

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

# Место мельдония в коррекции эндотелиальной дисфункции

**В Украине смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – одна из самых высоких в мире, и ее уровень составляет 937 случаев на 100 тыс. населения. Примечательно то, что в нашей стране 40% всех случаев смерти приходится на людей трудоспособного возраста (25-64 года). Таким образом, среднестатистический мужчина, а скоро и среднестатистическая женщина не смогут дожить до пенсионного возраста.**

Только 43,9% пациентов, получающих антигипертензивные лекарственные средства, достигают целевых уровней артериального давления (АД). Назначение все большего количества препаратов повышает стоимость лечения, однако терапия при этом остается недостаточной для адекватного контроля артериальной гипертензии (АГ).

Доказано, что значительная роль в генезе АГ отводится дисфункции эндотелия. В нормальных условиях секретируемые эндотелием вазоконстрикторы (эндотелин, тромбоксан, ангиотензин) и вазодилаторы (оксид азота и простациклин) находятся в равновесии. Однако у больных АГ, особенно при висцеральном ожирении и инсулинорезистентности, наблюдается снижение продукции оксида азота и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации. Это может быть связано со снижением чувствительности эндотелия к инсулину, а возможно, и подавляющим влиянием незатерифицированных жирных кислот. Для достижения желаемого антигипертензивного эффекта требуются патогенетически обоснованные подходы, в том числе устраняющие эндотелиальную дисфункцию, которая в конечном итоге обуславливает прогрессирование АГ и развитие атеросклероза.

Целью исследования было изучить клиническую эффективность мельдония дигидрата – препарата Вазопро® производства фармацевтической компании «Фармак» (Украина) в лечении больных АГ с метаболическим синдромом (МС).

## Материалы и методы

Обследовано 48 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст 42,3±2,4 года), страдающих гипертонической болезнью II стадии, среди них 26 мужчин и 22 женщины. Продолжительность заболевания составляла от 1 года до 14 лет (в среднем 8,2±1,6 года). Все включенные в исследование пациенты имели признаки МС, наличие которого устанавливали по известным диагностическим критериям Международной диабетической федерации

(2005). Среди обследованных 12 (25,0%) больных страдали сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации углеводного обмена, у 10 (20,8%) выявлены нарушения толерантности к углеводам, у 26 (54,3%) среди признаков МС отсутствовала гликемия, превышающая 5,6 ммоль/л. Обследование и амбулаторный курс лечения пациенты проходили в ООО «Медицинский центр здоровья» (г. Харьков).

Комплекс обследования включал антропометрические измерения с определением роста, массы тела, окружности талии, измерение уровня 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 гемоанализаторе с количественным определением тромбоцитов. Кроме того, анализировали агрегационные свойства тромбоцитов в динамике проводимой терапии с использованием лазерного агрегометра SOLARAP 2110 (Беларусь) и индуктора агрегации аденозин-5'-дифосфата (АДФ) динатриевой соли 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 лечения и через 14 дней проводимой терапии включало оценку клинического состояния пациентов, физикальное исследование, электрокардиографию (ЭКГ) покоя. Стандартную ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа.

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

Все пациенты, включенные в исследование, были распределены в две группы:

основную и контрольную. Основную группу составили 28 (58,3%) больных, которым дополнительно к базовой терапии АГ (бета-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики) назначали Вазопро® 1000 мг внутривенно (на 10,0 мл физиологического раствора медленно). В контрольную группу вошли 20 (41,7%) пациентов, которые получали только вышеперечисленные группы препаратов базовой терапии. Учитывая, что обследуемые относились к группе высокого риска кардиоваскулярных осложнений, им назначали не менее двух антигипертензивных средств в рациональных комбинациях.

Длительность наблюдения в обеих группах составляла 14 дней. Все пациенты вели дневники, в которых отмечали показатели уровня АД, регистрируемые утром и вечером (в 8 и 20 ч) в состоянии покоя в домашних условиях. Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с помощью прикладной программы. Результаты исследования приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Достоверность отличий оценивали по критерию t-Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии достаточно эффективно снижалось АД как в основной, так и в контрольной группе. В основной группе систолическое АД уменьшилось со  $172 \pm 8,4$  мм рт. ст. до лечения до  $142 \pm 5,6$  мм рт. ст. после курса терапии,  $p < 0,01$ ; диастолическое – с  $98,3 \pm 4,4$  мм рт. ст. до лечения до  $81,5 \pm 3,1$  мм рт. ст. после терапии,  $p < 0,01$ . В контрольной группе за период наблюдения также отмечалось достоверное снижение уровня АД: систолического – со  $179 \pm 8,3$  мм рт. ст. до лечения до  $153 \pm 7,1$  мм рт. ст. после терапии,  $p < 0,05$ ; диастолического – с  $89,4 \pm 5,3$  мм рт. ст. до лечения до  $72,1 \pm 3,2$  мм рт. ст. после курса терапии,  $p < 0,05$ .

Достоверные отличия частоты сердечных сокращений до и после лечения соответственно в основной и контрольной группах не зарегистрированы, что свидетельствует об отсутствии рефлекторной тахикардии в ответ на вазодилатацию, обусловленную стимуляцией синтеза оксида азота под влиянием мельдония. Также ни в одной из групп не отмечены существенные отличия показателей липидного спектра и глюкозы крови, а также количества тромбоцитов в динамике лечения.

Побочные эффекты (жар, головная боль, общая слабость) на фоне применения Вазопро® наблюдались у 2 больных, были слабо выражены и не требовали отмены препарата.

В связи с вышеприведенными данными представляет интерес динамика агрегационных свойств тромбоцитов под влиянием проводимой терапии (табл.). Как известно, тромбоцитарный фактор в свертывании венозной крови играет важную роль у пациентов с АГ. Активация тромбоцитарного гемостаза у этих больных может служить причиной развития таких событий, как инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть, даже при условии хорошо откорректированного уровня АД.

Исходно в обеих группах отмечалось повышение функциональных свойств тромбоцитов в виде увеличения степени, скорости, индекса агрегации, уменьшения

времени агрегации. Позитивная динамика АД под влиянием терапии с применением Вазопро® в основной группе отразилась и на показателях агрегационной активности тромбоцитов, которые могут служить объективным критерием степени выраженности эндотелиальной дисфункции. Можно предположить, что мельдоний за счет повышения продукции оксида азота, обладающего активными вазодилатирующими свойствами, способен потенцировать эффекты применяемых антигипертензивных средств. При этом очень важно, что мельдонию присуща максимальная физиологичность действия, то есть физиологические концентрации NO не оказывают практически никакого влияния на нормотонические сосуды, с чем связывают отсутствие эффекта обкрадывания. Полученные данные свидетельствуют о снижении агрегационной активности тромбоцитов, а соответственно, и риска развития тромботических осложнений даже на фоне непродолжительной терапии с применением Вазопро®, что, безусловно, важно для больных с высоким риском кардиоваскулярных событий, к числу которых относятся пациенты с АГ и МС. Видимо, для этих больных большое значение имеет дальнейший длительный прием препарата мельдония в эффективных дозах в составе комбинированной антигипертензивной терапии, поскольку обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки. Вместе с тем адекватная антигипертензивная терапия с использованием средств, корригирующих метаболизм, играет важную роль в нивелировании эффектов МС.

Таким образом, существуют вполне реальные патогенетические механизмы усиления антигипертензивных эффектов терапии с применением мельдония отечественного производства – препарата Вазопро®, который целесообразно назначать уже на ранних стадиях АГ, до развития клинических проявлений атеросклероза, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Рациональное использование доступных лекарственных средств украинского производителя, несомненно, позволит существенно улучшить результаты лечения кардиологических больных, прежде всего пациентов трудоспособного возраста с высоким риском развития тромботических осложнений.

## Выводы

1. Препарат Вазопро® в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии с антигипертензивными препаратами оказывает достаточно выраженный эффект, обеспечивая стабилизацию АД в короткие сроки, без развития существенных побочных эффектов и дополнительных материальных затрат.

2. Вазопро® способствует повышению эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

3. Вазопро® способствует нормализации функциональных свойств тромбоцитов – объективных критериев эндотелиальной дисфункции, определяемых по данным агрегометрии в динамике антигипертензивной терапии, что свидетельствует о комплексной коррекции тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных АГ при МС.

4. Вазопро® имеет хороший профиль переносимости, позволяющий избежать уменьшения эффективной дозы и отмены препарата, а при необходимости – продолжать метаболическую терапию мельдонием в сочетании с антигипертензивными средствами.

3

Таблица. Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных АГ с МС основной и контрольной групп в динамике лечения

Показатель агрегации	Группы больных			
	Основная (n=28)		Контрольная (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>АДФ 0,625 мкм/л</b>				
Степень, %	38,4±2,9	24,5±2,3***	41,3±4,5	39,7±3,2 <sup>~</sup>
Время, мин	0,94±0,32	1,62±0,82 <sup>~</sup>	0,86±0,22	1,23±0,45 <sup>~</sup>
Скорость, %/мин	25,3±1,9	18,2±1,2**	24,9±1,6	19,3±1,1*
<b>АДФ 1,25 мкм/л</b>				
Степень, %	50,4±3,5	41,2±1,9*	48,4±4,0	40,3±3,8 <sup>~</sup>
Время, мин	1,32±0,31	2,33±0,74 <sup>~</sup>	1,26±0,53	2,18±0,68 <sup>~</sup>
Скорость, %/мин	39,1±4,2	20,9±2,2***	37,6±3,3	27,6±1,8*
<b>АДФ 2,5 мкм/л</b>				
Степень, %	78,5±6,4	45,9±4,5*	65,7±7,5	61,8±6,6 <sup>~</sup>
Время, мин	7,3±1,8	12,4±4,1 <sup>~</sup>	6,8±1,8	9,3±2,5 <sup>~</sup>
Скорость, %/мин	51,6±4,8	40,6±2,9*	50,7±4,1	32,9±3,2**
<b>АДФ 5,0 мкм/л</b>				
Степень, %	78,5±6,8	52,5±4,7**	81,4±7,2	58,8±5,3 <sup>~</sup>
Время, мин	8,8±3,2	10,5±4,6 <sup>~</sup>	7,6±2,5	9,9±3,1 <sup>~</sup>
Скорость, %/мин	38,5±3,4	25,5±2,7**	42,3±4,1	34,8±3,2 <sup>~</sup>

Примечание. Достоверность различия показателей до и после лечения: <sup>~</sup> p>0,05; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.