариантах СССУ и сопровождается улучшением функциональной способности миокарда.

3. Использование трех курсов мексидола в течение полугода повышает эффективность лечения СССУ в среднем на 20 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Балыкова, В. П. Балашов, Т. И. Корнилова, *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*, № 6, 60 – 61 (2001).
2. Н. А. Белоконов, М. Б. Кубергер, *Болезни сердца и сосудов у детей*, Т 1 – 2, Медицина, Москва (1987).
3. В. С. Верещагина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Купавна (2002).
4. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Москва (1995).
5. Е. В. Левитина, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 34 – 36 (2001).
6. Л. М. Макаров, *Холтеровское мониторирование ЭКГ у детей*, Москва (2000).
7. И. А. Маркелова, Л. А. Балыкова, В. П. Балашов и др., *Каз. мед. ж.*, № 6, 246 – 249 (2001).
8. Е. В. Мурашко, Г. Г. Осокина, *Вестн. аритмол.*, № 18, 49 – 50, (2000).
9. И. В. Светликова, В. А. Кузнецова, Л. А. Белова и др., *Тез. докл. IV Российской. Нац. Конгресса "Человек и лекарство"*, Москва (1997), с. 270.
10. М. А. Школьникова, *Жизнеугрожающие аритмии у детей*, Москва (1999).
11. М. А. Школьникова, *Вестн. аритмол.*, № 18, 15 – 19 (2000).
12. М. А. Школьникова, В. В. Березницкая, Л. А. Калинин, *Нижегородский мед. ж.*, № 2, 4 – 8, (2001).
13. В. А. Шульман, Д. Ф. Егоров, Г. В. Матюшин, А. Б. Выговский, *Синдром слабости синусового узла*, С. Петербург, Красноярск (1995).
14. Т. А. Voronina, *Alzheimer disease: therapeutic strategies*, Boston: Birkhauser, 265 – 269 (1994).

Поступила 26.06.02

## THE EFFECT OF MEXIDOL ON THE EFFICACY OF TRADITIONAL THERAPY OF ADOLESCENT SICK SINUS SYNDROME

L. A. Balykova

Department of Pediatrics, Mordvinian State University, ul. Ul'yanova 26, Saransk, Mordvinia, 430003 Russia

ECG data obtained with a Holter monitor in a group of 90 adolescent patients with vegetovascular dystonia and sick sinus syndrome (SSS) showed that mexidol, intravenously instilled in a daily dose of 2 – 4 mg/kg over a period of 10 days in combination with a standard neurometabolic scheme results in the development of a therapeutic effect in 93 – 100 % of patients with clinical-ECG variants I and II of the disorder. In most cases, both clinical state and ECG quality were improved and the functional capacity of myocardium was increased. Repeated courses of mexidol administration increased efficacy of the ambulatory SSS treatment on the average by 20 %.