

Опыт использования мельдония (Вазопро®) в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемической болезнью сердца)

Клинические проявления атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АПАНК) наблюдаются у 2-3% населения европейских стран, причем распространенность этой патологии в мужской популяции выше (мужчины заболевают в 1,5-2 раза чаще, чем женщины) и увеличивается с возрастом. В отсутствие своевременно начатого лечения каждый второй пациент с этим заболеванием умирает в течение 10 лет с момента появления первых симптомов.

При прогрессировании АПАНК и отсутствии адекватной терапии может развиться критическая ишемия нижних конечностей (КИНК). Под КИНК понимают появление острой или хронической ишемической боли в ноге в состоянии покоя либо развитие гангрены, которая возникла вследствие окклюзионного атеросклеротического процесса. Доля пациентов с КИНК среди всех больных с АПАНК составляет 5-10%. Наличие АПАНК у пациента указывает на высокую вероятность атеросклеротического поражения артерий других сосудистых бассейнов (коронарного и церебрального).

У пациентов с АПАНК прогноз в значительной мере определяется повышенным риском кардио- и цереброваскулярных событий в результате одновременного поражения коронарных и сонных артерий, причем развиваются эти события гораздо чаще, чем КИНК при АПАНК. У пациентов с АПАНК патология коронарных и церебральных артерий выявляется в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции. У больных с АПАНК существует высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза. По сравнению с общей популяцией у лиц с АПАНК риск ИМ повышен в несколько раз, а риск смерти от коронарной патологии — в 3-6 раз. В исследовании ARIC у мужчин с АПАНК частота ОНМК была в 4-5 раз выше, чем в популяции, хотя у женщин взаимосвязь была не столь значима. По данным Эдинбургского исследования, тяжесть АПАНК коррелировала с частотой

транзиторных ишемических атак и ОНМК. Как показано в ряде эпидемиологических исследований, ежегодная смертность от ОНМК у больных с АПАНК составляет 4-6%, причем летальность возрастает при более тяжелом поражении периферических артерий. Следовательно, у пациентов с АПАНК и атеросклеротическим поражением коронарных и/или цереброваскулярных артерий (мультифокальным атеросклерозом) риск развития сердечно-сосудистых осложнений очень высок.

Несмотря на существующие рекомендации по лечению больных с АПАНК и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), продолжается поиск лекарственных средств, способствующих повышению эффективности терапии этой категории пациентов. Одним из таких препаратов является мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат). Мельдоний (Вазопро®) — мощный обратимый ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию γ -бутиробетаина в карнитин. Мельдоний снижает карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани, уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса. Кроме того, мельдоний повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов. Спектр антиоксидантных эффектов мельдония включает активацию естественной антиоксидантной системы организма (таких ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза), ингибирование

свободнорадикального окисления липидов за счет снижения карнитинзависимого окисления жирных кислот и стимулирование образования оксида азота путем повышения концентрации γ -бутиробетаина и NO-зависимого связывания свободных радикалов. Вазопро® действует и как блокатор, и как ловушка свободных радикалов, что обеспечивает максимальную полноту реализации его антиоксидантного действия.

Наряду с активацией митохондриального окисления глюкозы мельдоний подавляет синтез карнитина и способствует накоплению γ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Установлено, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение β -окисления, так как γ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином.

давления (АД), а также увеличению количества лиц, достигших целевых уровней АД. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения (исследования МИЛСС I, МИЛСС II) препарат в сочетании со стандартным лечением приводил к уменьшению числа приступов стенокардии, повышал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни. У пациентов с хронической ИБС мельдоний приводил к увеличению фракции выброса левого желудочка, уменьшению давления в легочной артерии, нормализации ритма сердца.

Однако, несмотря на большой объем клинических исследований, не до конца выяснен вопрос относительно эффективности и безопасности мельдония в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Таблица. Динамика количества эпизодов ишемии миокарда и их длительности, частоты потребности в нитратах на фоне приема Вазопро® и без него

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	через 6 нед	до лечения	через 6 нед
Количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	7,1±0,8	2,5±0,3 ¹	7,0±0,8	4,1±0,4 ^{2,3}
Средняя продолжительность эпизода ишемии миокарда, мин	7,4±0,9	3,4±0,4 ¹	7,5±1,0	5,0±0,5 ^{2,3}
Потребность в короткодействующих нитратах, таблеток в сутки	3,6±0,4	1,0±0,2 ¹	3,5±0,5	1,8±0,3 ^{2,3}

Примечания: ¹ статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между исходными данными и данными через 6 нед наблюдения у пациентов основной группы; ² статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между исходными данными и данными через 6 нед наблюдения у пациентов контрольной группы; ³ статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между данными через 6 нед наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

Повышение концентрации γ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, снижает выраженность окислительного стресса и окисление липидов, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции.

По данным исследований, включавших больных с артериальной гипертензией (АГ), применение мельдония в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня артериального

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность мельдония (Вазопро®) в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (АПАНК и хронической ИБС).

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов (44 мужского и 16 женского пола, средний возраст — 61,4±7,5 года) с АПАНК (IIБ стадия по классификации Покровского — появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 200 м) и хронической ИБС (стабильная стенокардия

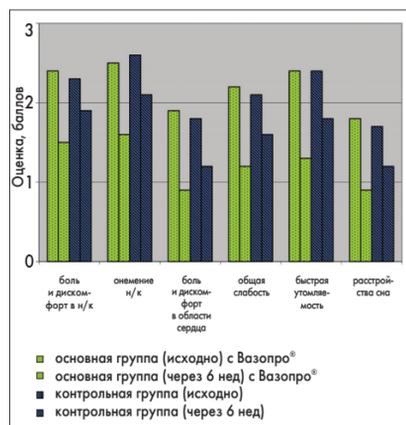


Рис. 1. Изменения клинической симптоматики у пациентов на фоне лечения

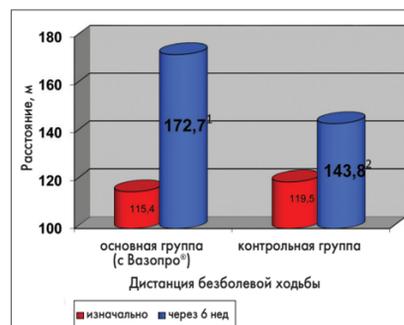


Рис. 2. Изменение дистанции безболевого ходьбы

Примечания: ¹ статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между показателем дистанции безболевого ходьбы до начала терапии и через 6 нед наблюдения у пациентов основной группы; ² статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между показателем дистанции безболевого ходьбы через 6 нед наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

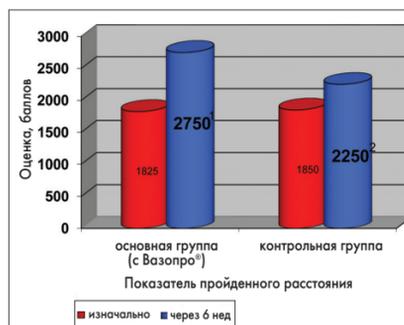


Рис. 3. Оценка качества ходьбы: динамика показателя пройденного расстояния

Примечания: ¹ статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между показателем пройденного расстояния до начала терапии и через 6 нед наблюдения у пациентов основной группы; ² статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между показателем пройденного расстояния через 6 нед наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

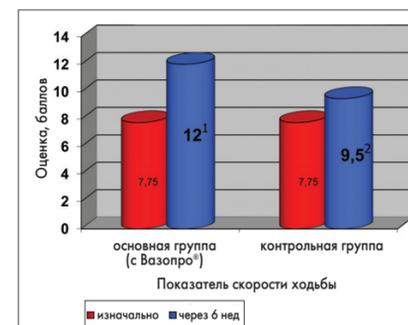


Рис. 4. Оценка качества ходьбы: динамика показателя скорости ходьбы

Примечания: ¹ статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между показателем скорости ходьбы до начала терапии и через 6 нед наблюдения у пациентов основной группы; ² статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между показателем скорости ходьбы через 6 нед наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

напряження II-III функціонального класу). Из них у 42 пацієнтів мела место есенціальна АГ 1-3 степені.

В дослідження не включалися больні, перенесені в предьдущі 2 мес ОНМК или острый коронарний синдром, а также пацієнти с гемодинамічеськи значимими пороками серця, застоной серцевої недостаточності, декомпенсованим сахарним діабетом, хронічеськими неспецифічеськими захворюваннями легких, дыхательной недостаточностью, хронічеськой почечной недостаточностью, хронічеськими захворюваннями печені.

Пацієнтам проводили анкетирование (с использованием опросника для пацієнтів, страждующих АПАНК), стандартное общеклиническое обследование, електрокардіографію, суточное моніторирование електрокардіограммы, а также определяли дистанцію безболевої ходьбы.

Тридцати больним контрольной группы было рекомендовано базисное лечение – комбинированная антиагрегантная терапия: аспирин 75 мг/сут + клопидогрель (Тромбонет®, «Фармак») 75 мг/сут, а также β-адреноблокатор бисопролол (Бисопрол, «Фармак») в дозе 5-10 мг/сут в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента рамиприл (Рамизес) в дозе 5-10 мг/сут в зависимости от исходных цифр АД и статинов аторвастатин (Аторвакор®) 40 мг/сут. Тридцати пацієнтам основной группы на фоне базисной терапии был назначен мельдоний (Вазопро®) по следующей схеме: первые 2 нед – по 1 г внутривенно капельно, последующие 4 нед – по 1 г внутрь. Длительность периода наблюдения составила 6 нед.

Оценку эффективности лечения проводили на основании увеличения дистанции безболевої ходьбы, уменьшения количества и длительности приступов стенокардии, потребности в короткодействующих нитратах, а также субъективных жалоб больногo (на боль и дискомфорт в нижних конечностях во время ходьбы, онемение нижних конечностей, боль и дискомфорт в области сердца, общую слабость, быструю утомляемость, расстройства сна). Степень выраженности жалоб определяли согласно шкале, где 0 – отсутствие жалоб, 1 – незначительная выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность симптома.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» – побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» – возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» – возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

Результаты и обсуждение

На фоне рекомендованной терапии отмечались улучшение самочувствия пацієнтів, уменьшение интенсивности боли и дискомфорта в нижних конечностях во время ходьбы, ощущение онемения нижних конечностей, боли и дискомфорта в области сердца; повышение работоспособности, нормализация сна, причем у пацієнтів основной группы (с использованием препарата Вазопро®) положительная динамика была более выраженной (рис. 1).

Через 6 нед терапии у больногo основной группы выявлены достоверное увеличение дистанции безболевої ходьбы и улучшение качества ходьбы (рис. 2-4),

которое оценивалось с помощью анкетирования с использованием опросника для пацієнтів с АПАНК (увеличение показателей пройденного расстояния и скорости ходьбы).

В конце периода наблюдения у пацієнтов основной группы (на фоне приема Вазопро®) в сравнении с участниками контрольной группы зарегистрировано существенное уменьшение количества и продолжительности приступов стенокардии, снижение потребности в короткодействующих нитратах (табл.).

Переносимость назначенной терапии расценивалась как отличная у 93,33% больногo основной группы и у 96,67% больногo контрольной группы (побочные

эффекты в течение периода наблюдения не возникали), как хорошая у 6,67% пацієнтов основной группы и 3,33% пацієнтов контрольной группы (на начальных этапах лечения отмечался незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что не привело к отмене рекомендованного курса).

Выводы

1. Использование препарата Вазопро® в дозе 1000 мг/сут в комплексном медикаментозном лечении пацієнтов с мультифокальным атеросклерозом (АПАНК и хронической ИБС) приводит к улучшению качества жизни больногo, увеличению дистанции безболевої ходьбы.

2. Препарат Вазопро® в составе комплексной медикаментозной терапии больногo с мультифокальным атеросклерозом способствует повышению эффективности проводимой антиангинальной терапии, что проявляется в виде уменьшения количества и длительности ангинозных атак, потребности в короткодействующих нитратах.

3. Применение препарата Вазопро® в комплексном медикаментозном лечении пацієнтов с мультифокальным атеросклерозом хорошо переносится больными и не сопровождается побочными явлениями, требующими отмены лечения.

Список литературы находится в редакции.

Вазопро®

Meldonium

○ Зменшує частоту нападів стенокардії^{1,2,3}

○ Захищає клітини в умовах гіпоксії^{1,2,3}

○ Збільшує толерантність до фізичних навантажень^{1,2,3}

○ Зменшує потребу в нітратах^{1,2,3}



60 капсул 500 мг



5 мл
розчин для ін'єкцій 100 мг/мл
стерильно внутрішньовенно парабульбарно
10 ампул

○ Збільшує працездатність^{1,2,4}

○ Покращує життя пацієнтів, що перенесли інсульт^{1,2,4}

○ Покращує когнітивні функції^{1,2,4}

КУРС ЛІКУВАННЯ:
5(10)мл 10-14 днів

Показання. У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність) і дисторціональної кардіоміопатії; гострі та хронічні порушення кровопостачання мозку (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу); гемофтальм і крововилив у сітківку різної етіології, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії різної етіології (діабетична, гіпертонічна); знижена працездатність, фізичне перевантаження; 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: еозинфілія. 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 бутіробетану – речовини, яка є попередником карнітину. Препарат, пригнічуючи активність бутіробетангідроксилази, знижує біосинтез карнітину та транспорт довголанцюгових жирних

кислот крізь мембрани клітин, перешкоджає накопиченню у клітинах активованих 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 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 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 дистрофічно змінені судинні 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.

1. Сусліна З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. «Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Милдроната» // «Врач», 2007, No. 4 стр.44-48.
2. Калвиш І.Я. «Милдронат – механизм действия и перспективы его применения» // Рига, 2001.
3. Эрмакович І.І. «Мельдоний в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией» // «Здоров'я України», март/Д/2012/cardio/3.
4. Дубенко О.Е. д.м.н. проф. «Кардиальная дисфункция при остром мозговом инсульте» // «Здоровье Украины», 2007 № 21/1 – С. 79.
5. Інструкція для медичного застосування препарату Вазопро.

Р.П. МОЗ України №UA/1105/01/01 діє до 11.05.2016.
Р.П. МОЗ України № UA/11505/02/01, UA/11505/02/02 діє до 24.05.18

Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63; тел. (044) 239 19 44. www.farmak.ua

