

И.И. Ермакович, д.м.н., Медицинский центр здоровья, г. Харьков

Мельдоний в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Патогенетической основой ишемической болезни сердца (ИБС) является ишемия миокарда, которая возникает по причине дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем миокарда, а в случае стабильной стенокардии – как результат ограничения коронарного кровотока вследствие выраженного, а иногда критического сужения одной или нескольких ветвей коронарных артерий атеросклеротической бляшкой. Персистирующая ишемия миокарда и стенокардия не только влияют на качество жизни пациента, но и являются предикторами неблагоприятного исхода. Поиск оптимальных подходов в лечении ИБС остается очень важной проблемой, несмотря на безусловные успехи, достигнутые в последние десятилетия в теоретической и практической кардиологии. В отношении контроля симптомов стабильной стенокардии доказана эффективность трех основных классов лекарственных препаратов, обладающих гемодинамическим действием, – нитратов, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция. Однако даже при достижении полного гемодинамического эффекта назначения препаратов со сходным механизмом действия не приводит к улучшению – 66% больных со стенокардией оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное и только 17% больных не ощущают ангинозных болей. В условиях исчерпанного терапевтического резерва гемодинамически активных антиангинальных препаратов возможным выходом представляется использование путей оптимизации энергообеспечения миокарда. Данные о положительном опыте применения метаболитических средств в лечении ИБС зафиксированы в рекомендациях по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов.

Доказано, что в условиях ишемии мельдония дигидрат (или мельдоний) восстанавливает баланс между доставкой кислорода и потребностью в нем клетки, устраняет нарушение транспорта аденозинтрифосфата, одновременно активируя альтернативный механизм энергообеспечения – гликолиз, который не требует дополнительного потребления кислорода, что в итоге способствует восстановлению энергетического баланса клеток.

Целью данной работы было оценить клиническую эффективность мельдония дигидрата (препарат Вазопро® производства фармацевтической компании «Фармак», Украина) в лечении больных ИБС, страдающих артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента в возрасте от 36 до 55 лет (средний возраст 46,2±2,2 года) с доказанной ИБС, которые страдали стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, из них 30 мужчин и 12 женщин. Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 26 (61,9%) больных, III ФК – у 16 (38,1%) обследованных. У всех пациентов развитию стенокардии, продолжительность которой составляла от 1 до 12 лет (в среднем 7,6±1,8 года), предшествовала гипертоническая болезнь II и III стадии. Девять пациентов (21,4%) в анамнезе имели перенесенный ранее инфаркт миокарда давностью не менее года. Среди обследованных 6 (14,3%) больных страдали сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации углеводного обмена. Обследование и амбулаторный курс лечения больных проводили в Медицинском центре здоровья г. Харькова.

Комплекс обследования больных включал измерение уровня артериального давления (АД) по методу М.С. Короткова, определение показателей липидного спектра крови, концентрации глюкозы в венозной крови натощак с помощью биохимического анализатора. Обязательным методом исследования был клинический анализ крови на гемонализаторе с количественным определением тромбоцитов.

Исследовали также агрегационные свойства тромбоцитов в динамике проводимой терапии с использованием лазерного агрегометра и индуктора агрегации аденозин-5'-дифосфата динатриевой соли (АДФ) в разных концентрациях – 0,625; 1,25; 2,5 и 5,0 мкмоль/л. Оценивали степень (%), время (мин) и скорость агрегации (%/мин).

Клинико-инструментальное обследование в начале и по окончании курса лечения включало оценку клинического состояния пациентов, физикальное обследование, инструментальные исследования –

электрокардиографию (ЭКГ) покоя, ультразвуковое исследование сердца с доплерографией.

Стандартную ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа.

Эхокардиографическое исследование с доплерографией проводили по общепринятой методике. Оценивали основные параметры – конечнодиастолический размер (КДР), см; конечносистолический размер (КСР), см; толщину задней стенки левого желудочка (ЛЖ), см; толщину межжелудочковой перегородки, см. На основании результатов указанных прямых измерений по формулам L. Teicholz рассчитывали следующие показатели: конечнодиастолический объем (КДО), мл; конечносистолический объем (КСО), мл; ударный объем (УО), мл; минутный объем (МО), мл/мин; фракцию выброса (ФВ), %; степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (%ΔS), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), с⁻¹. При проведении доплер-эхокардиографии исследовали диастолическую функцию ЛЖ: оценивали максимальную скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (Е), см/с; максимальную скорость кровотока в систолу предсердия (А), см/с; соотношение Е/А, ед; время изоволюмического расслабления (IVRT), мс; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), мс.

В исследование не включали больных со стенокардией напряжения IV ФК, неконтролируемой АГ, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия), клинически значимыми нарушениями функции печени и почек.

Все больные, участвовавшие в исследовании, были распределены в две группы: основную и контрольную. В основную группу включили 24 (57,1%) больных, которым дополнительно к базовой терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины) назначали Вазопро® 1000 мг внутривенно (на 10,0 мл физиологического раствора медленно). Контрольную группу составили 18 (42,9%) больных, получавших только вышеперечисленные группы препаратов базовой терапии. Длительность лечения в обеих группах – 14 дней. Все пациенты вели дневники, в которых отмечали количество приступов стенокардии за неделю, а также принятых с целью их купирования таблеток нитроглицерина.

Оценку клинического состояния пациентов и анализируемых показателей осуществляли до начала лечения и через 14 дней терапии.

Критерием антиангинальной эффективности проводимой терапии считали уменьшение количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина на 50% и более.

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с помощью прикладной программы Excel (Statistica). Полученные данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины (M±m). Достоверность отличий оценивали по критерию t-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании дополнительное назначение Вазопро® способствовало повышению эффективности лечения больных ИБС. Антиангинальный эффект терапии был более выражен в группе пациентов, получавших Вазопро®, где количество приступов стенокардии сократилось с 15,2±3,3 до 6,2±2,8 в неделю (на 59,2%, p<0,05), потребность в приеме нитроглицерина уменьшилась с 10,0±2,1 до 4,5±0,6 таблеток в неделю (на 55,0%, p<0,05). У пациентов контрольной группы на фоне стандартной терапии также отмечена положительная динамика, однако менее выраженная – частота приступов стенокардии снизилась на 34,4%, прием таблеток нитроглицерина сократился на 38,5%.

Достаточно эффективного снижения уровня АД удалось достичь в основной группе: систолического – с 168±9,4 мм рт. ст. до лечения до 136±4,1 мм рт. ст. после лечения, p<0,01; диастолического – с 92,1±3,2 мм рт. ст. до лечения до 80,3±2,4 мм рт. ст. после лечения, p<0,05. В контрольной группе значения АД за период наблюдения снижались в меньшей степени: систолического – с 176±8,8 мм

рт. ст. до лечения до 153±6,2 мм рт. ст. после лечения, p>0,05; диастолического более значительно – с 87,3±4,3 мм рт. ст. до 68,9±3,3 мм рт. ст., p<0,05.

Достоверных отличий показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) до и после лечения не зарегистрировали ни в одной из групп, то есть рефлекторная тахикардия в ответ на вазодилатацию, которую можно было ожидать в связи со стимуляцией синтеза оксида азота (NO) при лечении мельдонием, не наблюдалась.

Таким образом, как свидетельствуют приведенные данные, применение мельдония отечественного производства – препарата Вазопро® в комбинации с антиангинальными гемодинамическими лекарственными средствами способствует более существенному уменьшению количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, а также достоверному снижению как систолического, так и диастолического АД у больных ИБС, страдающих АГ.

Побочные эффекты (головная боль, покраснение лица, общая слабость) на фоне введения Вазопро® отмечены у 2 (8,3%) больных, но они были нерезко выражены и не требовали отмены препарата.

В связи с вышеприведенными данными представляют интерес изменения показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне проводимой терапии (табл. 1)

При комбинированном лечении с применением Вазопро® отмечено уменьшение размеров ЛЖ, увеличение УО и МО. Возрастала и сократительная способность миокарда, о чем свидетельствует увеличение ФВ и показателя %ΔS. Стандартная терапия в контрольной группе обеспечивала снижение КСО, при этом повышались УО, МО и ФВ. Vcf и %ΔS находились на прежнем уровне. Таким образом, применение Вазопро® в сочетании с традиционной антиангинальной терапией способствовало улучшению систолической функции ЛЖ, что в свою очередь может обеспечивать повышение толерантности к физической нагрузке.

Особенности динамики диастолической функции ЛЖ при разных подходах к лечению приведены в таблице 2.

Более существенное устранение диастолической дисфункции наблюдалось в группе больных, получавших в составе комбинированной антиангинальной терапии

Таблица 1. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС и АГ основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель	Группы больных			
	Основная (n=24)		Контрольная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КСР, см	4,7±0,3	3,7±0,1***	4,6±0,50	4,2±0,35*
КСО, мл	80,5±6,8	57,3±3,3**	77,3±4,5	58,6±3,9**
КДР, см	6,0±0,3	4,8±0,3***	5,8±0,52	5,5±0,4*
КДО, мл	162±11	148±9,6***	151±10	145±9,0*
УО, мл	79,6±3,2	92,1±3,1**	77,3±3,8	91,1±4,0**
МО, мл/мин	6784±312	7253±396**	6576±281	7287±312 **
ФВ, %	47,4±2,2	53,1±3,2**	48,4±2,2	54,3±3,1**
Степень систолического укорочения передне-заднего размера, %ΔS	26,5±2,1	35,7±3,3**	29,1±3,1	32,6±3,3*
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, с ⁻¹	0,89±0,14	1,05±0,15*	0,91±0,18	1,11±0,19*

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения: *p>0,05; **p<0,05; ***p<0,01.

Таблиця 2. Показатели диастолической функции ЛЖ у больных ИБС и АГ основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель	Группы больных			
	Основная (n=24)		Контрольная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
E, см/с	87,5±6,1	92,3±66*	80,2±4,8	83,7±5,1*
A, см/с	82,4±5,6	64,5±4,8*	85,7±5,0	79,7±4,6*
Соотношение E/A	0,98±0,12	1,42±0,18*	0,94±0,10	1,05±0,11*
IVRT, мс	109,7±6,7	128,57±11,3*	110,4±6,7	106,9±6,1*
DT, мс	227±6,8	205±4,9*	224±7,2	204±5,3**

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения: *p>0,05; **p<0,05.

препарат **Вазопро**[®]. У этих пациентов уже через две недели отмечалось значительное снижение показателей A, DT и повышенные соотношения E/A (p<0,05 для перечисленных показателей). В меньшей степени изменялись указанные параметры в контрольной группе. Однако уменьшение DT (p<0,05) на фоне повышения соотношения E/A (p>0,05), безусловно, свидетельствует о позитивном влиянии стандартной терапии ИБС на диастолическую функцию миокарда. Вероятно, отсутствие выраженных изменений изучаемых показателей связано с относительно ограниченной продолжительностью наблюдения.

Данные клинического состояния больных, показатели уровня АД и эхокардиографии в динамике, видимо, отражают взаимопотенцирующие эффекты комбинированной патогенетической терапии и препарата **Вазопро**[®] в лечении больных ИБС, страдающих АГ. Подтверждением тому могут служить значения агрегационной активности тромбоцитов в динамике проводимой терапии (табл. 3). Известно, что агрегатометрия является одним из основных методов оценки структурно-функциональных свойств тромбоцитов в клинической практике.

увеличение степени, скорости, индекса агрегации, снижение времени агрегации. После лечения в основной группе отмечалась заметная положительная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов, в целом свидетельствующая о снижении тромботического потенциала крови на фоне терапии с применением **Вазопро**[®], что особенно важно для больных с высоким риском развития осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть. Достоверных отличий количества тромбоцитов по данным клинического анализа крови, а также показателей липидного обмена и глюкозы крови при сравнении основной и контрольной групп (соответственно до и после лечения) не выявлено.

В связи с вышеприведенными данными следует отметить, что кардиоваскулярные заболевания часто сопровождаются нарушениями в сексуальной сфере – согласно результатам анкетирования эректильная дисфункция наблюдается у 46–68% мужчин, страдающих ИБС и АГ. У этих пациентов снижена продукция NO – вазодилатора, высвобождающегося из гладких миоцитов и эндотелия сосудов, в том числе кавернозных тел

В целом основу лечения ИБС составляет нейрогуморальная блокада, гемодинамическая поддержка и коррекция метаболизма. Существует два основных пути влияния на патогенетический механизм ишемии миокарда. Первый из них заключается в увеличении коронарного кровотока и доставке питательных веществ, второй – в оптимизации метаболических потребностей миокарда. Снижению напряжения миокардиальной стенки у больных ИБС, особенно на фоне гипертонической болезни, способствует нормализация АД. Усиление на фоне приема **Вазопро**[®] антигипертензивных эффектов, уменьшение дилатации полости ЛЖ и улучшение его насосной функции в динамике проводимой терапии в свою очередь служат важной детерминантой снижения потребности миокарда в кислороде. Учитывая данные литературы, можно с уверенностью предположить, что за счет уменьшения ремоделирования ЛЖ, устранения эндотелиальной дисфункции возможно эффективное предупреждение и лечение хронической недостаточности кровообращения у больных ИБС. То есть, метаболическая терапия с применением **Вазопро**[®] достаточно эффективна и безопасна в лечении коронарогенной сердечной недостаточности.

Препарат можно комбинировать с антиагрегантными, антигипертензивными, антиагрегантными средствами. Следует учитывать, что **Вазопро**[®] способен потенцировать их активность. Оценка в динамике проводимой патогенетической терапии состояния тромбоцитарного гемостаза по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов позволяет быстро, качественно и без лишнего материальных затрат объективизировать качество и эффективность лечебных мероприятий, направленных на предупреждение тромботических осложнений, прежде всего у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, в том числе у больных ИБС и АГ.

Выводы

1. **Вазопро**[®] в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии с гемодинамическими препаратами обеспечивал достаточно выраженный антиагрегантный эффект, что может способствовать не только повышению толерантности к физической нагрузке, но и в целом улучшению качества жизни больных ИБС.
2. Препарат повышал антигипертензивную эффективность проводимой терапии – обеспечивал дополнительное снижение систолического и диастолического АД у больных ИБС, страдающих АГ.
3. Назначение **Вазопро**[®] в дополнение к стандартной противоишемической терапии в течение 14 дней способствовало улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, что особенно важно в лечении больных ИБС с нарастающими признаками хронической сердечной недостаточности и, видимо, требует продолжения метаболической терапии с применением мельдония.
4. Препарат способствовал снижению исходно повышенной функциональной активности тромбоцитов, тем самым уменьшая риск развития тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза на фоне гипертонической болезни.
5. **Вазопро**[®] продемонстрировал хороший профиль переносимости – в связи с отсутствием нежелательных гемодинамических эффектов не требовалось уменьшения дозы или отмены препарата при лечении больных ИБС, страдающих АГ. Препарат не ухудшал показатели липидного и углеводного обмена.



Таблиця 3. Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС и АГ основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель агрегации	Группы больных			
	Основная (n=24)		Контрольная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АДФ 0,625 мкМ/л				
Степень, %	39,6±3,4	22,6±2,3***	40,1±3,8	35,6±3,0
Время, мин	0,80±0,21	1,53±0,74	0,91±0,23	0,98±0,33
Скорость, %/мин	24,1±2,2	16,5±1,3**	23,7±1,9	20,4±1,5
АДФ 1,25 мкМ/л				
Степень, %	49,3±4,1	39,6±2,6*	47,5±4,3	36,6±3,7
Время, мин	1,28±0,30	2,45±0,82	1,18±0,26	2,07±0,76
Скорость, %/мин	38,7±3,3	18,9±1,9***	36,8±2,8	28,5±1,9*
АДФ 2,5 мкМ/л				
Степень, %	76,7±6,4	55,5±5,7*	74,1±6,3	68,9±5,9
Время, мин	6,5±1,7	11,5±3,3	5,9±1,6	8,4±2,1
Скорость, %/мин	46,4±4,1	34,1±3,7*	47,5±5,0	33,8±4,2*
АДФ 5,0 мкМ/л				
Степень, %	83,4±7,6	57,8±5,3**	79,6±6,5	59,7±6,1*
Время, мин	7,3±2,4	2,6±4,0	8,1±3,0	10,4±3,9
Скорость, %/мин	39,6±4,2	23,4±2,3**	38,5±3,8	33,1±2,8

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения: †p>0,05; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

А эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), продукцию которого повышает мельдоний, способен оказывать выраженное антиагрегационное действие, обеспечивая тем самым нивелирование и предупреждение развития эпизодов ишемии любой локализации.

После лечения с применением Вазопро[®] в основной группе в большей степени, чем в контрольной, отмечено снижение исходно повышенной функциональной активности тромбоцитов. Повышение ответа даже на малые дозы индуктора агрегации АДФ выявлено до лечения в обеих группах –

при сексуальной стимуляции. Мельдоний благодаря своему механизму действия активизирует сексуальную активность при приеме на ночь. Кроме того, как в эксперименте, так и в клинике препарат способствует снижению периферического сопротивления в конечностях и головном мозге, причем это происходит без эффекта «обкрадывания», так как физиологические концентрации NO на нормотонические сосуды практически никакого влияния не оказывают, что приобретает особое значение для лиц пожилого возраста.

Вазопро[®]
Meldonium

- Зменшу частоту нападів стенокардії^{1,2,3}
- Збільшує толерантність до фіз. навантажень^{1,2,3}
- Захищає клітини в умовах гіпоксії^{1,2,3}
- Зменшує потребу в нітратах^{1,2,3}



ПОКАЗИ:

- Ішемічна хвороба серця: інфаркт, стенокардія⁴
- Хронічна серцева недостатність⁴
- Дисгормональні кардіоміопатії⁴

Показання. У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність) і дисгормональної кардіоміопатії; гострі та хронічні порушення кровообігу мозку (мозковий інсульт та хронічна недостатність мозкового кровообігу); гемофтальм і крово- виливи у сітківку різної етіології; тромбоз центральної вени шлунка та її гілок; ретинопатії різної етіології (диабетична, гіпертонічна); знижена працездатність, фізичне перевантаження; абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі (у комбінації з стандартною терапією алкоголізму). **Побічні реакції.** З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, аритмія, зміни артеріального тиску. З боку системи кровообігу: озноби, озноби. З боку центральної нервової системи: рідко – головний біль, запаморочення, психомоторні порушення, парестезії, тремор, збурення. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсичні явища, металевий присмак у роті, сухість у роті або гіперсаливація. **Алергічні реакції:** рідко – почервоніння та свербіж шкіри, кропив'ячка, висипання, ангіоневротичний набряк; дуже рідко – анафілактичний шок. З боку дихальної системи: задишка, сухий кашель. **Загальні порушення та реакції в місці введення:** гіперемія, біль у місці введення. **Інші:** озноб, біль у грудях, слабкість, гіпертермія, підвищена пітливість.

Фармакодинаміка. Вазопро – структурний аналог у-бутиробеталіну – речовини, яка є попередником карнітину. Препарат: прискорює активність у-бутиробеталіну/гідроксилази, знижує біосинтез карнітину та транспорт довголанцюгових жирних кислот крізь мембрану клітин, перешкоджає накопиченню у клітинних активних форм неокиснених жирних кислот – похідних ацилкарнітину А, таким чином попереджаючи їх несприятливу дію. Вазопро відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах; попереджає порушення транспорту АТФ, одночасно з цим активує гліколіз, що відбувається без додаткового споживання кисню. У результаті Вазопро проявляє судинорозширювальні властивості, підвищує працездатність, зменшує симптоми психічного і фізичного перевантаження, має виражену кардіопротекторну дію, поліпшує скоростульну здатність м'язів, збільшує толерантність до фізичного навантаження, підвищує фізичну працездатність м'язів і зменшує частоту нападів стенокардії. При гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу Вазопро поліпшує циркуляцію крові в середстві ішемії; впливаючи на перерозподіл мозкового кровотоку на користь ішемізованої ділянки, має тонізуючу дію на ЦНС, усуває функціональні порушення вегетативної нервової системи, у тому числі при абстинентному синдромі у хворих на хронічний алкоголізм. Препарат також має позитивний вплив на дистоїчно змінені суцільні стінки і на клітинний імунітет. Біодоступність становить 100%. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається одразу ж після введення. Період напіввиведення становить 3-6 годин.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Вазопро

1. Сусліна З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронічне цереброваскулярне захворювання: клінічна і антиоксидантна ефективність Милдронату // "Врач", 2007, No. 4 стр.44-48
2. Калвиш І.Я. "Милдронат" – механізм дії та перспективи його застосування // Рига, 2001
3. Срмакович І.І. Мельдоний в ліченні боліх ішемічної болізни серця та артеріальної гіпертензії // "Здоров'я України", март/02/2012/cardio/3
4. Інструкція для медичного застосування препарату Вазопро

Р.П. МОЗ України №1105/01/01 | Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63; д/е до 11.05.2016 | тел. (044) 239 19 44 | www.farmak.ua

