

О.В. Курята, д.м.н., професор, Ю.С. Кушнір, кафедра госпітальної терапії № 1 та профпатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Вплив препарату Вазопро[®] на функціональний стан ендотелію судин та тромбоцитів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, зумовленою ІХС

Вважається, що в наступні 50 років саме хронічна серцева недостатність (ХСН) стане основною проблемою кардіології. За темпами зростання захворюваності ХСН посідає першу сходинку серед усієї серцево-судинної патології, а смертність від неї за останні 10 років зросла на 25%. За даними національних реєстрів країн Європи і Росії, поширеність цього синдрому становить 1-9%, частота його зростає з віком і після 65 років досягає 10-28%.

У низці досліджень було показано значне погіршення прогнозу при серцево-судинній патології внаслідок підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Доведено, що хронічна хвороба нирок як самостійне захворювання маніфестує або зниженням клубочкової фільтрації, або мікроальбумінурією (МАУ) і є незалежним чинником ризику кардіоваскулярних захворювань.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) судин характеризується зменшенням їх вазодилатації, а також розвитком протромботичних властивостей і розглядається сьогодні як вагомий та незалежний фактор негативного прогнозу у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Згідно із сучасними уявленнями саме ЕД є ключовим компонентом розвитку як кардіоваскулярних захворювань, так і захворювань нирок. Функціональний стан ендотелію судин також має важливе значення для підтримання стабільності тромбocитарного гомеостазу, оскільки ендотелі впливає на антиагрегантну, протизапальну й антипроліферативну активність.

Незважаючи на успіхи, яких було досягнуто в терапії хворих на ХСН, триває пошук нових підходів і схем лікування цієї категорії пацієнтів. Перспективним напрямом терапії ХСН вважається призначення препаратів, що покращують функціональні властивості ендотелію.

Препарат метаболічної дії мельдоній має антиішемічний вплив, що продемонстровано в дослідженнях останніх років при ішемічній хворобі серця (ІХС): стенокардії напруження, ХСН (дослідження MILSS I, MILSS II). Гамма-бутиробетаїн, кількість якого в клітині збільшується після зворотного гальмування мельдонієм гамма-бутиробетаїнгідроксилази, викликає індукцію оксиду азоту — ендотеліального фактора вазодилатації, що нормалізує тонус кровоносних судин, підвищує еластичність еритроцитів, а також зменшує агрегацію тромбоцитів. Важливу роль в ініціації і розгортанні ЕД відіграють порушення саме в системі оксиду азоту. Тому становить інтерес можлива дія мельдонію на функцію ендотелію, нирок і тромбоцитів.

Недостатньо вивченим є вплив мельдонію на систему тромбocитарного гомеостазу в комплексному лікуванні ХСН. Дослідити особливості морфології тромбоцитів, їх ультраструктуру і зміни під дією препаратів сьогодні дозволяє електронна мікроскопія (рис. 1, 2).

Метою нашого дослідження було вивчення функціонального стану ендотелію судин, нирок і тромбоцитів у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ), зумовленою ІХС, в умовах комплексної терапії з використанням мельдонію.

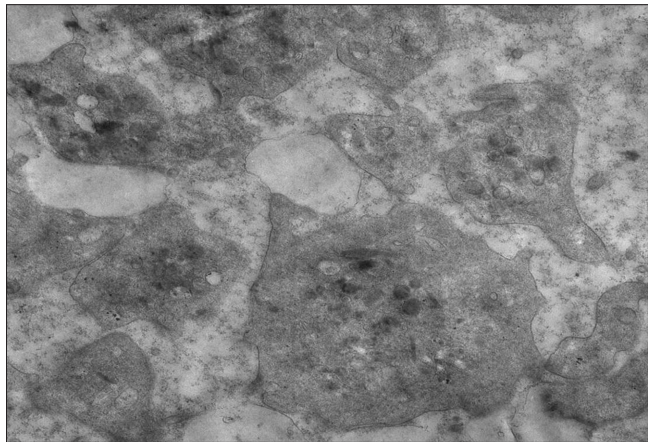


Рис. 1 . Внутрисудистая активация тромбоцитов методом трансмиссионной электронной микроскопии у пациента с ХСН, ФК III, обусловленной ИБС:

Неактивированные тромбоциты – 31%
Агрегированные тромбоциты – 24%,
Дегранулированные тромбоциты – 16%,
Активированные тромбоциты – 69%

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 26 хворих (19 чоловіків, 7 жінок) віком від 51 до 75 років (середній вік $M \pm m$ – $67,5 \pm 1,8$ року) із ХСН II-III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА), зумовленою ІХС, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ >45%).

У 25 (96,2%) пацієнтів діагностовано артеріальну гіпертензію, у тому числі у 15 хворих (60,0%) – II стадії, у 10 (40,0%) – III стадії; 8 пацієнтів (30,8%) мали в анамнезі (більше ніж півроку) інфаркт міокарда, 2 (7,7%) – порушення мозкового кровообігу. При обчисленні індексу маси тіла (ІМТ) у хворих на ХСН в 11 обстежених (42,3%) виявлено ожиріння I-II ступеня, у 7 (26,9%) – підвищений I у 8 (30,8%) – нормальний ІМТ.

Згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р., рекомендаціями Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів здійснювали діагностику ХСН. ХСН визначали за наявності об'єктивних і суб'єктивних ознак, притаманних цьому клінічному синдрому, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження та використовували лабораторно-інструментальні методи (клінічне дослідження крові, сечі; тест із 6-хвилинною ходьбою, реєстрація електрокардіограми, рентгенографія органів грудної порожнини, доплер-ехокардіографія для оцінки стану кардіогемодинаміки). Найчастіше хворі на ХСН скаржилися на загальну слабкість – 20 (77%) пацієнтів, задишку – 15 (57,7%), набряки кінцівок – 15 (57,7%), біль у ділянці серця – 11 (42,3%).

Критеріями включення слугували наявність ХСН II-III ФК, зумовлена ІХС, ФВ >45%, прийом аспірину в дозі 75-100 мг/добу тривалістю понад один місяць, інформована згода пацієнта.

Критеріями виключення були гостра СН, інфаркт міокарда й порушення мозкового кровообігу в анамнезі до 6 міс, гострі порушення ритму, які спричиняють порушення гемодинаміки, усі форми фібриляції передсердь, ФВ <45%, ХСН IV ФК, прийом низькомолекулярного гепарину, подвійна антитромбocитарна терапія, метаболічна терапія протягом 3 міс до початку дослідження, ожиріння IV ступеня, гіпотиреоз, хронічна ниркова недостатність, захворювання крові.

Усі пацієнти отримували аспірин – 26 (100%), 17 (65,4%) – β -адреноблокатори, 20 (77,0%) – статини, 25 (96,2%) – інгібітори АПФ, 11 (42,3%) – нітрати, 4 (15,4%) – антагоністи кальцію відповідно до стандартів лікування хворих на ХСН (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.).

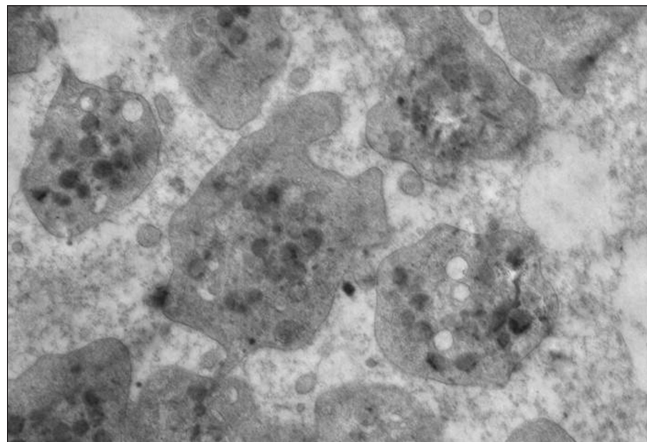


Рис. 2 . Внутрисудистая активация тромбоцитов методом трансмиссионной электронной микроскопии у пациента с ХСН, ФК III, обусловленной ИБС после курса лечения Вазопро:

Неактивированные тромбоциты – 39%
Агрегированные тромбоциты – 17%,
Дегранулированные тромбоциты – 12%,
Активированные тромбоциты – 61%



О.В. Курята

Групу контролю становили 6 пацієнтів віком від 46 до 61 року (середній вік $50,8 \pm 2,2$ року) з ІХС без клінічних та об'єктивних даних щодо наявності ХСН, співставних за віком, ІМТ, тривалістю захворювання, ФК, частотою серцевих скорочень (ЧСС), рівнем тромбоцитів ($p > 0,05$ при всіх порівняннях) і використанням лікарських засобів.

Усіх обстежених пацієнтів із ХСН розподілили на дві групи залежно від лікування. Першу групу становили 14 хворих на ХСН, які додатково до стандартної терапії отримували мельдоній (препарат Вазопро[®], компанія «Фармак», Україна) в дозі 1,0 г, який вводили внутрішньовенно 1 раз на добу за умови відсутності протипоказань. До другої групи увійшли 12 пацієнтів, які отримували стандартну терапію. У вихідному стані хворі першої і другої груп були співставними за віком, ІМТ, ЧСС, рівнем тромбоцитів ($p > 0,05$ при всіх порівняннях). Тривалість спостереження становила понад 14 днів. Вибір терміну спостереження був зумовлений тим, що за цей період можливо оцінити початок досягнення клінічної ефективності терапії, який дорівнює середньому періоду стаціонарного лікування.

У всіх пацієнтів визначали функціональний стан ендотелію судин за допомогою еходоплера шляхом вимірювання ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) за результатами проби з реактивною гіперемією за методикою, описаною D. Celermajer. Нормою вважали приріст діаметра артерії на 10% і більше. Менше значення дилатації, вазоконстрикцію або відсутність динаміки показників ЕЗВД розцінювали як патологічну реакцію.

Для клінічної оцінки функції нирок визначали рівень креатиніну в сироватці крові за допомогою колориметричних методів та обчислювали ШКФ за формулою Cockcroft-Gault (1976) або MDRD (за наявності ожиріння). Визначення ШКФ за формулою Cockcroft-Gault проводили згідно з рекомендаціями Американської національної федерації нирок. Визначення МАУ виконували імунотурбодиметричним методом. Рівень альбумінурії оцінювали в першій порції ранкової сечі.

На початку спостереження з метою вивчення особливостей кардіогемодинаміки у хворих на ХСН було проведено ехокардіографічне дослідження. Достовірних відмінностей між групами не виявлено.

Для оцінки морфологічного стану тромбоцитів проводили електронну мікроскопію 12 пацієнтам (7 хворим першої групи, 5 – другої). Для цього в однакових умовах набирали 5 мл венозної крові й центрифугували в гепаринізованій пробірці в режимі 900 об/хв протягом 15 хв при температурі $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Фракцію, збагачену тромбоцитами плазми, переносили у префіксаційний розчин (співвідношення 1:5), який містив 0,1% розчин глутарового альдегіду у 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) при кімнатній температурі. Через 30 хв суспензію центрифугували при 3000 об/хв упродовж 10 хв.

Осад із тромбоцитами використовували для приготування суспензії для подальшого дослідження згідно з рекомендаціями C.L. Sawatzke, C. Solomons (1980). Зразки протягом 2 год фіксували при $+2^\circ\text{C}$ у 3% розчині глутарового

альдегіду, виготовленому на 0,2 М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал звільняли від глутарового альдегіду за допомогою 0,2 М цукрози й переносили для постфіксації в 1% забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію на 1 год. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдит. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамикротомі. Зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату при +37°C упродовж 15-20 хв з наступною імпрегнацією цитратом свинцю за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хв. Дослідження виконували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80 000. У цілому електронне мікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою (Миронов А.А. і соавт., 1994). Кількісну оцінку ультраструктурних змін здійснювали шляхом підрахунку відносного вмісту неактивних, агрегованих, дегранульованих і активних тромбоцитів, а також щільності упаковки альфа-гранул.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. Ураховуючи малий обсяг вибірок, застосовували методи непараметричної статистики — при описанні кількісних ознак дані були представлені у вигляді медіани (Me) і меж інтерквартильного відрізка (25%; 75%), якісних — у відсотках. Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test), двобічний точний критерій Фішера (Fisher exact), у залежних групах — критерій Вілкоксона (Wilcoxon test).

Результати та обговорення

У вихідному стані ХСН І ФК за НУНА не відмічено у жодного з хворих, ІІ ФК виявлено у 42,9% пацієнтів першої групи і в 41,7% обстежених другої групи, ІІІ ФК за НУНА — у 57,1 і 58,3% хворих відповідно.

Наприкінці дослідження зареєстровано достовірну позитивну динаміку ФК в обох групах, але більш виражену в першій групі (рис. 3). Імовірно, отримані результати

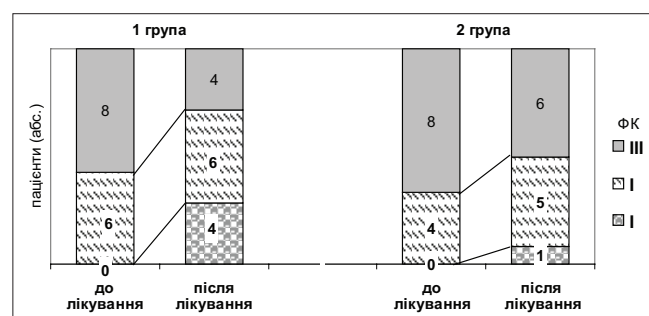


Рис. 3. Динаміка ФК ХСН у групах дослідження

вимагають більш тривалого спостереження, а з іншого боку, підтверджують додаткову клінічну ефективність мельдонію.

Позитивна динаміка ФК асоціювалася з покращенням самопочуття пацієнтів. Так, у першій групі на тлі лікування мельдонієм частота скарг на загальну слабкість зменшилася на 42,9%, задишку — на 57,1%, набряки нижніх кінцівок — на 57,1%, біль у ділянці серця — на 21,4%; у другій групі — на 25,0; 33,3; 50,0; 16,7% відповідно.

Під час проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою було виявлено достовірне підвищення обсягу виконаного навантаження в групі терапії з мельдонієм. Дистанція в першій групі під час проби з 6-хвилинною ходьбою збільшилася на 12,6% ($p=0,001$), відповідно в другій групі — на 2,6% ($p=0,002$) (рис. 4).

В обох групах спостерігалася позитивна динаміка впливу терапії на рівень систолічного, діастолічного артеріального тиску й ЧСС.

Під час вивчення функціонального стану ендотелію судин у вихідному стані порушення ЕЗВД реєстрували в більшості пацієнтів із ХСН — у 22 (84,6%) хворих. При цьому в одного (3,8%) пацієнта зафіксовано парадоксальну вазоконстрикцію (ЕЗВД<0). ЕД за показником ЕЗВД виявлено

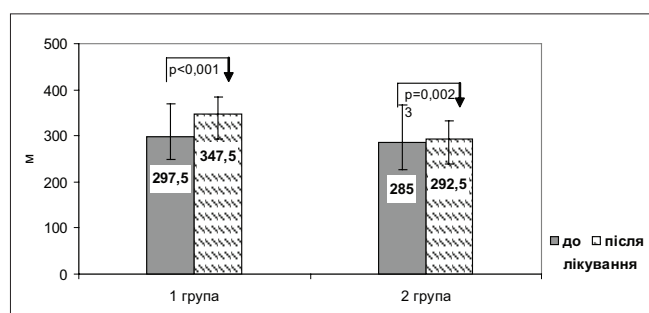


Рис. 4. Толерантність до фізичного навантаження (6-хвилинний тест) до і після лікування: вказано середній показник Me (25%; 75%)

у 12 (85,7%) хворих першої групи і в 10 (83,3%) — другої групи. У динаміці спостереження парадоксальна вазоконстрикція під впливом лікування з додаванням до схеми терапії мельдонію була ліквідована. Загалом у першій групі на тлі застосування мельдонію ендотеліальна функція покращилася на 6,3%, у другій групі — на 4,4% ($p=0,001$ і 0,015 відповідно за критерієм Вілкоксона). Виявлено більш позитивну динаміку покращення ЕД в першій групі, ніж у другій, але отримання достовірної різниці між групами за показником ЕД, можливо, потребує більш тривалого терміну спостереження.

З метою оцінки функціонального стану нирок у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ нами було визначено рівень креатиніну, МАУ, добової протеїнурії, сечовини й обчислено ШКФ.

Серед обстежених хворих тільки у трьох виявлено підвищений рівень добової протеїнурії, тому в подальшому аналізували рівень МАУ.

Відповідно до сучасних стандартів діагностики серцево-судинних захворювань МАУ розглядається як незалежний фактор погіршення прогнозу у пацієнтів і підвищення ризику кардіоваскулярних ускладнень. В останні роки ведеться дискусія з приводу того, що виявлення МАУ у хворих із серцево-судинною патологією може бути проявом як ушкодження нирок, так і порушення ендотеліальної функції, з якої починається кардіологічний континуум.

У 9 (34,6%) пацієнтів на початку дослідження було виявлено МАУ. На тлі лікування з додаванням мельдонію рівень МАУ знизився на 15,4% ($p=0,002$), а у групі без його застосування — на 3,1% ($p=0,594$).

Під час обчислення ШКФ встановлено, що 10 (38,5%) хворих на ХСН мають початкові зміни функціонального стану нирок: ШКФ <90 мл/хв/ 1,73 м² виявлено у 5 (35,7%) пацієнтів першої групи і у 5 (41,7%) обстежених — другої. Через 2 тижні в першій групі з додаванням мельдонію зафіксовано достовірне підвищення рівня ШКФ ($p=0,001$), у другій групі достовірних змін ШКФ не відбулося ($p=0,441$).

За результатами електронної мікроскопії встановлено, що у хворих на ХСН спостерігається активація тромбоцитів, що підтверджує високу прокоагуляційну активність при ХСН порівняно з групою ІХС без ХСН. Кількість активних, агрегованих і дегранульованих тромбоцитів була достовірною вищою у пацієнтів з ХСН, ніж у групі контролю ($p<0,01$), а кількість неактивних тромбоцитів, навпаки, нижчою ($p<0,05$).

За даними електронної мікроскопії, на тлі комплексної терапії з використанням мельдонію спостерігалася зменшення агрегаційної активності тромбоцитів — виявлено достовірне збільшення кількості неактивних і зменшення активних та агрегованих тромбоцитів. Слід урахувати, що виявлений додатковий вплив мельдонію на тромбоцитарну активність зафіксовано за умови застосування ацетилсаліцилової кислоти хворими на ІХС.

У групі, у якій пацієнти отримували лише стандартну терапію, спостерігалася позитивна динаміка лише стосовно активних та агрегованих форм. Зокрема, динаміка середнього показника (Me) агрегованих форм становила 31,6% у першій групі проти 15,8% у другій ($p=0,086$ між групами за критерієм Манна-Уїтні).

Можливо, для більш детального аналізу необхідне збільшення вибірки та терміну спостереження, але й отримані дані свідчать про тенденцію до виразнішої

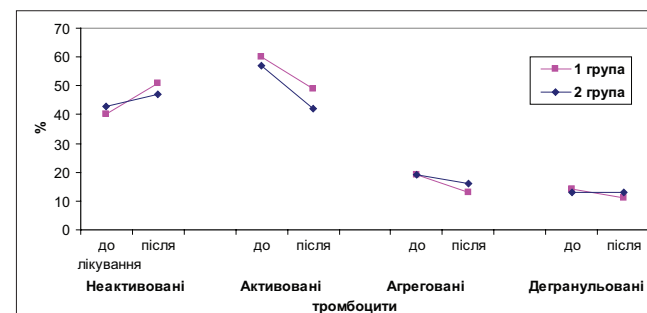


Рис. 5. Динаміка середніх значень Me (25%; 75%) тромбоцитів різних функціональних груп у хворих із ХСН при різних варіантах лікування

позитивної динаміки з боку морфофункціонального стану тромбоцитів на тлі використання мельдонію (рис. 5).

Рівні АЛТ, АСТ й білірубіну не зазнали значних змін наприкінці активного спостереження порівняно з вихідним станом в обох групах. У групі із застосуванням мельдонію хворі відзначали добру переносимість і безпечність препарату.

Висновки

1. При ХСН, зумовленій ІХС, зі збереженою ФВ у 84,6% пацієнтів виявлено ЕД, у 38,5% — початкові зміни функціонального стану нирок. ХСН викликає більш виражену проагрегантну активність функціонального стану тромбоцитів порівняно з ІХС без ХСН, що свідчить про підвищений ризик тромбоутворення у цієї категорії хворих.

2. На тлі використання мельдонію в дозі 1,0 г/добу за обраний термін у комплексній терапії хворих на ХСН зі збереженою ФВ продемонстровано достовірний позитивний вплив на МАУ, а оцінка ендотеліальної функції вимагає подальшого відтермінованого дослідження (понад 14 днів). Мельдоній сприяв поліпшенню морфофункціонального стану тромбоцитів, що зареєстровано за умови застосування профілактичних доз ацетилсаліцилової кислоти.

3. Мельдоній (Вазопро®) в дозі 1,0 г є безпечним при використанні у хворих на ХСН: він не викликає суттєвих побічних ефектів, що потребували б змін добової дози або припинення лікування.

3v

Вазопро®

Meldonium

- Зменшує 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 кровопостачання мозку (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу), геморагія і кровоизливи у сплукі різної етіології, тромбоз центральних вені стілки та і гілок, ретинопатії різної етіології (діабетична, гіпертонічна); знижена правоздатність, фізичне переважання; абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі (у комбінації з специфічною терапією алкоголізму). **Побічні реакції.** З боку серцево-судинної системи: рідко — тахікардія, аритмія, зміни артеріального тиску; з боку системи кровотворення: ознобидність. З боку центральної нервової системи: рідко — головний біль, запаморочення, психомоторні порушення, парестезії, тремор, збудження. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко — діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсичні явища, металевий присмак у роті, сухість у роті або гіперсалівація. Алергічні реакції: рідко — почервоніння та свербіж шкіри, кропив'янка, 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 γ-бутиробетаніну — речовини, яка є попередником карнітину. Препарат, призначений для лікування дисгормональних кардіоміопатій, знижує біомієлін карнітину та транспорт довголанцюгових

жирних кислот крізь мембрани клітин, перешкоджає накопиченню у клітинних активних форм неокислених 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 гіпоксії, що відбувається без додаткового споживання кисню. У результаті Вазопро проявляє судинорозширювальні властивості, підвищує працездатність, зменшує симптоми психічного і фізичного перенапруження, має виражену кардіопротекторну дію, поліпшує скорочувальну здатність міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження, підвищує фізичну працездатність хворих і зменшує частоту нападів стенокардії. При гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу Вазопро поліпшує циркуляцію крові в осередку ішемії, впливаючи на перерозподіл мозкового кровотоку на користь шемозонної 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 дистрофічно змінені судинні стінки і на клітинний м'ягкий. 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.

1. Сусліна З.А., Максимов М.Ю., Федорова Т.Н. "Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Мельдония" // "Вестн." 2007. No. 4. стр.44-48

2. Калениш Л.Я. "Мельдония" — механизм действия и перспективы его применения" // Рига, 2001

3. Ермакович Л.Л. "Мельдоний в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией" // "Здоров'я України", март/Ді/2012/cardio/3

4. Інструкція для медичного застосування препарату Вазопро

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

Фармак