

Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных хронической ишемической болезнью сердца



А. Н. Корж, С. В. Краснокутский, Н. Н. Васюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы — провести сравнительный анализ клинической эффективности влияния на толерантность к физической нагрузке и функциональное состояние эндотелия мельдония дигидрата и различных доз медикаментозной комбинации γ -бутиробетаина дигидрата и мельдония дигидрата в составе комплексной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК).

Материалы и методы. В исследование включены 80 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, средний возраст ($57,2 \pm 1,3$) года. Пациенты 1-й группы ($n = 20$) получали стандартную терапию, рекомендуемую для лечения стабильной формы ИБС. Пациентам 2-й группы ($n = 20$) к стандартной терапии был добавлен мельдония дигидрат («Милдронат», «Гриндекс», Латвия) по 500 мг 2 раза в сутки, пациентам 3-й ($n = 20$) — комбинация γ -бутиробетаина дигидрата (60 мг) и мельдония дигидрата (180 мг) («Капикор», «Олайнфарм», Латвия) в дозе 1 капсула 2 раза в сутки, 4-й ($n = 20$) — комбинация γ -бутиробетаина дигидрата (60 мг) и мельдония дигидрата (180 мг) в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки. До лечения и через 6 недель после него оценивали: уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию по данным манжеточной и нитроглицериновой проб с последующим расчетом изменения диаметра плечевой артерии и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, а также толерантность к физической нагрузке по данным тредмил-теста.

Результаты и обсуждение. Пациенты всех групп сопоставимы между собой по возрасту, полу, ФК и продолжительности ИБС, наличию инфаркта миокарда в анамнезе и артериальной гипертензии. Продолжительность выполнения физической нагрузки у пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп через 6 нед возросла с ($228,0 \pm 60,9$) до ($240,5 \pm 55,4$) с ($p > 0,05$), с ($210,0 \pm 73,0$) до ($253,1 \pm 115,0$) с ($p < 0,05$), с ($209,4 \pm 70,1$) до ($240,8 \pm 98,3$) с ($p > 0,05$), с ($204,2 \pm 66,4$) до ($249,3 \pm 101,1$) с ($p < 0,05$) соответственно. Коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига увеличился с ($0,10 \pm 0,02$) до ($0,11 \pm 0,03$) усл. ед. ($p > 0,05$), с ($0,09 \pm 0,13$) до ($0,14 \pm 0,02$) усл. ед. ($p < 0,05$), с ($0,08 \pm 0,01$) до ($0,17 \pm 0,02$) усл. ед. ($p < 0,05$), с ($0,09 \pm 0,02$) до ($0,21 \pm 0,01$) усл. ед. ($p < 0,05$) соответственно. Уровень АДМА снизился с ($0,632 \pm 0,059$) до ($0,542 \pm 0,062$), с ($0,645 \pm 0,068$) до ($0,519 \pm 0,032$), с ($0,618 \pm 0,061$) до ($0,521 \pm 0,045$), с ($0,654 \pm 0,073$) до ($0,490 \pm 0,510$) мкмоль/л соответственно.

Выводы. Включение мельдония дигидрата и комбинации γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом в состав комплексной терапии у больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК ассоциировалось с увеличением продолжительности выполняемой физической нагрузки на 20,5 и 22,1% соответственно. Применение комбинации γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки улучшало показатели функции эндотелия по результатам манжеточной пробы через 2 нед от начала терапии, в то время как мельдония дигидрат и комбинация γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом в дозе 1 капсула 2 раза в сутки оказывали менее выраженное воздействие на функцию эндотелия и только через 6 нед лечения.

Ключевые слова: мельдония дигидрат, γ -бутиробетаина дигидрат.

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2015 р.

Корж Олексій Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
E-mail: alexeykorzh@mail.ru

© О. М. Корж, С. В. Краснокутский, Н. М. Васюк, 2015

В настоящее время одним из возможных вариантов медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является использование препаратов с кардиопротективным действием, в основе которого лежит коррекция многочисленных нарушений метаболизма кардиомиоцита в условиях ишемии. Особое внимание уделяют нормализации процессов энергетического обмена как ключевому звену патогенеза ИБС. Кроме того, нарушение энергетического обмена и активация свободнорадикальных процессов способствует развитию дисфункции эндотелия коронарных артерий — независимо и существенно фактору прогрессирования коронарного атеросклероза [1, 6].

Цитопротекторы улучшают клеточный энергетический метаболизм и уменьшают содержание пероксидов в сосудистой стенке и крови. В основе оптимизации энергетического метаболизма лежит способность кардиоцитопротекторов стимулировать окисление глюкозы — наиболее выгодный путь генерации энергии [7, 9].

Стабильная стенокардия как проявление ишемии миокарда представляет собой наиболее подходящую модель для ее изучения вследствие частой встречаемости в популяции, воспроизводимости с помощью тестов с физической нагрузкой, а также наличия объективных методов оценки клинического течения стенокардии и эффективности проводимой терапии [10, 16].

При фармакотерапии стабильной стенокардии используют, прежде всего, средства и методы, рекомендованные экспертами Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца для лечения стабильной стенокардии. Однако назначение медикаментозных препаратов в оптимальных терапевтических дозах и проведение эндоваскулярных вмешательств часто бывает недостаточно эффективно и/или ограничено в силу различных клинических и социальных причин.

Поиск, разработка и внедрение новых методов, улучшающих метаболическую ситуацию в зоне угрожающей ишемии миокарда и дополняющих принятые схемы терапии, является актуальным направлением в лечении стабильной стенокардии [2, 15]. Использование при ишемии лекарственных препаратов, способных прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических процессов в миокарде, имеет несомненные клинические перспективы. В качестве одного из средств фармакологической коррекции ишемии миокарда рассматривают препарат мельдония [4].

В настоящее время особый интерес вызывает новая медикаментозная комбинация γ -бутиробетаина дигидрата (60 мг) и мельдония дигидрата (180 мг) [8, 14]. Быстрые эффекты этой комбинации на сердечно-сосудистую систему обусловле-

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

Цель работы — провести сравнительный анализ клинической эффективности влияния на толерантность к физической нагрузке и функциональное состояние эндотелия мельдония дигидрата и различных доз медикаментозной комбинации γ -бутиробетаина дигидрата и мельдония дигидрата в составе комплексной терапии у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса.

Материалы и методы

В исследование включены 80 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК) в возрасте от 39 до 74 лет (средний возраст $(57,2 \pm 1,3)$ года): 42 (52,5%) мужчины и 38 (47,5%) женщин.

Критериями включения в исследование являлись: стабильное состояние больных в течение последних двух месяцев; отсутствие абсолютных показаний к проведению эндоваскулярного лечения; фракция выброса левого желудочка более 40%; положительные результаты пробы с физической нагрузкой (развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося появлением горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной более 1 мм на расстоянии 80 мс от точки j) и их хорошая воспроизводимость; стабильный прием базовой терапии ИБС на протяжении не менее 4 нед; способность посещать амбулаторную клинику; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: тяжелая или злокачественная артериальная гипертензия (АГ; артериальное давление $> 200/115$ мм рт. ст.); прогрессирующая стенокардия; острый коронарный синдром и/или нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес до начала исследования; тяжелая сердечная недостаточность (III—IV ФК по NYHA); аритмии с выраженным расстройством гемодинамики, постоянная форма фибрилляции предсердий; клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы; заболевания почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/(мин \cdot $1,73$ м²)) и системы кровотока, требующие медикаментозного лечения или могущие значительно повлиять на оценку исследуемых параметров; злокаче-

ственные или аутоиммунные заболевания; тяжелые эндокринные заболевания (кроме компенсированного сахарного диабета (СД) 2 типа); известная повышенная чувствительность к назначаемым медикаментозным средствам.

Все больные разделены на четыре группы:

Группа 1 (контрольная, $n = 20$) — пациенты получали стандартную терапию, рекомендуемую для лечения стабильной формы ИБС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антиагреганты, блокаторы β -адренорецепторов, статины).

Группа 2 ($n = 20$) — к вышеописанной терапии добавлен мельдония дигидрат («Милдронат», «Гриндекс», Латвия) по 500 мг два раза в сутки.

Группа 3 ($n = 20$) — к стандартной терапии добавлена комбинация γ -бутиробетаина дигидрата (60 мг) и мельдония дигидрата (180 мг) («Капикор», «Олайнфарм», Латвия) в дозе 1 капсула 2 раза в сутки.

Группа 4 ($n = 20$) — к стандартной терапии добавлена комбинация γ -бутиробетаина дигидрата (60 мг) и мельдония дигидрата (180 мг) («Капикор», «Олайнфарм», Латвия) в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки.

Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составляла 6 нед и включала четыре визита: нулевая неделя — первый визит; вторая неделя — промежуточный визит; шестая неделя — заключительный визит.

Во время каждого визита пациентам проводили общеклиническое обследование, измеряли АД в положении сидя, взвешивали, измеряли окружность талии. Во время первого и последнего визита определяли толерантность к физической нагрузке с помощью теста на тредмиле по протоколу Брюса и показатели анализов крови (общий анализ и биохимическое исследование) и мочи.

Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции (эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации) во время первого и заключительного визитов проводили манжеточную и нитроглицериновую пробы с последующим расчетом изменения диаметра плечевой

артерии и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) с помощью ультразвукового импульсного доплерографического исследования плечевой артерии с использованием ультразвукового сканера и линейного датчика с частотой 7 МГц. Также определяли уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ELISA, Immundiagnostik AG (Германия).

Полученные данные обработаны при помощи пакета SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., США). Нормальность распределений сравниваемых параметров проверяли по критерию Колмогорова—Смирнова. Определяли основные статистические характеристики (уровень доверительной вероятности, для которой был построен данный доверительный интервал — 0,05). Для проверки гипотез о равенстве двух средних в выборках с нормальным распределением использовали парный двухвыборочный t -критерий Стьюдента, в остальных случаях — парный тест Вилкоксона. Проведен корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона, а также Спирмена и Кендалла — для распределений, отличающихся от нормального. Для исключения влияний третьего фактора вычисляли частные корреляции. Средние значения величин с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$. Для описания распределений, не являющихся нормальными, указывали медиану и интерквартильный размах в виде Me (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

Пациенты всех групп были сопоставимы между собой по возрасту, полу, ФК и продолжительности ИБС, наличию инфаркта миокарда в анамнезе и распространенности АГ ($p > 0,05$, табл. 1).

Проводимая терапия у пациентов 2-й и 4-й групп сопровождалась улучшением толерантности к физической нагрузке по данным теста на тредмиле: наблюдали увеличение продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных исследуемых групп

| Показатель | Группа 1 ($n = 20$) | Группа 2 ($n = 20$) | Группа 3 ($n = 20$) | Группа 4 ($n = 20$) |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Мужчины | 11 (55%) | 10 (50%) | 10 (50%) | 11 (55%) |
| Женщины | 9 (45%) | 10 (50%) | 10 (50%) | 9 (45%) |
| Возраст ($M \pm m$), годы | 56,4 \pm 1,6 | 57,9 \pm 1,4 | 58,1 \pm 1,8 | 55,9 \pm 2,1 |
| АГ | 7 (35%) | 8 (40%) | 7 (35%) | 8 (40%) |
| СД | 4 (20%) | 3 (15%) | 5 (25%) | 3 (15%) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 5 (25%) | 4 (20%) | 2 (10%) | 3 (15%) |
| Стенокардия в анамнезе | 8 (40%) | 10 (50%) | 11 (55%) | 9 (45%) |

Т а б л и ц а 2

Продолжительность физической нагрузки в группах пациентов (тест на тредмиле; $M \pm SD$), с

| Группа | До лечения | Через 6 нед | p |
|--------|--------------|---------------|--------|
| 1 | 228,0 ± 60,9 | 240,5 ± 55,4 | > 0,05 |
| 2 | 210,0 ± 73,0 | 253,1 ± 115,0 | < 0,05 |
| 3 | 209,4 ± 70,1 | 240,8 ± 98,3 | > 0,05 |
| 4 | 204,2 ± 66,4 | 249,3 ± 101,1 | < 0,01 |

ST ≥ 1 мм и/или боли у пациентов 4-й группы на 22,1 %, 3-й — на 15,0 %, 2-й — на 20,5 % (табл. 2).

Оценивали влияние терапии в группах с использованием мельдония дигидрата и комбинации γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом на интегральный показатель, характеризующий глубину эндотелиальной дисфункции, — коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига К (табл. 3).

Применение обоих препаратов к исходу 6-недельной терапии у больных с эндотелиальной дисфункцией легкой и средней степени тяжести увеличивало чувствительность эндотелия плечевой артерии к напряжению сдвига, значения которой составили соответственно для 2-й, 3-й и 4-й групп (0,14 ± 0,02), (0,17 ± 0,02) и (0,21 ± 0,01) усл. ед. ($p < 0,05$) по сравнению с исходными (0,09 ± 0,13), (0,08 ± 0,01) и (0,09 ± 0,02) усл. ед. У пациентов 4-й группы в отличие от пациентов 2-й группы отмечен достоверный рост этого показателя уже на второй неделе терапии до (0,16 ± 0,01) усл. ед., а абсолютное значение К через две недели терапии было в среднем на 29,6 % выше.

При изучении эндотелиальной дисфункции выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе с толерантностью к физической нагрузке по данным теста на тредмиле ($r = 0,723$; $p < 0,05$).

В последние годы отмечается повышенный интерес к АДМА как фактору риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и маркеру эндотелиальной дисфункции. Являясь структурным аналогом L-аргинина, АДМА ингибирует активность всех изоформ синтазы NO, вызывая нарушение механизмов образования NO в плазме крови и тканях. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что даже небольшое изменение уровня АДМА существенно влияет на продукцию NO, сосудистый тонус и системное сосудистое сопротивление. Повышенный уровень АДМА широко распространен при гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, СД, облитерирующих заболеваниях периферических артерий, АГ, хронической сердечной недостаточности, ИБС и других клинических состояниях. Результаты влияния лечения на уровень АДМА представлены в табл. 4. Не выявлено

Т а б л и ц а 3

Результаты пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией в группах пациентов ($M \pm SD$), усл. ед.

| Группа | До лечения | Через 6 нед | p |
|--------|-------------|-------------|--------|
| 1 | 0,10 ± 0,02 | 0,11 ± 0,03 | > 0,05 |
| 2 | 0,09 ± 0,13 | 0,14 ± 0,02 | < 0,05 |
| 3 | 0,08 ± 0,01 | 0,17 ± 0,02 | < 0,05 |
| 4 | 0,09 ± 0,02 | 0,21 ± 0,01 | < 0,05 |

но значимого влияния терапии на уровень АДМА по средним величинам, однако применение непараметрического метода (критерий знаков) для связанных выборок обнаружило существенное уменьшение содержания АДМА в 4-й ($p < 0,01$) группе.

Необходимо отметить, что терапия мельдония дигидратом и комбинацией мельдония дигидрата с γ -бутиробетаина дигидратом не сопровождалась существенным влиянием на такие показатели гемодинамики, как артериальное давление и частота сердечных сокращений, регистрируемые в состоянии покоя. Не отмечено ни одного значимого побочного действия препаратов. За период наблюдения не зарегистрировано неблагоприятных изменений лабораторных показателей.

Мельдоний ингибирует биосинтез карнитина — переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны. Как аналог γ -бутиробетаина дигидрата он обратимо конкурирует за рецепторы γ -бутиробетаингидроксилазы — последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина. Снижая скорость транспорта жирных кислот в митохондрии и увеличивая их количество в цитоплазме, препарат уменьшает их дальнейшее поступление в клетку и является сигналом для клетки о лимитированном окислении жирных кислот и активировании окисления глюкозы. Одновременно предупреждается накопление активированных форм недоокисленных жирных кислот, улучшается транспорт АТФ из митохондрий. Однако действие мельдония наступает преимущественно к 5-м суткам применения и выходит на плато к 10-м суткам, то есть для проявления цитопротективных свойств требуется время. Таким образом, кардиопротективный

Т а б л и ц а 4

Содержание АДМА у больных исследуемых групп, мкмоль/л

| Группа | До лечения | Через 2 нед | Через 6 нед |
|--------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 0,632 ± 0,059 | 0,595 ± 0,071 | 0,542 ± 0,062 |
| 2 | 0,645 ± 0,068 | 0,553 ± 0,054 | 0,519 ± 0,032 |
| 3 | 0,618 ± 0,061 | 0,539 ± 0,057 | 0,521 ± 0,045 |
| 4 | 0,654 ± 0,073 | 0,541 ± 0,039 | 0,490 ± 0,510 |

эффект мельдония обеспечивается предотвращением повреждений клеточных мембран поверхностно-активными ацилкарнитином и ацилКоА, оптимизацией переноса АТФ от митохондрий к местам его потребления, активацией гликолиза и усилением использования химически связанного кислорода [5, 11, 13]. Включение γ -бутиробетаина дигидрата в комбинацию с мельдония дигидратом позволяет достичь быстрого антиишемического эффекта путем оптимизации выработки NO и восстановления функции эндотелия.

В пользу перспективности применения комбинации γ -бутиробетаина дигидрата и мельдония дигидрата свидетельствует то, что практически все традиционные факторы риска развития ИБС — дислипидемия, АГ, СД, курение, менопауза, гипергомоцистеинемия, пожилой возраст, семейный анамнез ИБС, мутации генов NO-синтазы — четко ассоциированы с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Нарушение продукции эндотелием NO способствует прогрессированию атеросклеротического процесса. NO является мультипотентной молекулой, которая ингибирует вовлечение в механизм развития атеросклероза моноцитов, проникновение их в субэндотелиальное пространство, дифференциацию их в макрофаги и пенистые клетки; тормозит продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов; уменьшает

экспрессию молекул адгезии лейкоцитов; ингибирует макрофагальный колониестимулирующий фактор. Кроме того, дефицит NO сопровождается повышением агрегации тромбоцитов и свертывающей активности крови [3, 17]. Очевидно, что нарушение продукции NO является одним из важнейших патогенетических механизмов атеросклероза и ИБС, а также перспективной мишенью для воздействия фармакотерапии [3, 12].

Выводы

Включение мельдония дигидрата и комбинации γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом в состав комплексной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса ассоциировалось с увеличением продолжительности выполняемой физической нагрузки на 20,5 и 22,1 % соответственно.

Применение комбинации γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки улучшало показатели функции эндотелия по результатам манжеточной пробы через 2 нед от начала терапии, в то время как мельдония дигидрат и комбинация γ -бутиробетаина дигидрата с мельдония дигидратом в дозе 1 капсула 2 раза в сутки оказывали менее выраженное воздействие на функцию эндотелия и только через 6 нед лечения.

Литература

- Акимов А. Г., Полумисков В. Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // *Тетра medica nova.* — 2005. — № 4. — С. 6—9.
- Амосова Е. Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // *Укр. кардиол. журн.* — 2000. — № 4. — С. 86—92.
- Воронков Л. Г., Шкурат И. А., Луцак Е. А. Влияние Милдроната на эндотелий — зависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2008. — Т. 4, № 2. — С. 38—40.
- Дзерве В., Поздняков Ю. М. Эффективность Милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией // *Профилактика.* — 2010. — № 3. — С. 46—47.
- Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом // *Рос. кардиол. журн.* — 2011. — Т. 87, № 1. — С. 49—55.
- Драпкина О. М., Козлова Е. И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии // *Рос. кардиол. журн.* — 2010. — № 1. — С. 82—84.
- Золотарева Н. А., Медянка Ю. С. Изучение толерантности к физической нагрузке при сочетанном использовании мексикора и магнитотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения // *Укр. мед. часопис.* — 2011. — № 5 (85). — С. 71—73.
- Зупанец И. А., Шебеко С. К., Отришко И. А. Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор // *Therapia.* — 2015. — № 5 (98). — С. 48—50.
- Котляров А. А., Аросланкина О. И. Влияние метаболической терапии мексикором на течение брадиаритмий // *Мед. совет.* — 2007. — № 4. — С. 71—75.
- Медянка Ю. С. Влияние мексикора на липидный спектр крови у больных стабильной стенокардией напряжения // *Клин. та эксперимент. патол.* — 2011. — Т. X, № 2 (36 ч. 2). — С. 65—68.
- Михин В. П., Поздняков Ю. М., Хлебодаров Ф. Е., Кольцова О. Н. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2012. — № 11 (1). — С. 95—102.
- Сергиенко И. В., Бугрий М. Е., Балахонова Т. В. и др. Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2007. — Т. 3, № 4. — С. 25—31.
- Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. Влияние Милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // *Рос. кардиол. журн.* — 2010. — № 2. — С. 45—51.
- Сьякте Н. И., Дзинтаре М. Я., Калвиньш И. Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора алазола — оригинального регулятора эндотелиальной функции // *Мед. перспектива.* — 2012. — Т. XVI (1/2). — С. 4—13.
- Хлебодаров Ф. Е., Тюриков П. Ю., Михин В. П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* — 2009. — № 6 (80). — С. 34—38.
- Шляхто Е. В., Галагудза М. М., Нифонтов Е. М. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии // *Сердечная недостаточность.* — 2005. — № 4. — С. 148—155.
- Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // *Circulation.* — 2006. — 113. — P. 1708—1714.

Можливості медикаментозної корекції дисфункції ендотелію у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця

О. М. Корж, С. В. Краснокутський, Н. М. Васьків

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи — провести порівняльний аналіз клінічної ефективності мельдонію дигідрату та різних доз медикаментозної комбінації γ -бутиробетайну дигідрату з мельдонієм дигідратом щодо толерантності до фізичного навантаження й функціонального стану ендотелію у складі комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу (ФК).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 80 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження II–III ФК, середній вік ($57,2 \pm 1,3$) року. Пацієнтам 1-ї групи ($n = 20$) призначено стандартну терапію, що рекомендована для лікування ІХС. Пацієнтам 2-ї групи ($n = 20$) до стандартної терапії було додано мельдонію дигідрат («Мілдронат», «Гріндекс», Латвія) 500 мг двічі на добу, 3-ї групи ($n = 20$) — комбінацію γ -бутиробетайну дигідрату (60 мг) з мельдонію дигідратом (180 мг) («Капikor», «Олайнфарм», Латвія) по 1-й капсулі двічі на добу, 4-ї ($n = 20$) — γ -бутиробетайну дигідрату (60 мг) з мельдонію дигідратом (180 мг) по 2 капсули двічі на добу. До лікування і через 6 тиж оцінювали рівень асиметричного диметиларгініну (АДМА) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу, ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію за даними манжетової та нітрогліцеринової проб із подальшим розрахунком діаметра плечової артерії та коефіцієнта чутливості ендотелію до напруження зсуву, а також толерантність до фізичного навантаження за даними тредміл-тесту.

Результати та обговорення. Пацієнти всіх груп були зіставними за віком, статтю, ФК стенокардії та тривалістю ІХС, наявністю інфаркту міокарда в анамнезі та артеріальної гіпертензії. Тривалість виконання фізичного навантаження в пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї груп зростає з ($228,0 \pm 60,9$) до ($240,5 \pm 55,4$) с ($p > 0,05$), з ($210,0 \pm 73,0$) до ($253,1 \pm 115,0$) с ($p < 0,05$), з ($209,4 \pm 70,1$) до ($240,8 \pm 98,3$) с ($p > 0,05$), з ($204,2 \pm 66,4$) до ($249,3 \pm 101,1$) с ($p < 0,05$) відповідно. Коефіцієнт чутливості ендотелію до напруження зсуву збільшився з ($0,10 \pm 0,02$) до ($0,11 \pm 0,031$) ум. од. ($p > 0,05$), з ($0,09 \pm 0,13$) до ($0,14 \pm 0,02$) ум. од. ($p < 0,05$), з ($0,08 \pm 0,01$) до ($0,17 \pm 0,02$) ум. од. ($p < 0,05$), з ($0,09 \pm 0,02$) до ($0,21 \pm 0,01$) ум. од. ($p < 0,05$) відповідно. Рівень АДМА знизився з ($0,632 \pm 0,059$) до ($0,542 \pm 0,062$), з ($0,645 \pm 0,068$) до ($0,519 \pm 0,032$), з ($0,618 \pm 0,061$) до ($0,521 \pm 0,045$), з ($0,654 \pm 0,073$) до ($0,490 \pm 0,51$) мкмоль/л відповідно.

Висновки. Додавання мельдонію дигідрату та комбінації γ -бутиробетайну дигідрату з мельдонію дигідратом до складу комплексної терапії у хворих зі стабільною стенокардією напруження II–III ФК асоціювалося зі збільшенням часу виконання фізичного навантаження на 20,5 і 22,1% відповідно. Застосування комбінації γ -бутиробетайну дигідрату з мельдонію дигідратом у дозі 2 капсули двічі на добу поліпшувало показники функції ендотелію за результатами манжетової проби через 2 тиж від початку терапії, тимчасом як мельдонію дигідрат і комбінація γ -бутиробетайну дигідрату з мельдонію дигідратом у дозі 1 капсула двічі на добу мали менш визначену дію на функцію ендотелію та тільки через 6 тиж лікування.

Ключові слова: мельдонію дигідрат, γ -бутиробетайну дигідрат.

Features of drug correction of endothelial dysfunction in patients with chronic ischemic heart disease

O. M. Korzh, S. V. Krasnokutskiy, N. M. Vaskiv

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Purpose — to study the comparative clinical effectiveness of meldonium digidratum and different doses of drug combinations of γ -butyrobetaine digidratum with meldonium digidratum for exercise tolerance and functional state of the endothelium in the complex therapy of patients with coronary heart disease (CHD) with stable exertional angina of II–III functional class (FC).

Materials and methods. The study involved 80 patients with stable exertional angina of II–III functional class, mean age (57.2 ± 1.3) years. Patients of group 1 ($n = 20$) were prescribed a standard therapy for treatment of coronary heart disease. Patients of group 2 ($n = 20$) took meldonium digidratum along with standard therapy (Mildronat, Grindeks, Latvia) 500 mg twice a day, patients of group 3 ($n = 20$) — the combination of γ -butyrobetaine digidratum (60 mg) with meldonium digidratum (180 mg) (Kapikor, Olainfarm, Latvia) one capsule twice a day, patients of group 4 ($n = 20$) — γ -butyrobetaine digidratum (60 mg) with meldonium digidratum (180 mg) 2 capsules twice a day. Before treatment and after 6 weeks we assessed the levels of asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) in serum by enzyme immunoassay, endothelium dependent and endothelium independent vasodilation according cuff and nitroglycerine tests and subsequent calculation of the diameter of the brachial artery and the coefficient of sensitivity to shear stress, and exercise tolerance according treadmill test.

Results and discussion. Patients of all groups were comparable by age, gender, FC of angina and coronary heart disease duration, history of myocardial infarction and hypertension. Duration of exercise in patients of 1st, 2nd, 3rd and 4th groups increased from (228.0 ± 60.9) to (240.5 ± 55.4) with ($p > 0.05$), from (210.0 ± 73.0) to (253.1 ± 115.0) with ($p < 0.05$), from (209.4 ± 70.1) to (240.8 ± 98.3) with ($p > 0.05$), from (204.2 ± 66.4) to (249.3 ± 101.1) with ($p < 0.05$), respectively. The coefficient of sensitivity to endothelial shear stress increased from (0.10 ± 0.02) to (0.11 ± 0.031) mind. units. ($p > 0.05$), from (0.09 ± 0.13) to (0.14 ± 0.02) mind. units. ($p < 0.05$), from (0.08 ± 0.01) to (0.17 ± 0.02) mind. units ($p < 0.05$), from (0.09 ± 0.02) to (0.21 ± 0.01) mind. units ($p < 0.05$), respectively. ADMA level decreased from (0.632 ± 0.059) to (0.542 ± 0.062), from (0.645 ± 0.068) to (0.519 ± 0.032), from (0.618 ± 0.061) to (0.521 ± 0.045), from (0.654 ± 0.073) to (0.490 ± 0.51) mmol/l, respectively.

Conclusions. Addition of meldonium digidratum and combination of γ -butyrobetaine digidratum with meldonium digidratum to the combined therapy of patients with stable exertional angina of II–III FC was associated with an increase in execution time of physical activity by 20.5 and 22.1%, respectively. A combination of γ -butyrobetaine digidratum with meldonium digidratum at a dose of 2 capsules twice daily improved parameters of endothelial function according to results of cuff tests after 2 weeks of therapy, while meldonium digidratum and combination of γ -butyrobetaine digidratum with meldonium digidratum at a dose of 1 capsule twice daily had an effect on endothelial function only after 6 weeks of treatment and that effect was less certain.

Key words: meldonium digidratum, γ -butyrobetaine digidratum. □