

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Буряк В.В., Овская Е.Г., Насоненко А.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Буханец О.А.

Городская больница №7 г. Запорожье

Исследование посвящено изучению клинических особенностей аддитивного применения мельдония (триметилгидразиния пропионата дигидрата) у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Установлено, что аддитивное применение мельдония способствует более выраженной позитивной динамике изучаемых параметров, а именно: системного артериального давления, длительности эпизодов безболевой ишемии миокарда, суммарной объемной скорости мозгового кровотока, толерантности к физической нагрузке в том числе. Дополнительно исследуемый препарат способствует нормализации, функциональных нарушений вегетативной нервной системы у обследованных пациентов.

**Ключевые слова:** мельдоний, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, клиническая эффективность, комбинированная терапия.

**Актуальность.** Болезни сердечно-сосудистой системы являются наиболее распространенной патологией во всех экономически развитых странах мира. Около 20% населения планеты старших возрастных групп ассоциировано с наличием данной группы заболеваний, следствием которых есть временная нетрудоспособность, инвалидизация и высокая смертность. Артериальная гипертензия (АГ), по данным экспертов Всемирной организации охраны здоровья, признана одной из наиболее распространенных неинфекционных пандемий в мире на рубеже XX-XXI веков, оставаясь основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности среди взрослого населения в большинстве стран мира [1, с. 2]. По данным официальной статистики только в 2012 году в Украине зарегистрировано около 2,5 млн. случаев первичной заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, не менее половины среди которых приходится именно на долю вышеупомянутой АГ. В то же время общая заболеваемость АГ в Украине достигает 12 млн. человек, что составляет 31% взрослого, 35% трудоспособного населения и 44% пожилых людей [7, с. 19]. При этом сама АГ на сегодняшний день является основным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии, которые на 88% определяют уровень смертности от заболеваний системы кровообращения [5, с. 24; 3, с. 1462]. С применением метаболитотропных препаратов, проявляющих эффекты кардио- и вазопротекции, на фоне базисной (стандартизированной) терапии остается актуальным вопросом в определении эффективной стратегии комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний с учетом этиопатогенетического подхода [2, с. 61].

**Цель исследования.** Выявить клинические особенности аддитивного применения мельдония (триметилгидразиния пропионата дигидрата) у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Данное исследование было запланировано как когортное, 6-недельное, моноцентровое, двойное открытое, с элементами рандомизации, проводимое в параллельных группах. В исследование были включены 100 больных с различными хроническими формами ИБС и АГ первой-третьей степени по классификации Международного общества гипертензии и Европейских ассоциаций кардиологии и гипертензии [6, с. 1010] в возрасте 39-72 лет (средний возраст –  $57,52 \pm 0,87$  лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и терапевтическом отделениях, а также отделении дневного стационара поликлиники КУ «Городская больница № 7» г. Запорожье в 2013 г.

Диагноз «гипертоническая болезнь» был верифицирован после исключения симптоматических (вторичных) вариантов АГ согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов. При скрининговом обследовании пациентов проводили измерение артериального давления (АД) на обеих руках по методу Короткова. Динамику показателей оценивали в результате сравнения результатов суточного мониторирования АД.

Следует отметить, что у всех обследованных больных также имели место следующие объективные признаки поражения органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (80%), гипертензивная ретинопатия (36%), микроальбуминурия и/или небольшое увеличение концентрации креатинина сыворотки крови (20%).

Верификация хронических форм ИБС проводилась с учетом следующих признаков: диффузный кардиосклероз – наличие электрокардиографических (ЭКГ) признаков нарушений ритма и/или проводимости, в том числе клинических проявлений хронической сердечной недостаточности I-II функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов; стабильная стенокардия напряжения I-III функционального класса – на основании результатов велоэргометрии (ВЭМ) с расчетом двойного про-

изведения; безболевого ишемия миокарда – по отрицательной динамике сегмента ST ( $\Delta ST$ ) при проведении суточного мониторирования ЭКГ. У всех больных определялся уровень толерантности к дозированной физической нагрузке (ТФН) при проведении ВЭМ, целевым критерием которой считалось достижение мощности выполняемого физического усилия в 150 Вт.

Состояние мозгового кровотока оценивалось с помощью импульсно-волновой дуплексной цветной доплерографии с расчетом суммарной объемной скорости мозгового кровотока ( $\Sigma FV$ ). Кроме добровольного письменного согласия пациента на участие в исследовании обязательным критерием включения было наличие в качестве объективного признака поражения органов-мишеней увеличения толщины интима-медиального сегмента общей сонной артерии более 0,9 мм или визуализация методом ультразвукового дуплексного сканирования гемодинамически и клинически незначимой атеросклеротической бляшки, который рассматривался как маркер атеросклеротического поражения сосудистого бассейна и формирования хронической цереброваскулярной недостаточности в сочетании со снижением показателей мозговой перфузии.

После проведения анализа жалоб у обследованных лиц, частота распространенности основных симптомов была следующей: головная боль – 89%, головокружение – 61%, боли в области сердца колющего, ноющего (неангинозного) характера – 60%, шум в голове и ушах – 57%, общая слабость – 56%, снижение работоспособности – 52%, усталость – 49%, одышка инспираторного характера при значительной физической нагрузке – 24%, сердцебиение – 18%, нарушение сна – 13%.

Для реализации цели исследования лечение обследованных пациентов проводилось с использованием антигипертензивного средства – амлодипина бесилата, стартовая доза которого составляла 5 мг в сутки. В случае, если в течении первых двух недель лечения не отмечалось снижение АД хотя бы на 10% по сравнению с исходным уровнем, протоколом исследования предусматривалось увеличение суточной дозы до 10 мг. При этом средняя суточная доза за весь период лечения у больных составила  $6,98 \pm 0,2$  мг. Следует отметить, что блокатор медленных кальциевых каналов L-типа, как антигипертензивный компонент, рассматривается в качестве приоритетного препарата первой линии у больных с наличием каротидного атеросклероза и имеет нейтральный метаболический профиль.

В качестве антиангинального средства, при условии верификации у пациентов стенокардии напряжения, рекомендовался препарат неотложной терапии – нитроглицерин по 0,5 мг (1 таблетка) сублингвально по необходимости.

В соответствии с Протоколом оказания медицинской помощи больным гипертонической болезнью (эссенциальной АГ) (Приказ Министерства здравоохранения Украины № 436 от 03.07.2006 года) все пациенты в схеме комплексной терапии получали препараты ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг.

Учитывая тот факт, что все пациенты имели признаки поражения органов-мишеней и отсутствие адекватного контроля АД на момент включения в исследование, т.е. имели как минимум высокий уровень риска сердечно-сосудистых осложнений, а также наличие сопутствующей ИБС, обоснованным было назначение гиполипидемического и антиатеросклеротического компонента – аторвастатина кальция в суточной дозе 10 мг согласно последнего пересмотра рекомендаций Европейских ассоциаций кардиологии и гипертензии.

Все пациенты в соответствии с перечнем назначенных препаратов были разделены на 2 группы: первую группу составили 50 больных, принимавших вышеуказанную комбинированную базисную терапию, вторую – 50 пациентов, которые дополнительно в течение 6 недель получали метаболитотропную терапию на основе мельдония (триметилгидразиния пропионата дигидрата) для парентерального введения в дозе 500 мг в сутки. По основным клинико-демографическим показателям группы наблюдения были сопоставимы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью рекомендованных для медико-биологических исследований методик, соответствующих критериям доказательной медицины [4, с. 31]. Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Как видно из данных, представленных в табл. 1, у пациентов обеих клинических групп под влиянием проводимой терапии имело место достоверное снижение показателей системного АД по результатам суточного мониторирования, а именно: уровень систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (АДср) и пульсового (АДп) давления снизился на 14,7% ( $P < 0,001$ ), 7,84% ( $P < 0,001$ ), 11,6% ( $P < 0,001$ ) и 23,65% ( $P < 0,001$ ) соответственно, в первой клинической группе, тогда как у представителей второй группы наблюдения данные показатели уменьшались более существенно – на 19,99% ( $P < 0,001$ ), 11,05% ( $P < 0,001$ ), 13,94% ( $P < 0,001$ ) и 31,66% ( $P < 0,001$ ) соответственно. Кроме того, указанные изменения ассоциировались с достижением целевых уровней АД у 70% больных первой клинической группы и 86% лиц второй группы наблюдения.

Установлено, что в процессе лечения  $\Sigma FV$  и ТФН имели достоверную положительную динамику только у пациентов второй группы наблюдения на 1,82% ( $P < 0,05$ ) и 13,2% ( $P < 0,05$ ) соответственно, при этом уровень последней соответствовал критериям, характеризующим сохраненную переносимость физической нагрузки у 36% пациентов.

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ выявил позитивное изменение показателя, характеризующего безболевого ишемия миокарда, в виде достоверного уменьшения продолжительности «депрессии» сегмента ST на

## Динамика изучаемых показателей в процессе 6-недельной комбинированной терапии

Показатели	Группы больных	До лечения (n=50)	После лечения (n=50)	$\Delta 3-4$ , %
САД, мм рт.ст.	1-а	161,04 $\pm$ 1,63	137,36 $\pm$ 0,69	-14,7*
	2-а	165,0 $\pm$ 1,41	132,02 $\pm$ 1,18	-19,99*
ДАД, мм рт.ст.	1-а	97,48 $\pm$ 0,91	89,84 $\pm$ 0,75	-7,84*
	2-а	98,8 $\pm$ 1,01	87,88 $\pm$ 0,76	-11,05*
АДср, мм рт.ст.	1-а	119,55 $\pm$ 1,06	105,68 $\pm$ 0,73	-11,6*
	2-а	119,99 $\pm$ 0,93	103,26 $\pm$ 0,88	-13,94*
АДп, мм рт.ст.	1-а	62,24 $\pm$ 1,17	47,52 $\pm$ 0,15	-23,65*
	2-а	67,52 $\pm$ 1,46	46,14 $\pm$ 0,55	-31,66*
$\Sigma$ FV, мл/минв	1-а	662,69 $\pm$ 2,46	670,25 $\pm$ 3,7	+1,14
	2-а	669,24 $\pm$ 2,33	681,45 $\pm$ 4,2	+1,82***
ТФН, Вт	1-а	132,71 $\pm$ 8,16	146,18 $\pm$ 7,01	+10,15
	2-а	136,14 $\pm$ 7,22	154,11 $\pm$ 9,55	+13,2***
$\Delta$ ST, мин	1-а	31,15 $\pm$ 1,12	26,01 $\pm$ 2,1	-16,5***
	2-а	27,78 $\pm$ 2,4	20,43 $\pm$ 1,3	-26,46**

## Примечания:

\* – достоверность различий между средними значениями показателей в процессе лечения в группах ( $P < 0,001$ ),

\*\* – достоверность различий между средними значениями показателей в процессе лечения в группах ( $P < 0,01$ ),

\*\*\* – достоверность различий между средними значениями показателей в процессе лечения в группах ( $P < 0,05$ ).

16,5% ( $P < 0,05$ ) и 26,46% ( $P < 0,01$ ) у представителей первой и второй группы наблюдения соответственно.

Динамика основных симптомов, которые характеризовали наличие функциональных нарушений вегетативной нервной системы у пациентов, была следующей: наблюдалось достоверное ( $P < 0,05$ ) уменьшение характера выраженности головной боли, головокружения, неангинозных кардиалгий, шума в голове и ушах, общей слабости, утомляемости, нарушения сна на 18%, 16%, 52%, 34%, 20%, 22% и 45% соответственно в первой и на 25%, 28%, 64%, 40%, 29%, 25% и 55% соответственно во второй группе наблюдения.

**Выводы.** Таким образом, 6-недельное аддитивное парентеральное применение мельдония (триметилгидразиния пропионата дигидрата) в суточной дозе 500 мг способствует потенцированию эффектов кардио- и вазопротекции у больных ишемической болезнью сердца, ассоци-

ированной с артериальной гипертензией на фоне базисной комбинированной терапии за счет реализации эффекта вазодилатации (преимущественное снижение показателей и достижение целевых уровней системного артериального давления), модификации хронических нарушений мозгового кровообращения (исключительное увеличение суммарной объемной скорости мозгового кровотока), повышение толерантности к физической нагрузке (достоверный рост мощности выполняемой дозированной нагрузки) с достижением целевых критериев ее сохранения как таковой, положительной динамики объективных признаков ишемии миокарда (уменьшение продолжительности характеризующих ее эпизодов), а также коррекции функционального дисбаланса вегетативной нервной системы (устранение основных симптомов), что может быть учтено при оптимизации стратегии комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

## Список литературы:

1. Ермакович И. И. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний на популяционном уровне [Электронный ресурс] / И. И. Ермакович, В. А. Чернышов // Здоров'я України. – 2004. – № 108. – Режим доступа к журн.: <http://www.health-ua.org/article/health/892.html>.
2. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А.]. – Донецк: Издатель Папакица Е. А., 2006. – 214 с.
3. Приходько Ю. В. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях / Ю. В. Приходько // Ліки України. – 2009. – №4. – С. 61–64.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» АМН України. – К., 2008. – 4-те вид. – 79 с.
5. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба / Ю. М. Сіренко. – К.: Здоров'я, 2009. – 240 с.
6. European Society of Hypertension / European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1010–1053.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension: European Heart Journal Advance Access originally published online on June 11, 2007 // Europ. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 1462–1553.

**Буряк В.В., Овская О.Г., Насоненко О.В.**

Запорізький державний медичний університет

**Буханець О.О.**

Міська лікарня №7 м. Запоріжжя

## **КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

### **Резюме**

Дослідження присвячено вивченню клінічних особливостей адитивного застосування мельдонію (триметилгідразинію пропіоната дигідрату) у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що адитивне застосування мельдонію сприяє більш вираженій позитивній динаміці параметрів, що вивчаються, а саме: системного артеріального тиску, тривалості епізодів безбольової ішемії міокарду, сумарної об'ємної швидкості мозкового кровотоку, толерантності до фізичного навантаження тощо. Додатково досліджуваний препарат сприяє нормалізації функціональних порушень вегетативної нервової системи у обстежених пацієнтів.

**Ключові слова:** мельдоній, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, клінічна ефективність, комбінована терапія.

**Buriak V.V., Ovskaya E.G., Nasonenko A.V.**

Zaporizhzhya State Medical University

**Buhanets O.A.**

City hospital №7, Zaporizhzhya

## **CLINICAL EXPERIENCE OF MELDONIUM ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, ASSOCIATED TO ARTERIAL HYPERTENSION**

### **Summary**

This study is devoted to estimation of clinical efficacy of meldonium (trimethylhydrazine propionate dihydrate) additive administration in patients with ischemic heart disease, associated to arterial hypertension. It's set that neldonium additive administration leads to more expressive changes of next parameters: arterial blood pressure, duration of painless myocardial ischemia episodes, cerebral blood flow volume and exercise tolerance. Additionally, study drug can improve the vegetative disorders too.

**Key words:** meldonium, ischemic heart disease, arterial hypertension, clinical efficacy, combined therapy.