

XVII Международная конференция
«От патофизиологии к рациональной терапии
в неврологии»

Сателлитная конференция

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
АНТИШЕМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

5 апреля 2015 г.
г. Трускавец



CAPICOR®



CAPICOR®

КАПИКОР®

180 мг мельдония дигидрата и
60 мг γ -бутиробетина дигидрата
капсулы №20, №60

Комбинированный антиишемический
цереброкардиоваскулярный препарат,
восстанавливающий функцию эндотелия

- **Быстрая вазодилатация** – активация биосинтеза оксида азота
- **Ангиопротекция** – восстановление функции эндотелия
- **Оптимизация энергообеспечения** – уменьшение потребления кислорода, активация производства и транспорта АТФ

Капикор® – быстрый и стойкий антиишемический эффект с воздействием на основные звенья восстановления функции эндотелия



Р.С. №UA\12399\01\01 от 16.11.12
Перед применением обязательно
ознакомьтесь с инструкцией по применению
и проконсультируйтесь с врачом.
Производитель АО «Олайнфарм», Латвия

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ
И ДИСТРИБЬЮЦИЯ
тел. (044) 903 89 20
www.olfa.ua

СОДЕРЖАНИЕ

«Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции»

Сьяксте Н.И., Дзинтаре М.Я., Калвиньш И.Я. Латвийский институт органического синтеза, г. Рига, Латвия

«Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Капикор в рамках концепции бинарной терапии»

Зупанец И.А., Шебеко С.К. Национальный фармацевтический университет, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации, г. Харьков

«Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции»

Корж А.Н. Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра общей практики – семейной медицины, г. Харьков

«Мультимодальное влияние Капикора на функциональное состояние сердца и мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II степени»

Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В., Чижова В.П. ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

«Эффективность препарата Капикор в лечении больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения»

Мищенко Т.С., Здесенко И.В. ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

«Современная метаболическая терапия: комплексное действие на метаболизм и сосудистый тонус»

Приходько В.Ю., Кашковский Д.О., Приходько В.М. НМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра терапии и гериатрии, г. Киев

Сборник выпущен под редакцией
Кузнецовой Светланы Михайловны –
заведующей отделом сосудистой патологии головного мозга
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»,
заслуженного деятеля науки и техники Украины,
президента Ассоциации кардионеврологов Украины,
д.м.н., профессора, члена-корреспондента НАМН Украины, Киев

РОЛЬ ИНДУКЦИИ NO В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРА КАПИКОРА – ОРИГИНАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Сьякте Н.И., Дзинтаре М.Я., Калвиньш И.Я.

Латвийский институт органического синтеза, г. Рига, Латвия

1. ВВЕДЕНИЕ

Адекватное и непрерывное снабжение энергией клеток является необходимым условием для нормального функционирования целого организма и отдельных органов. Мозг и сердце – самые уязвимые с этой точки зрения органы. Жирные кислоты и глюкоза – главные источники производства энергии в человеческом организме. Окисление жирных кислот обеспечивает производство приблизительно 80% энергии поставляемой человеческому сердцу, однако этот процесс потребляет чрезвычайно много кислорода. Следует учитывать и то, что в случае ишемических явлений промежуточные продукты окисления жирных кислот накапливаются в клетках организма и нарушают целостность клеточных мембран, вызывая их гибель. Поэтому защита клеток против цитотоксических метаболитов или цитопротекция является одной из наиболее перспективных стратегий лечения губительных последствий ишемии.

В середине семидесятых годов в Латвийском Институте органического синтеза Иваром Калвиньшом и другими исследователями была начата разработка нового лекарственного препарата, который известен под международным непатентованным названием (INN) Мельдоний. Действующим веществом Мельдония является 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат. Это лекарство широко используется в медицинской практике с 1984 года под названием Милдронат®, а с недавнего времени и под названием Вазонат®.

Как известно, механизм действия Мельдония включает в себя ингибирование ГББ-гидроксилазы, которая превращает γ -бутиробетаин (ГББ) в карнитин. В результате этого постепенно (в течение 10 дней) происходит снижение концентрации карнитина и накопление ГББ, что приводит к оптимизации энергопроизводства в ишемизированных клетках. К сожалению, этот процесс происходит медленно, и лечебный эффект Мельдония начинает проявляться лишь после того, как концентрация ГББ во всем организме существенно возрастет, что ограничивает применение Мельдония в острых случаях нарушения кровообращения.

При анализе механизма действия Мельдония было высказано предположение о том, что этот недостаток Мельдония можно устранить, создав такую комбинацию Мельдония и ГББ, которая обеспечивала бы незамедлительное повышение концентрации ГББ до нужного уровня. Экспериментальные исследования подтвердили эту гипотезу, так как было установлено, что если к Мельдонию добавляется необходимое количество ГББ, то эффект от этой комбинации наступает незамедлительно (12, 13). Таким образом был создан оригинальный комбинированный препарат – цитопротектор нового поколения Капикор (Мельдоний + γ -бутиробетаин), который сочетает в себе достоинства предшественника Мельдония и широкие возможности оксида азота (NO).

Было показано, что именно ГББ и его эфиры ответственны за индукцию биосинтеза NO, который, в свою очередь, является молекулой мессенджером, принимающей активное участие в регуляции тонуса кровеносных сосудов, переноса сигнала в ЦНС и активизации иммунной системы. Благодаря выверенному соотношению двух действующих веществ – Мельдония и ГББ, Капикор по сравнению с Мельдонием более быстро и мощно проявляет именно NO-зависимые эффекты в регуляции сосудистого гомеостаза, что открывает широкие перспективы для применения Капикора в клинике.

2. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ – НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ КАРДИОНЕВРОЛОГИИ

В свете современных биохимических и патофизиологических представлений эндотелиальные клетки являются автономным сердечно-сосудистым эндокринным органом, выполняющим ряд важнейших функ-

ций. Эндотелий принимает участие в высвобождении вазоактивных веществ и дезагрегантов, участвует в фибринолизе, регуляции иммунных реакций. Клетки эндотелия имеют собственную ферментативную активность, воздействуют на гладкомышечные клетки, регулируя их рост и защищая от действия вазоконстрикторов. Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к ССЗ и реализующих их. Понимание многоплановой роли эндотелия уже на качественно новом уровне вновь приводит к достаточно известной, но хорошо забытой формуле «здоровье человека определяется здоровьем его сосудов».

Ведущая концепция превентивной кардионеврологии основана на оценке и коррекции так называемых факторов сердечно-сосудистого риска. Объединяющим началом для всех таких факторов является то, что рано или поздно, прямо или косвенно все они вызывают повреждение сосудистой стенки, и прежде всего, в ее эндотелиальном слое. Поэтому можно полагать, что одновременно они же являются факторами риска дисфункции эндотелия (ДЭ) как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки и в дальнейшем развития атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и т.д.

Т.о. под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов. Поэтому основой нового клинического направления стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия (т.е. нормализации функции эндотелия) как показателя адекватности терапии. Среди множества биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Сегодня – это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез ССЗ.

3. ОКСИД АЗОТА (II) (ОКИСЬ АЗОТА, МОНООКСИД АЗОТА, NO): НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДАВНО ИЗВЕСТНОЙ МОЛЕКУЛЫ. NO-ЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ

За два последних десятилетия было установлено, что оксид азота (NO) обладает широким спектром биологического действия. NO, яв-

ляясь одним из вторичных мессенджеров (переносчиков сигнала), участвует в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации. В 1998 году трое американцев – Фурчготт, Игнарро и Мюрад – были удостоены премии Нобелевского комитета по физиологии «за открытия, касающиеся оксида азота, как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе». Выяснилось, что оксид азота является универсальным биологическим регулятором и содержится практически во всех тканях человеческого организма. Эффект воздействия определяется концентрацией оксида азота.

В организме человека NO синтезируется из аминокислоты L-аргинин под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). Под влиянием эндотелиальной NO-синтазы происходит синтез физиологических уровней оксида азота. Образующийся из L-аргинина NO активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ), который в свою очередь обуславливает вазодилатацию. Характерной особенностью NO является способность быстро (менее чем за 5 секунд) диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и легко проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активирует одни ферменты и ингибирует другие, таким образом, участвуя в регуляции клеточных функций. По сути, оксид азота (NO) является локальным тканевым гормоном. Целый ряд научных исследований доказали участие NO во многих физиологических процессах.

NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором, который необходим для поддержания нормального базального тонуса сосудов. Оксид азота подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию, миграцию моноцитов.

Кроме того, оксид азота участвует в различных процессах в нервной, репродуктивной и иммунной системах. NO также обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами. Клетки-киллеры иммунной системы используют оксид азота для уничтожения бактерий и клеток злокачественных опухолей. С нарушением биосинтеза

и метаболизма NO связаны такие заболевания, как эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичная легочная гипертензия, бронхиальная астма, невротическая депрессия, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сахарный диабет, импотенция и др.

4. ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В КАРДИОЛОГИИ И НЕВРОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем, что механизм действия Мельдония направлен в первую очередь на энергосбережение клеток, а воздействие на сосудистый компонент вторично и развивается медленно, рассмотрим основные результаты многочисленных клинических исследований, которые подтверждают мультимодальное цитопротекторное действие Мельдония. Включение Мельдония в комплексную терапию заболеваний сердечно-сосудистой системы (различные формы ИБС: острый коронарный синдром, стабильная стенокардия; ХСН) способствовало улучшению сократительной функции миокарда и гемодинамических показателей, регрессу ремоделирования ишемизированного миокарда при ишемии и реперфузии. Мельдоний улучшает качество жизни пациентов, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает систолическую функцию, уменьшает периферическое сопротивление артерий, позволяет уменьшить прием нитратов и других антиангинальных средств (7, 9). Методом перфузионной сцинтиграфии при исследовании кровоснабжения миокарда ЛЖ, после инфаркта миокарда, было выявлено достоверное снижение глубины дефекта перфузии (12). Имеются данные и об антиаритмическом действии Мельдония (Милдроната) при наличии ИБС и желудочковых экстрасистол (8). Патогенетически обоснованным является включение Мельдония в курс терапии ишемического инсульта. У больных, принимающих Мельдоний (Милдронат), выявлено улучшение мозговой гемодинамики, неврологической симптоматики, а также электрофизиологических и нейропсихологических показателей (2, 6, 16, 18). При постинсультных двигательных и когнитивных расстройствах, на фоне приема Мельдония, выявлено улучшение устойчивости и походки пациентов, улучшение ориентации и памяти, сни-

жение нейродинамических расстройств (5). Мельдоний (Милдронат) оказался эффективным для лечения дисциркуляторной энцефалопатии, осложненной инсулиннезависимым сахарным диабетом (15). Эффективно назначение препарата и при лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии (14).

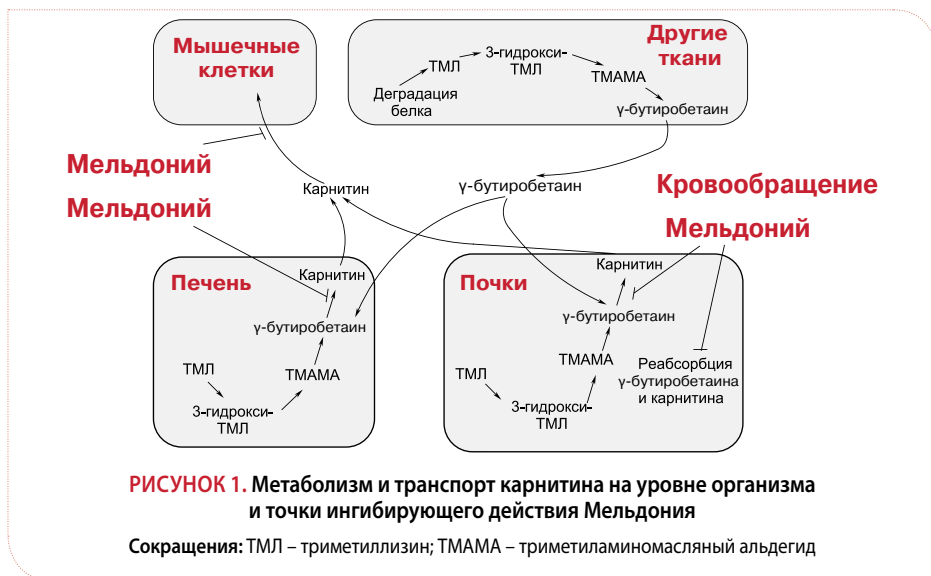
5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность применения препарата в клинике избавляет нас от необходимости подробно излагать здесь результаты экспериментальных исследований, тем более, что это было сделано ранее (Sjakste and Kalvinsh, 2006; Sjakste et al., 2005). Остановимся лишь на наиболее интересных результатах последних лет в отношении эффектов, которые могут быть объяснены с учетом регуляции синтеза NO под влиянием Мельдония. Сообщалось, что назначение Мельдония в болюсном введении увеличило выживание животных после экспериментально вызванного инфаркта миокарда и улучшило биоэнергетические параметры ишемизированного миокарда у крыс. Увеличивался кровоток в дуге аорты и уменьшалось периферическое сопротивление в кровеносных сосудах, увеличивался кровоток в каротидной, брыжеечной и бедренной артериях (Ratunova T.M.).

Неожиданный результат был получен нами при исследовании воздействия Мельдония на крысах с экспериментальной моделью сепсиса. Однократное введение Мельдония (Милдроната (120 мг/кг)) снижало патологическую продукцию супероксидных радикалов вдвое, уменьшало эндотелиальную дисфункцию, стимулируя биосинтез оксида азота (NO). Таким образом, препарат мог бы быть рекомендован для лечения нарушений мозгового кровообращения при сепсисе (Sjakste et al., 2004). Эффективен препарат и при периферической невропатии при экспериментальном диабете (Sokolovska et al., 2011). Длительное курсовое введение Мельдония (100 мг/кг, 4 месяца) уменьшало размер атеросклеротических бляшек у подверженных быстрому развитию атеросклероза мышей (Vilskersts et al., 2009). В целом результаты экспериментальных исследований выглядят многообещающе – применение Мельдония в клинике в будущем, безусловно, расширится.

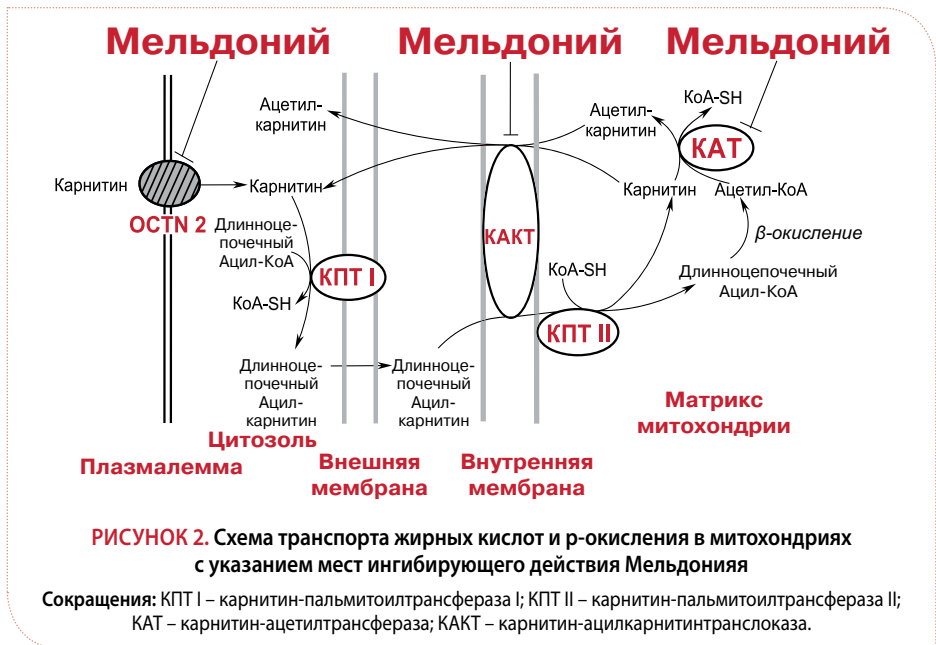
6. КАРНИТИН-ЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕЛЬДОНИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мельдоний был задуман как аналог карнитина, основной фармакологический эффект Мельдония достигается путем ингибирования γ -бутиробетаингидроксилазы и снижения β -окисления жирных кислот (Sjakste and Kalvinsh, 2006; Sjakste et al., 2005). Как известно, большая часть энергии, используемая клеткой в нормальных условиях, образуется в результате окисления жирных кислот. Однако в условиях нехватки кислорода для клетки более выгодно использовать окисление глюкозы, чем жирных кислот, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Карнитин является переносчиком (играет роль «челнока») длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану для их β -окисления в матрице митохондрий. В организме человека карнитин синтезируется из триметиллизина (ТМЛ), далее аминокислота гидроксилируется, превращается в гидрокситриметиллизин, который в цепи реакций, протекающих как в митохондриях, так и в цитозоле клетки, образует γ -бутиробетаин (ГББ), гидроксилирование последнего дает карнитин. Последний этап этого биосинтеза у человека происходит в печени, почках, головном мозге и семенниках. Транспортируется карнитин в кардиомиоциты, волокна скелетных мышц и другие клетки натрий-зависимым транспортером OCN 2. **Рис. 1** представляет в обобщенном виде схему биосинтеза и транспорта карнитина в организме, там же указаны точки приложения Мельдония. В цитозоле свободные жирные кислоты захватываются ферментом КоА и образуется ацил-КоА, который передает остаток жирной кислоты карнитину, образовавшийся под действием карнитин-ацилтрансферазы, ацил-карнитин с помощью карнитин-ацилтранслоказы доставляет карнитин внутрь митохондрий, где из ацил-карнитина вновь образуется ацил-КоА. Последний при наличии кислорода подвергается β -окислению, а в случае отсутствия кислорода просто накапливается и блокирует транспорт уже синтезированного АТФ из митохондрий в цитозоль, а также разрушает мембраны. Ограничение потока длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохон-



дрий защищает клетку от гибели в условиях кислородного голодания, в то время как короткоцепочечные жирные кислоты могут проникать в митохондрии свободно и окисляться там. Это означает, что Мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот. Кроме того, предотвращается интенсивное потребление кислорода и накопление кардиотоксичных промежуточных продуктов β-окисления: ацил-КоА, ацил-карнитина. Клетки переключаются на окисление глюкозы – альтернативный процесс производства АТФ, который требует на 12% меньше кислорода на каждую произведенную молекулу. Этот механизм был подробно обобщен и проанализирован ранее (Шутенко и др., 1995; Simkhovich et al, 1988; Dambrova et al., 2002; Sjakste and Kalvinsh, 2006; Sjakste et al., 2005), однако в последние годы были получены новые факты в его подтверждение, которые, безусловно, заслуживают упоминания. Латвийскими исследователями описана кристаллическая трехмерная структура γ-бутиробетаингидроксилазы (Tars et al., 2010), охарактеризовано и место связывания Мельдония с этим ферментом. Помимо ингибирующего эффекта на биосинтез карнитина Мельдоний, как оказалось, способен блокировать транс-

порт карнитина внутри митохондрий путем ингибирования карнитин-ацилтрансферазы. Позже было показано, что Мельдоний ингибирует Na^+ -зависимый транспорт карнитина в культивируемые мышечные трубочки и изолированные миоциты. Показано, что OCTN 2 транспортирует Мельдоний даже более эффективно, чем карнитин (Grigat et al., 2009), что даже позволило выдвинуть гипотезу о том, что этот транспортер является главной мишенью Мельдония. Гипотезу подтверждает и вызываемое Мельдонием компенсаторное увеличение экспрессии гена OCTN 2 в почках (Schürch et al., 2010), и экспрессия данного транспортера в эндотелии предсердий человека (Grube et al., 2006). Получены новые данные о возможном ингибировании Мельдонием и карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (Orpedisano et al., 2008). Таким образом, Мельдоний эффективно снижает синтез карнитина посредством ингибирования: 1) γ -бутиробетаингидроксилазы; 2) OCTN 2; 3) карнитин-ацетилтрансферазы и 4) карнитин-ацилкарнитинтранслоказы. Кроме того, имеются данные об увеличении почечной экскреции карнитина и конкурентном ингибировании транспорта

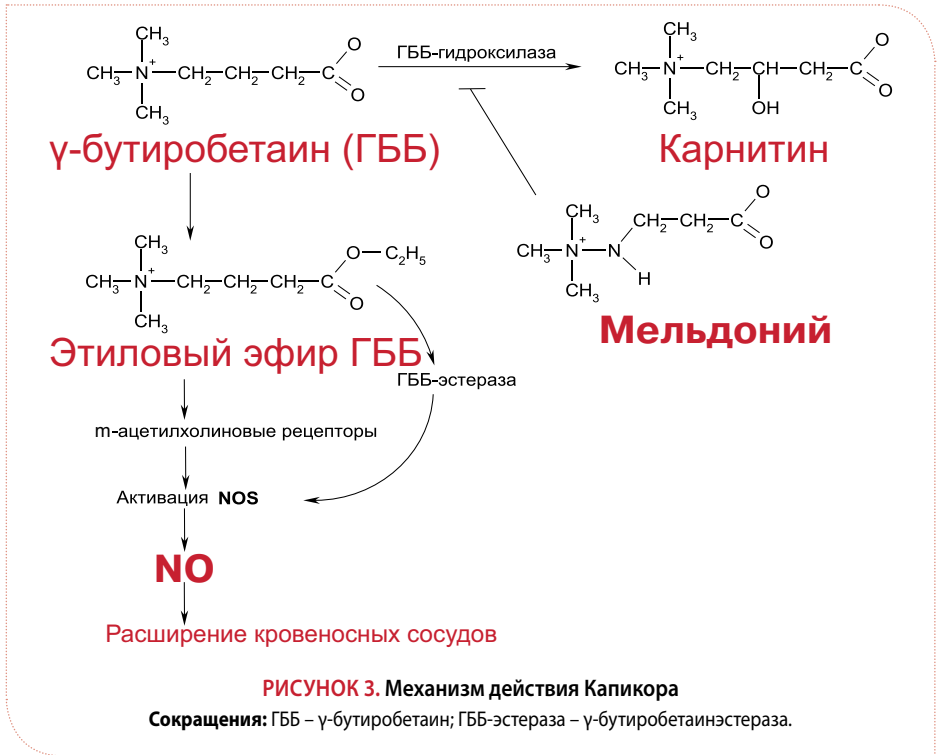


карнитина через мембрану микроворсинок щеточной каймы почек, которое считается столь же важным в механизме действия Мельдония как и блок биосинтеза карнитина.

Получены убедительные доказательства отсутствия неблагоприятного воздействия препарата на функции сердца и печени. Несмотря на ингибирование окисления жирных кислот, сразу в двух исследованиях отмечено отсутствие стеатоза печени у животных, длительно получавших Мельдоний (Liepinsh et al., 2009; Trumbeckaite et al., 2009). Все вышесказанное подтверждает, что Мельдоний при помощи ряда различающихся механизмов способен регулировать в клетках количество доступного карнитина и вместе с тем скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, что является необходимым инструментом регуляции энергетического метаболизма в условиях кислородного голодания. Однако, для лечебного эффекта важно не только снизить уровень карнитина, но также повысить уровень γ -бутиробетаина. Объяснить этот эффект может второй карнитин-независимый механизм действия, способствующий проявлению NO-зависимых эффектов, которые наиболее сильно выражены у Капикора (комбинация Мельдоний + γ -бутиробетаин).

7. «БЫСТРЫЙ», КАРНИТИН-НЕЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАПИКОРА (МЕЛЬДОНИЙ + γ -БУТИРОБЕТАИН), СПОСОБСТВУЮЩИЙ ИНДУКЦИИ ЭНДОТЕЛИЕМ ОКСИДА АЗОТА

Снижение уровня карнитина в организме возможно лишь при длительном курсовом введении Мельдония. ГББ синтезируется всеми соматическими клетками, скорость его биосинтеза контролируется интенсивностью образования и потребления энергии и концентрацией карнитина – переносчика жирных кислот к месту их утилизации через митохондриальные мембраны. Поэтому падение концентрации карнитина вызывает увеличение скорости биосинтеза его предшественника – ГББ, а в случае снижения потребности в энергии или избыточного накопления карнитина – подавляется биосинтез ГББ. В случае блокирования γ -бутиробетаингидроксилазы, γ -бутиробетаин (ГББ), который при гидроксильровании превращается в карнитин, может подвергаться этерификации. Структура сложного этилового эфира γ -бутиробетаина поразительно напоминает структуру ацетил-



холина. Furchgott (1980) обнаружил, что ацетилхолин взаимодействует с рецепторами клеток эндотелия кровеносных сосудов, приводит к образованию малых молекул, мигрирующих в мышечный слой и вызывающих его расслабление, впоследствии которые были идентифицированы как NO-радикалы. Т.о. активация ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов вызывает индукцию биосинтеза NO-радикалов.

Доказано, что «быстрый», карнитин-независимый механизм действия Мельдония усиливается при его одновременном применении вместе с γ -бутиробетайном (ГББ). Эта комбинация предотвращала вазоконстрикцию, вызванную ингибитором синтазы оксида азота (Kalvinsh, Veveris, 1999), т.о. комбинация Мельдония и ГББ оказалась более сильным вазорелаксантом, чем ее компоненты в отдельности (Sjakste et al., 2004).

Как же объяснить быстрые эффекты Мельдония + ГББ, а также зависимость от оксида азота? Объяснение может дать предложенная И.Я. Калвиншем гипотеза о существовании определенной системы передачи сигнала, основанной на сложных эфирах γ -бутиробетаина (Kalvinsh et al., 2006). ГББ легко этерифицируется, структура этилового эфира ГББ имеет те же центры связывания с рецептором, что и ацетилхолин. Гипотетический механизм «быстрого» действия препарата можно представить себе следующим образом:

1. Введение Мельдония сдвигает равновесие между гидроксильрованием ГББ до карнитина в сторону образования эфиров ГББ. Эфиры ГББ физиологически активны, их эффекты развиваются очень быстро.
2. Эфиры ГББ связываются со специфическими рецепторами и/или *m*-ацетилхолиновыми рецепторами, ГББ-эстераза гидролизует связанные с рецепторами эфиры подобно ацетилхолинэстеразе.
3. Гидролиз эфиров ГББ запускает передачу сигнала с возможным участием вторичных мессенджеров (**Рис. 3**). Было доказано, что эфиры ГББ связываются с ацетилхолиновыми рецепторами, то есть эфир ГББ оказался мощным агонистом *m*-ацетилхолиновых рецепторов (Dambrova et al., 2004), молекулярная структура этих соединений позволяет им связываться с активным центром ацетилхолинэстеразы (Kalvinsh et al., 2006; Sjakste et al., 2005). Оксид азота оказался самым подходящим кандидатом на роль вторичного мессенджера для передачи сигнала после гидролиза эфиров ГББ. Вышеупомянутые результаты обеспечивают доказательство того, что эфиры ГББ являются мощными NO-зависимыми вазорелаксантами, а сам ГББ – слабым вазорелаксантом, однако Мельдоний усиливал его эффект (Sjakste et al., 2004). Нам удалось уловить небольшое и быстро проходящее увеличение синтеза окиси азота в некоторых органах крыс после введения Мельдония (Dzintare et al., 2002; Sjakste et al., 2004). Интересно, что по времени (15-30 мин после введения) этот эффект совпадал с падением давления у некоторых людей, принявших разовую дозу Мельдония (Эниня и др., 1991; Sokolovska et al., 2006). Ни Мельдоний, ни ГББ, ни эфиры последнего не взаимодействуют непосредственно с синтазами окси-

да азота, поэтому возможно только опосредованное рецепторами действие.

Учитывая вышеприведенные соображения, механизм действия Капикора (Мельдоний + γ -бутиробетаин) можем представить себе следующим образом:

1. Одновременное введение Мельдония и ГББ сопровождается быстрым накоплением эфиров ГББ, так как концентрация ГББ высокая, а Мельдоний не позволяет гидроксировать ГББ.
2. Образующиеся эфиры ГББ связываются со своими специфическими рецепторами и/или с m-ацетилхолиновыми рецепторами.
3. Происходит активация эндотелиальной синтазы оксида азота и биосинтез окиси азота.
4. Оксид азота вызывает вазорелаксацию и ряд других механизмов – NO-зависимых эффектов.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. КАПИКОР – ИННОВАЦИОННЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Таким образом, в отличие от Мельдония комбинация Мельдоний + γ -бутиробетаин способствует в большей степени физиологическому образованию эфиров ГББ и впоследствии более быстрому синтезу оксида азота. Быстрое наступление NO-зависимых эффектов является основным преимуществом Капикора. Следовательно более выраженные и быстрые NO-зависимые эффекты обеспечивают Капикору мощное кардио- и церебропротективное действие, которое выгодно отличает его от предшественников. В последнее время заметен лавинообразный рост числа научных публикаций по исследованию роли оксида азота и возможно впереди нас ждет еще много открытий по изучению его функций.

Как отметил лауреат Нобелевской премии Луи Игнаро: «Оксид азота имеет решающее значение для здоровья и долголетия. Разница между здоровьем и заболеванием зависит от уровня и активности оксида азота в организме».

*Литература в редакции журнала «Медичні перспективи».
Статья опублікована в №2/ Том XVII / 2012.*

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАПИКОР В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ БИНАРНОЙ ТЕРАПИИ

Зупанец И.А., Шебеко С.К.

*Национальный фармацевтический университет, кафедра
клинической фармакологии и клинической фармации, г. Харьков*

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в мире в структуре общей смертности населения. Согласно статистическим данным Украина занимает одну из ведущих позиций в Европе по показателю преждевременной смертности от кардиоваскулярной патологии – в 2014 г. на ее долю пришлось 66% от всех летальных случаев, при этом стандартный коэффициент смертности составил 961 на 100 000 населения, что в среднем в 3 раза выше, чем в большинстве стран ЕС. Все вышеизложенное обуславливает актуальность поиска и внедрения эффективных средств коррекции ишемических состояний для пациентов данного профиля.

В современной антиишемической терапии широко известна метаболическая концепция, которая подразумевает нормализацию окислительных процессов (снижение окисления жирных кислот и усиление окисления глюкозы) и, как следствие, повышение эффективности использования кислорода. Однако же исследования последних лет доказали чрезвычайную важность гемодинамической концепции, заключающейся прежде всего в коррекции дисфункции эндотелия сосудов и компенсации, таким образом, нарушенного кровообращения. В конечном итоге оба подхода усиливают адаптацию тканей к функционированию в условиях пониженной доставки кислорода и, как следствие, способствуют сохранению их структуры, целостности и функциональной активности.

Наиболее известными препаратами метаболического действия на сегодняшний день являются мельдоний и триметазидин. Оба препа-

рата снижают интенсивность процессов окисления жирных кислот, усиливают гликолиз и повышают эффективность энергопродукции. Однако же сравнительный анализ механизмов их действия позволяет выявить у мельдония ряд преимуществ. Прежде всего, снижая окисление только длинноцепочечных жирных кислот, мельдоний не приводит к накоплению недоокисленных жирных кислот в митохондриях, в отличие от триметазидина. Так же мельдоний способствует активации биосинтеза оксида азота и связанной с этим вазодилатации. Следует отметить, что скорость наступления данного эффекта, а также степень его выраженности недостаточно высока.

В связи с вышеизложенными подходами к коррекции ишемических состояний и определенными недостатками монопрепарата мельдония (низкая скорость и степень выраженности эффекта вазодилатации), научный интерес представляет модификация его фармакологических свойств субстанцией гамма-бутиробетаина (ГББ), что лежит в основе разработки антиишемического препарата Капикор, воздействующего на функцию эндотелия.

Известно, что мельдоний ингибирует гамма-бутиробетаингидроксилазу и, таким образом, снижает синтез карнитина из ГББ. С одной стороны, это приводит к снижению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных жирных кислот, усиливает гликолиз и эффективность использования кислорода. С другой стороны, это приводит к накоплению ГББ, повышению биосинтеза NO и вазодилатации. Однако же в бинарном механизме действия мельдония метаболическая составляющая более выражена, чем вазодилатирующая и комбинирование его с ГББ компенсирует данный недостаток. Добавление ГББ, на фоне угнетения его превращения в карнитин, приводит к его резкому накоплению, усилению синтеза NO и высокой скорости развития вазодилатирующего эффекта. Следует отметить, что данный эффект реализуется не только через неизменный субстрат ГББ, но и через его метаболиты – этиловый и метиловый эфиры, которые по силе действия значительно превосходят сам ГББ.

Наглядной демонстрацией значения ГББ и его метаболитов в обеспечении скорости и степени выраженности вазодилатирующего эффекта в фармакодинамическом профиле Капикора являются резуль-

таты изучения влияния мельдония, ГББ и его эфиров на синтез NO в сыворотке крови и ткани миокарда (Sjakste N. et al., 2004). В данном исследовании показано, что как в миокарде, так и в крови наибольшая концентрация NO через 15 мин возникает именно под влиянием ГББ. Далее в миокарде наибольшую активность проявляет этиловый эфир ГББ, а в крови – мельдоний. Следует отметить, что этиловый эфир ГББ использовался в 100-кратно меньшей дозе, чем сам ГББ, и при этом по эффективности ему не только не уступал, но в миокарде значительно превосходил. Таким образом, именно ГББ и его метаболиты обеспечивают высокую скорость и степень воздействия на синтез NO и вазодилатацию в механизме действия Капикора.

Все вышеизложенное обусловило целесообразность проведения ряда экспериментальных исследований. Прежде всего, было изучено влияние Капикора на течение этанол-фуразолидонового поражения миокарда у крыс, в ходе которого была определена средняя эффективная доза препарата по кардиопротекторной активности. Капикор вводился в лечебно-профилактическом режиме в течение 10 дней в 3 дозах: 25, 50 и 100 мг/кг. В качестве показателя кардиопротекторной активности использовали интегральный показатель, рассчитанный как среднее арифметическое активностей Капикора по влиянию на каждый из 5 параметров: смещение сегмента ST над изолинией, содержание МБ-фракции КФК и АсАТ в крови, содержание ТБК-реактантов в гомогенате миокарда и массовый коэффициент миокарда. Полученный результат был подвергнут пробит-анализу для расчета средней эффективной дозы, при этом показатель ED_{50} составил 70,2 мг/кг по сумме действующих веществ, что в ходе последующего перерасчета на человека по константам биологической активности позволило получить следующие рекомендуемые дозы Капикора для его клинического применения в качестве кардиопротектора: 16,7 мг/кг или 1170 мг/сут при массе пациента 70 кг, что соответствует 5 капсулам препарата.

Дальнейшие экспериментальные исследования были посвящены изучению средней эффективной дозы Капикора по церебропротекторной активности, для чего была использована модель гемической гипоксии у крыс. Препарат вводился в таком же режиме дозирования, как и на предыдущем этапе. Церебропротекторную активность оценивали с помощью интегрального показателя, который расчи-

тывали на основании влияния Капикора на параметры, всесторонне отражающие течение гипоксического поражения головного мозга животных: время жизни, массовый коэффициент головного мозга, содержание ТБК-реактантов и N-ацетилглюкозамина в гомогенате головного мозга. Полученные результаты продемонстрировали четкую дозозависимость и также были подвергнуты пробит-анализу для расчета средней эффективной дозы. В результате этого был получен показатель ED_{50} , составивший 56,5 мг/кг. При экстраполяции данного показателя по константам биологической активности на человека для клинического использования Капикора в качестве церебропротектора был получен результат 13,5 мг/кг или 941,7 мг/сут при массе пациента 70 кг, что соответствует 4 капсулам препарата.

Таким образом, результаты проведенных исследований обуславливают целесообразность дальнейшего углубленного изучения влияния Капикора на эндотелиальную дисфункцию в условиях развития экспериментального поражения миокарда и головного мозга в дозах, полученных на предыдущих этапах исследования.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Корж А.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра общей практики – семейной медицины

В настоящее время установлено, что сосудистый эндотелий представляет собой динамически изменяемую систему, структурные и функциональные свойства которой тесно связаны с многочисленными локальными и системными стимулами, и что его фенотипическое модулирование при дисфункциональном состоянии может способствовать патогенетическим факторам риска поражения сосудов. Результаты экспериментальных и клинических исследований привели к формированию знаний об эндотелиальной дисфункции (ЭД), объединяющей огромный спектр нарушений сердечно-сосудистой системы в целом.

ЭД представляет собой нарушение взаимоотношений между факторами, поддерживающими гомеостаз сосудистой стенки и регулируемыми многочисленными функциями эндотелия. Нарушения функционального состояния эндотелия описаны при разнообразных патологических состояниях, таких как атеросклероз, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. При этом определено, что дисфункция эндотелия выявляется уже на ранних стадиях болезни. Поэтому глубокое понимание механизмов эндотелиальной дисфункции, predisposing к развитию заболеваний сердца и сосудов, позволит добиться более эффективной их профилактики и терапии.

При поражении сердечно-сосудистой системы ЭД характеризуется не только нарушенной вазодилатацией, но также повышением синтеза эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, сосудистым ремоделированием, увеличением адгезивных свойств и активированием процессов апоптоза. Специфическое снижение синтетической активности метаболического механизма L-аргинин-оксид азота показано при ЭД.

Более того, отмечено снижение белка эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS) в культуре эндотелиальных клеток человека.

Приведенные данные свидетельствуют о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы и подводят теоретическую базу для создания принципов лечения, основанных на идее восстановления функций эндотелия.

В настоящее время особый интерес вызывает новый комбинированный антиишемический препарат, восстанавливающий функцию эндотелия – Капикор, одна капсула которого содержит мельдония дигидрат (180 мг) и гамма-бутиробетаина дигидрат (60 мг). Повышение концентрации гамма-бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез оксида азота (NO) сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, снижает выраженность окислительного стресса и окисление липидов, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции.

О перспективности применения Капикора свидетельствует то, что практически все традиционные факторы риска развития ИБС – дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, 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.

Нами проведено исследование по изучению сравнительной клинической эффективности и безопасности Милдроната и различных доз Капикора в составе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II-III

функционального класса (ФК) с учетом их влияния на клиническое течение заболевания, толерантность к физической нагрузке и функциональное состояние эндотелия.

Показано, что включение Милдроната и Капикора в состав комплексной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК приводит к улучшению клинического течения стенокардии, позволяет достоверно увеличить переносимость физических нагрузок, качество жизни пациентов и в конечном итоге – улучшить клиническое течение заболевания. Эти изменения в наибольшей степени отмечены при использовании препарата Капикор в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки. Прием Капикора в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки сопровождается более выраженным и ранним антиангинальным действием по сравнению с назначением Милдроната 1000 мг или Капикора в дозе 1 капсула 2 раза в сутки.

Применение Капикора в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки улучшало показатели функции эндотелия по результатам манжеточной пробы через 2 недели от начала терапии, в то время как Милдронат 1000 мг или Капикор в дозе 1 капсула 2 раза в сутки оказывали меньшее воздействие на функцию эндотелия и лишь через 6 недель лечения. Улучшение эндотелиальной функции является одним из основных факторов профилактики развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС, а также обуславливает повышение эффективности антиангинальной фармакотерапии.

Кроме того, назначение Капикора и Милдроната в течение 6 недель у больных стабильной стенокардией приводило к снижению асимметричного диметиларгинина, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия.

Таким образом, в настоящее время доказано, что улучшение эндотелиальной функции является важным механизмом реализации клинической эффективности сердечно-сосудистых средств. Данные о роли дисфункции эндотелия определяют перспективность дальнейших исследований по созданию методов лечения, основанных на улучшении функционального состояния эндотелия.

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ КАПИКОРА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И МОЗГА У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ I-II СТЕПЕНИ

*Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В.,
Чижова В.П. ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины», г. Киев*

Цель работы: анализ влияния препарата Капикор на функциональное состояние сердечно-сосудистой и нервной систем у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст., включающее клинично-неврологический осмотр, нейропсихологическое обследование (тест Лурия, тест Мюнстерберга, шкала Спилбергера-Ханина). Проводились анализ мозгового кровотока (EN VISOR, Philips), биоэлектрической активности головного мозга (Neurofax EEG-1100, Nihon Kohden), морфофункционального состояния сердца (Эхо-КГ), изучение вегетативной регуляции сердечной деятельности (холтеровское мониторирование ЭКГ) и функционального состояния эндотелия (лазерная доплеровская флоуметрия на аппарате BLF-21D, Transonic Systems Inc.). Капикор назначали по 2 капсулы 2 раза в день в течение 30 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ влияния курсового приема Капикора на эмоционально-мнестические функции у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. показал улучшение краткосрочной, долговременной памяти, внимания, снижение уровня тревоги и депрессии. Влияние Капикора на церебральную гемодинамику более выражено, чем у мельдония

и характеризуется повышением линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) как в экстракраниальных (правая и левая внутренние сонные артерии (ВСА)), так и в интракраниальных (правая и левая средние мозговые артерии (СМА), правая передняя мозговая артерия (ПМА)), сосудах каротидного бассейна на фоне снижения индексов периферического сопротивления в обеих общих сонных артериях (ОСА) и позвоночных артериях (ПА), правых ВСА, ПМА, задних мозговых артериях (ЗМА) и левой СМА. У больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием Капикора происходит реорганизация биоэлектрической активности головного мозга: увеличивается мощность в диапазоне альфа-1, альфа-2, бета-1-ритмов и снижается мощность в диапазоне дельта-ритма. Установлено быстрое и выраженное влияние препарата Капикор на эндотелиальную функцию. По сравнению с мельдонием увеличивается пик постокклюзионной реактивной гиперемии и время восстановления к исходному уровню. Капикор оказывает корректирующее влияние на вегетативную регуляцию сердца, о чем свидетельствует восстановление симпато-парасимпатического баланса как суммарно за весь период мониторинга, так и отдельно во время бодрствования и сна.

Таким образом, у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. Капикор оказывает мультимодальное влияние: активизирует эмоционально-мнестическую деятельность, улучшает мозговой кровоток и положительно структурирует биоэлектрическую активность головного мозга.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАПИКОР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Мищенко Т.С., Здесенко И.В.

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
НАМН Украины», г. Харьков*

Цереброваскулярная патология является наиболее распространенной в современном мире. В популяции возрастает количество не только острых, но и хронических нарушений мозгового кровообращения. По данным официальной статистики МОЗ Украины и проведенных статистических регистров дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) составляет до 90% в структуре всех форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). С каждым годом в нашей стране наблюдается неуклонный рост ЦВЗ именно за счет этой формы нарушения мозгового кровообращения. Наиболее частыми факторами риска ДЭ являются атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), болезни сердца. Сочетание этих факторов повышает степень риска развития мозгового инсульта, деменции и требует более активного медикаментозного вмешательства.

В настоящее время на фармакологическом рынке появился комплексный препарат Капикор производства АО «Олайнфарм» (Латвия), содержащий мельдония дигидрат (180 мг) и γ -бутиробетаина дигидрат (60 мг), являющийся церебро- и кардиопротектором. Препарат оказывает выраженный антиишемический эффект и положительно влияет на восстановление функции эндотелия, которая страдает при ЦВЗ.

Вышеизложенное послужило предпосылкой к проведению настоящего исследования, **цель** которого: оценить эффективность и переносимость препарата Капикор производства АО «Олайнфарм» (Латвия) в сравнении с лекарственным средством Милдронат произ-

водства фирмы «Grindex» в лечении больных с ДЭ II стадии и СД II типа на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено сравнительное исследование эффективности препарата Капикор по отношению к препарату Милдронат у 26 больных с ДЭ II стадии. Мужчин было 10, женщин – 16. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 5,8$ лет. По характеру сосудистого заболевания у 14 больных была диагностирована гипертоническая болезнь, у 6 – атеросклероз, в 6 случаях имело место сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом. Все больные страдали СД II типа.

Включенные в исследование испытуемые методом простой рандомизации в соотношении 1:1 были распределены на две группы – основную и контрольную (по 13 пациентов).

Группы больных были однородными по возрасту, полу (в группах преобладали женщины), массе, выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики. Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали Капикор по 2 капсулы 2 раза в сутки, контрольной – Милдронат по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в сутки на протяжении четырех недель. В состав базисной терапии входили антигипертензивные препараты, витамины, физиотерапевтические методы исследования.

Основными методами обследования были: общеклинические (клинико-неврологическое, психодиагностическое (MMSE) обследование), инструментальные - транскраниальная доплерография (ТКД), клинико-лабораторные.

Наиболее значительными и распространенными жалобами у больных были: головные боли, чувство тяжести, шум в голове, головокружения, снижение памяти, внимания, изменения настроения, повышенная раздражительность, утомляемость. Выраженность жалоб соответствовала 2-3 баллам.

Ведущими клиническими синдромами были:

- ликворно-гипертензионный (56%),
- вестибуло-атактический (92%),
- пирамидной недостаточности (64%),

- цефалгический (65%),
- астенический (98%),
- когнитивных нарушений – (94%).

Синдромальная структура, характер и выраженность субъективной и объективной неврологической симптоматики у больных обеих групп до начала лечения были идентичными, количественно сходными.

В процессе 4-недельного лечения у пациентов обеих групп происходило постепенное снижение выраженности основных клинических проявлений до 0-1 балла, динамика количественных сдвигов в сравниваемых группах была идентичной.

При психодиагностическом исследовании общий показатель по шкале MMSE у пациентов основной и контрольной групп практически не отличался и составлял $25,3 \pm 2,2$ балла. В процессе лечения у пациентов обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей когнитивной сферы, однако, у больных основной группы сумма баллов по MMSE увеличилась на 3 единицы и общий показатель когнитивной продуктивности после лечения составил $(28,4 \pm 1,9)$ баллов. У пациентов контрольной группы сумма баллов по MMSE увеличилась на 2 единицы и общий показатель когнитивной продуктивности после лечения составил $(27,2 \pm 1,5)$ баллов.

По данным ТКД у всех больных выявлялось достоверное увеличение комплекса «интима-медиа» (более 0,9 мм), лишение его дифференциации на слои, большое количество кальцифицированных бляшек, отмечалось снижение линейной систолической скорости кровотока в бассейне СМА до $62,4 \pm 2,6$ см/с, снижение пульсационного индекса, снижение потокозависимой вазодилатации (ПЗВ) до 4,2%, что свидетельствовало об ухудшении эластико-тонических свойств церебральных сосудов.

В процессе лечения пациентов препаратом Капикор показатели церебральной гемодинамики по данным ТКД улучшались – увеличилась ЛСК в бассейне СМА (на 26 % и составила $(78,7 \pm 3,8)$ см/с), нормализовался пульсационный индекс, увеличивались исходно низкие показатели ПЗВ (до 12,5 %), что говорило о восстановлении функции эндотелия. В процессе лечения препаратом Милдронат динамика в показателях церебральной гемодинамики была незначительной, прироста кровотока в плечевой артерии в пробе с ПЗВ не отмечалось.

Результаты проведенного исследования позволили заключить, что препарат Капикор оказывает достаточно выраженное терапевтическое влияние на клинические показатели, когнитивные функции, астеническую симптоматику, церебральную гемодинамику у исследуемых больных. Полученные данные показали, что у пациентов с ДЭ II ст и СД II типа препарат Капикор является более эффективным, чем препарат Милдронат. Нормализация эндотелийзависимого вазодилаторного ответа в плечевой артерии при назначении препарата Капикор указывает на восстановление функции эндотелия.

Проведенный курс лечения препаратом Капикор не выявил каких-либо побочных эффектов или явлений непереносимости.

Обобщенная оценка показателей переносимости препарата у пациентов характеризовалась как «хорошая». Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать препарат Капикор для лечения больных с ДЭ II стадии и СД II типа.

СОВРЕМЕННАЯ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ И СОСУДИСТЫЙ ТОНУС

Приходько В.Ю., Кашковский Д.О., Приходько В.М.

ИМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра терапии и гериатрии

В последние десятилетия пристальное внимание уделяется изучению состояния и функции эндотелия как ключевого органа, определяющего прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и развитие осложнений. Эндотелий является регуляторным органом, выполняющим эндокринные, антикоагулянтные, иммунные и др. функции. Именно от состояния эндотелия зависит, насколько адекватно работает система микроциркуляции и кровоснабжаются жизненно важные органы. Вместе с тем эндотелий – уязвимый орган. При хроническом стрессе, метаболическом синдроме, сахарном диабете и атеросклерозе эндотелий постоянно находится под влиянием медиаторов воспаления, ФНО-альфа, других цитокинов, гормонов, кининов и продуктов окислительного стресса. В комплексе с высокой гемодинамической нагрузкой (артериальная гипертензия) и проатерогенными изменениями липидов это способствует избыточному синтезу факторов роста (факторы роста тромбоцитов и фибробластов, инсулиноподобный фактор роста-I, интерлейкин-I, эндотелин-I, ангиотензин II) и их ингибиторов (гепарин сульфат, трансформирующий фактор роста β , простаглицин, оксид азота, брадикинин). Это приводит к нарушению нормальной регенерации эндотелиальных клеток, перестройки сосудистой стенки, включению в процесс форменных элементов крови и формированию «системного воспалительного синдрома», а системное воспаление, в свою очередь, связано с прогрессированием инсулинорезистентности, усугубляя проявления метаболического синдрома. Поэтому эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как связующее звено между факторами сердечно-сосудистого риска и манифестированной патологией (ишемической болезнью сердца, мозга и другими последствиями атеросклероза и артериальной гипертензии).

Одним из важнейших регуляторных веществ, синтезируемых эндотелием, является оксид азота (NO). Оксид азота синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы в эндотелиальных клетках. NO активирует гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках, стимулируя синтез ц-ГМФ, собственно вызывающего вазодилатацию. NO является веществом быстрого реагирования и синтез его в здоровом организме чутко реагирует на потребности тканей в доставке крови. Однако, эти процессы могут существенно нарушаться при различной хронической сосудистой патологии. NO не только оказывает местное вазодилатирующее действие, но и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, препятствует прогрессированию атеросклероза, подавляет адгезию тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию. Поэтому здоровый эндотелий является гарантией поддержания циркуляторного гомеостаза и гомеокинеза в тканях всех органов и систем. Резонно предположить, что эндотелий является мишенью препаратов метаболического действия, для которых пока не доказано влияние на прогноз, но четко прослеживается положительное симптоматическое действие. Такие препараты как мельдоний (Вазонат) не только перестраивают метаболизм кардиомиоцитов, переводя их на более эргономный путь окисления глюкозы, но и обладают антиоксидантным, а также недостаточно быстрым вазодилатирующим действием. Механизмы действия мельдония представлены следующими принципиальными направлениями:

- 1.** Подавление окисления ВЖК и стимуляция окисления глюкозы, что позволяет органу эффективно функционировать в условиях хронической гипоксии, снижает активность перекисного окисления липидов на уровне целостного организма. Последнее получило подтверждение в работах А.Н. Корж (2009), который показал достоверное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, снижение функционального класса СН и улучшение сократительной способности миокарда, а также снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и активизацию антиоксидантной защиты организма в группе больных, получавших Вазонат в качестве дополнительного лечения на фоне стандартной терапии СН. Описанные эффекты автор объясняет метаболическими (ингибирование окисления жирных кислот) и антиоксидантными свойствами препарата. Стимуляция окисления глюкозы

в тканях особенно актуальна в условиях инсулинорезистентности, которая свойственна метаболическому синдрому.

2. Стимуляция синтеза гамма-бутиробетаина (ГББ), который оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию, позволяет улучшить функцию эндотелия, однако положительное влияние мельдония на сердечно-сосудистую систему начинает проявляться лишь после того, как концентрация ГББ во всем организме существенно возрастет. На это уходит, как правило, около 10 дней. Этот эффект реализуется на уровне печени благодаря хорошей васкуляризации этого органа, и большой роли его ретикуло-эндотелиальной системы в регуляции функции эндотелия на уровне всего организма. Кроме того, ГББ по структуре сходен с ацетилхолином, что может обеспечивать подобные ацетилхолину эффекты мельдония. Ацетилхолинподобный эффект мельдония позволяет влиять не только на регуляцию сосудистого тонуса, но и оказывать корректирующее влияние на вегетативную дисфункцию, которой приписывается значимая роль в увеличении кардиоваскулярного риска у больных с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне инсулинорезистентных состояний (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, жировой гепатоз).

Еще более выраженное и быстрое влияние на сосудистый тонус и регуляцию сосудодвигательной функции должен оказывать новый препарат метаболического действия Капикор. Это комбинированный препарат, включающий мельдония дигидрат (180 мг) и гамма-бутиробетаин дигидрат (60 мг). Идея создания препарата базировалась на том, что снижение уровня карнитина и повышение уровня ГББ при использовании мельдония происходит медленно, только при длительном применении препарата. Снижение концентрации карнитина вызывает увеличение скорости биосинтеза ГББ как предшественника карнитина. А вот при снижении потребности тканей в энергии или при избыточном накоплении карнитина синтез ГББ тормозится. А ведь эффект препарата связан не только с его карнитин-опосредованными эффектами, но и с тем, что ГББ схож по структуре с ацетилхолином. За счет этого ГББ стимулирует рецепторы эндотелиоцитов и активирует синтез оксида азота в эндотелии. Поэтому сосудистые эффекты

мельдония во многом обусловлены именно скоростью накопления ГББ. Учеными, создавшими препараты мельдония доказано, что карнитин-независимый механизм действия мельдония усиливается при его одновременном применении с ГББ. Комбинация мельдония и ГББ оказалась более сильным вазодилататором, чем ее компоненты в отдельности (Сьяксте Н.И., 2004, 2012). И.Я. Калвиньшем предложена гипотеза системы передачи сигнала в сосудистой стенке с участием сложных эфиров ГББ, которая может объяснить более значимые сосудистые эффекты Капикора по сравнению с монопрепаратами Мельдония. Исходя из теории авторов препарата механизм действия Капикора может быть представлен следующим образом:

1. Одновременное введение мельдония и ГББ способствует быстрому накоплению эфиров ГББ. Это объясняется более высокой концентрацией ГББ и блокадой ГББ-гидроксилазы мельдонием (взаимопотенцирующее действие мельдония и ГББ).
2. Эфиры ГББ действуют на рецепторы сосудов (возможно, М-ацетилхолиновые рецепторы).
3. Активация NO-синтазы и увеличение образования оксида азота.
4. Вазодилатация, улучшение микроциркуляции, уменьшение агрегации и адгезии тромбоцитов.

Кроме того, возможно, вазодилататорная реакция способствует и более интенсивной доставке мельдония в ткани, где он и оказывает непосредственное действие на метаболизм клеток, будучи парциальным ингибитором окисления жирных кислот. Таким образом, Капикор, наряду с традиционным для мельдония эффектом подавления окисления длинноцепочечных жирных кислот и перехода клетки на метаболизм глюкозы с потреблением меньшего количества кислорода, оказывает и более выраженный сосудистый эффект, что особенно значимо у пациентов с АГ, ИБС, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, сахарным диабетом, хронической ишемией мозга.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В клинике ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины» на базе кафедры терапии и гериатрии НМАПО им. П.Л. Шупика было проведено исследование эффективности Капикора у больных с

артериальной гипертензией, атеросклерозом, ИБС, ишемической болезнью мозга в возрасте 50–80 лет. Было обследовано 30 человек.

Все пациенты получали базовую терапию: антигипертензивные препараты, статины (при необходимости) и ацетилсалициловая кислота. Ни один из пациентов не получал в дополнение к базовой терапии ноотропы или препараты комплексного метаболического действия. Базовая терапия оставалась без изменений. К лечению добавлялся Капикор по 2 капсулы 2 раза в день в течение 1 месяца. Оценивались изменения показателей после курсового лечения Капикором на фоне ранее принимаемой базовой терапии.

Методы обследования: физикальное обследование, измерение АД, тестирование по шкале САН (самочувствие-активность-настроение), оценка качества жизни по ВАШ, проба на эндотелиальную дисфункцию (проба Целермайера), суточное мониторирование АД, дуплексное сканирование сосудов шеи и головы.

Предварительные результаты исследования показали положительное влияние терапии Капикором на показатели нейропсихологического тестирования больных.

ТАБЛИЦА 1.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С АГ (50–80 ЛЕТ) ДО И ПОСЛЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ КАПИКОРОМ В ДОПОЛНЕНИЕ К БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ

ПОКАЗАТЕЛЬ (БАЛЛЫ)	БОЛЬНЫЕ С АГ ДО ЛЕЧЕНИЯ	БОЛЬНЫЕ С АГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	P
Опросник А.М. Вейна	27,6±3,7	19,4±3,5	<0,05
HADS , тревога	11,4±0,9	9,1±0,6	>0,05
HADS , депрессия	12,4±0,4	8,5±0,5	<0,05
Реактивная тревожность (Тест Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина)	38,5±4,1	32,8±4,3	>0,05
САН:			
Самочувствие	3,7±0,2	4,5±0,2	<0,05
Активность	3,2±0,3	4,0±0,2	<0,05
Настроение	4,1±0,3	4,3±0,3	>0,05
ВАШ оценки качества жизни	59,5±5,7	79,5±6,6	<0,05

ТАБЛИЦА 2.

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД, ДОСТОВЕРНО ИЗМЕНИВШИЕСЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ КАПИКОРОМ

ПОКАЗАТЕЛЬ	БОЛЬНЫЕ С АГ ДО ЛЕЧЕНИЯ	БОЛЬНЫЕ С АГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	% ИЗМЕНЕНИЯ
Пульсовое АД день , мм рт. ст.	63,5±5,4	53,3±6,0	-16,0%
Суточный индекс САД , %	6,2±1,5	8,9±1,4	+43,5%
Станд. откл. САД день , мм рт. ст.	20,1±2,3	16,7±2,2	-16,9%
Станд. откл. САД весь период , мм рт. ст.	20,9±1,9	16,3±2,0	-22,0%

Лечение Капикором способствовало уменьшению выраженности явлений вегетативной дисфункции по данным опросника А.М. Вейна: существенно уменьшились сердцебиение, одышка в покое, слабость, утомляемость при незначительной нагрузке. Также снизился показатель по госпитальной шкале депрессии, что можно объяснить противоастеническим действием препарата. Достоверно улучшилось самочувствие и увеличилась активность (физическая и социальная). Большинство больных отметили улучшение качества жизни по ВАШ, что результировалось в достоверном улучшении показателя.

Уровень АД у обследованных больных не изменился, но было отмечено уменьшение вариабельности АД по данным суточного мониторинга, уменьшение пульсового АД и нормализация суточного профиля АД.

Важным фактом, который можно объяснить влиянием на микроциркуляцию, улучшением периферического кровотока, а также уменьшением выраженности гиперсимпатикотонии является уменьшение пульсового АД. Известно, что уровень его выше 60 мм рт. ст. является существенным фактором увеличения сердечно-сосудистого риска у пожилых людей. При этом уменьшилась вариабельность САД (по данным его стандартного отклонения), что отражает меньшую пульсаторность кровотока, в том числе и мозгового. У обследованных больных увеличился суточный индекс САД, что отражало уменьшение количества «non-dipper» – людей с недостаточным ночным сни-

жением систолического АД. В последнее время кардиологи полагают, что многие положительные эффекты препаратов связаны не столько с их дополнительными (плейотропными) свойствами, сколько с более значимым влиянием на АД и, в том числе, на его производные (центральное давление в аорте, вариабельность, ночное снижение). По механизму действия Капикор не является антигипертензивным препаратом, но улучшая микроциркуляцию, периферическое кровообращение, интенсифицируя кровоток в органах и тканях, Капикор косвенно может влиять на отдельные производные АД – его лабильность, пульсаторный характер, суточный ритм. Это мы и наблюдали у обследованных пациентов.

Изучение влияния Капикора на эндотелий показало положительное влияние препарата на эндотелиальную функцию: среди обследованных количество людей с эндотелиальной дисфункцией уменьшилось с 24 человек (80%) до 16 (53%).

Обращает на себя внимание достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии с 5,72% до 8,0%, что свидетельствует о положительном влиянии на функцию эндотелия. При этом достоверно увеличилась скорость кровотока в плечевой артерии, что можно объяснить более интенсивным кровотоком в микроциркуляторном русле и, соответственно, улучшением оттока крови ниже места локации. При отсутствии достоверного увеличения диаметра сосуда и одновремен-

ТАБЛИЦА 3.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С АГ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАПИКОРОМ

ПОКАЗАТЕЛЬ	БОЛЬНЫЕ С АГ ДО ЛЕЧЕНИЯ	БОЛЬНЫЕ С АГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	P
Д ₁ , мм	4,02 ± 0,20	4,06 ± 0,20	>0,05
ЛШК ₁ , м/с	0,388 ± 0,082	0,416 ± 0,075	<0,05
Д ₂ , мм	4,25 ± 0,25	4,39 ± 0,17	>0,05
ЛШК ₂ , м/с	0,392 ± 0,072	0,439 ± 0,076	<0,05
Δ Д, %	5,72 ± 0,15	8,0 ± 0,20	<0,05
Δ ЛШК, %	1,03 ± 0,08	5,53 ± 0,07	<0,05

ТАБЛИЦА 4.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ КАПИКОРОМ НА ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ С АГ

ПОКАЗАТЕЛЬ	БОЛЬНЫЕ С АГ ДО ЛЕЧЕНИЯ	БОЛЬНЫЕ С АГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	<i>P</i>
RI CMA_{np}	0,75±0,09	0,65±0,08	>0,05
PI CMA_{np}	1,23±0,12	1,04±0,11	<0,05
RI CMA_{лев}	0,69±0,07	0,66±0,08	>0,05
PI CMA_{лев}	1,19±0,11	0,98±0,10	<0,05
RI OA	0,72±0,08	0,62±0,07	>0,05
PI OA	1,12±0,10	1,02±0,08	>0,05
Общий мозговой кровоток, мл/мин	630,4±45,3	718,9±31,2	<0,05

ном увеличении скорости кровотока в нем можно сделать вывод об увеличении объемного кровотока в периферических тканях. На фоне улучшения физической работоспособности, уменьшения выраженности астении, предположение о таком эффекте Капикора выглядит вполне обоснованным. В целом по группе увеличился не только прирост диаметра плечевой артерии, но и прирост скорости кровотока в ней.

Значимым гемодинамическим бассейном является церебральный. Изучение состояния церебрального кровотока показало достоверное уменьшение индекса пульсации в средней мозговой артерии (СМА) и некоторое увеличение общего объемного мозгового кровотока (по каротидному и вертебро-базиллярному бассейну). Уменьшение пульсаторности кровотока в СМА отражает общую тенденцию уменьшения пульсового АД и может иметь важное значение у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией. Эти данные свидетельствуют о признаках улучшения церебрального кровотока у пациентов с АГ при лечении Капикором. Индексы сопротивления сосудов не изменились достоверно, а вот общий мозговой кровоток увеличился, что также отражает положительные сдвиги, которые могут иметь клиническое значение у больных с хронической ишемией мозга.

ВЫВОДЫ

- 1.** Добавление Капикора в комплексное лечение больных с АГ, хронической ИБС, хронической ишемией мозга приводит к уменьшению депрессии, явлений вегетативной дисфункции (в первую очередь, кардиальных ее проявлений), увеличению активности пациентов, улучшению их самочувствия и качества жизни.
- 2.** Курс лечения Капикором способствует уменьшению уровня пульсового АД, уменьшению вариабельности систолического АД и нормализации его суточного ритма.
- 3.** Капикор положительно влияет на функцию эндотелия, способствуя ее нормализации у 27% больных. При этом отмечается тенденция к увеличению объема кровотока в периферических тканях, что может объяснять заметный клинический противоастенический эффект Капикора.
- 4.** Добавление Капикора к базовой терапии пациентов с хронической ишемией мозга способствует уменьшению индекса пульсации в средней мозговой артерии, что, вероятно, связано с уменьшением пульсового АД и улучшением микроциркуляции. При этом достоверно увеличивается общий объемный мозговой кровоток.
- 5.** Капикор показал способность оказывать сосудистые эффекты, заключающиеся в коррекции эндотелиальной дисфункции, улучшении церебрального кровотока и оптимизации суточного ритма и лабильности артериального давления у пациентов с АГ, ХИБС и хронической ишемией мозга.



CAPICOR®

Інструкція для медичного застосування препарату КАПІКОР (CAPICOR)*

Капсула містить: мельдонію дигідрату 180 мг і γ -бутиробетаїну дигідрату 60 мг №20, №60

Склад. Діючі речовини: мельдонію дигідрат (мельдоній), гамма-бутиробетаїну дигідрат; 1 капсула містить мельдонію дигідрату – 180 мг, гамма-бутиробетаїну дигідрату – 60 мг; *допоміжні речовини:* гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, крохмаль картопляний, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати, комбінація.

Код АТС. C01E B20.

Показання. У складі комплексної терапії. Ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарда, ішемічна кардіоміопатія, постінфарктний кардіосклероз). Хронічна серцева недостатність. Дисгормональна кардіоміопатія. Гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу (мозковий інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія, цереброваскулярна недостатність). Нейроциркуляторна дистонія; вегетосудинна дисфункція.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату та його компонентів. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку при внутрішньочерепних пухлинах).

Спосіб застосування та дози. Дорослим призначають внутрішньо, незалежно від прийому їжі. У складі комплексної терапії по 2 капсули 1-3 рази на добу. Курс лікування – від 2 до 6 тижнів. Максимальна добова доза становить 6 капсул. Повторні курси (зазвичай 2-3 рази на рік) можливі після консультації з лікарем.

Побічні реакції. Препарат віднесений до V класу токсичності.

З боку імунної системи: рідко – алергічні реакції (почервоніння шкіри, шкірне висипання, свербіж, набряк). *З боку централь-*

ної нервової системи: рідко – збудження. *З боку серцево-судинної системи:* рідко – тахікардія, зміна артеріального тиску, аритмія. *З боку травного тракту:* рідко – диспептичні явища.

Передозування. Випадки передозування не відомі. У разі передозування терапія симптоматична.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування Капікору під час вагітності не доведена. Для запобігання можливому негативному впливу на плід під час вагітності препарат не призначають. Не виявлено, чи виділяється Капікор в грудне молоко. Якщо лікування Капікором для матері є необхідним, тоді годування груддю припиняють.

Діти. Застосування препарату дітям протипоказано.

Особливості застосування. Препарат з обережністю застосовують при хронічних захворюваннях печінки та нирок. Через можливий розвиток стимулюючого ефекту останній прийом препарату рекомендується не пізніше ніж за 3-4 години до сну.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Немає даних про негативний вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії. Посилює терапевтичні ефекти блокаторів β -адренорецепторів, серцевих глікозидів, деяких гіпотензивних препаратів. Можливе також застосування разом з антиангінальними засобами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними препаратами, діуретиками, бронхолітиками.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Капікор – комплексний препарат, терапевтичні ефекти якого обумовлені комбінацією двох активних компонентів:

- мельдонію дигідрату;
- гамма-бутиробетайну дигідрату.

Така комбінація забезпечує потужнішу і швидку кардіо- та церебропротекторну дію Капікору, усуваючи залежність швидкості настання терапевтичних ефектів від виснаження організму в умовах ішемії та стресу різного генезу (оксидативного у тому числі).

Гамма-бутиробетайну дигідрат посилює дію Капікору, впливаючи на індукцію біосинтезу NO, захищає клітини від токсичного впливу вільних радикалів, нормалізує оксидантний гомеостаз на клітинному рівні, позитивно впливає на функцію ендотелію.

Мельдонію дигідрат гальмує транспорт довголанцюгових жирних кислот та їх метаболітів у мітохондріях, завдяки зниженню біосинтезу карнітину, що зберігає аеробний шлях метаболізму в умовах тканинної гіпоксії, запобігає виснаженню запасів АТФ та креатинфосфату в клітинах, накопиченню молочної кислоти та виникненню клітинного ацидозу, порушенню ферментативних процесів та дисфункції іонних каналів, а також разом з цим чинить певний вплив на підвищення концентрації в організмі гамма-бутиробетайну дигідрату.

Ці сукупні механізми забезпечують оптимальний рівень гамма-бутиробетайну дигідрату, що обумовлює більш виражені та швидкі NO-залежні ефекти: вазодилатуючий, антиагрегантний, антикоагулянтний, антиоксидантний та інші; впливає на регуляцію апоптозу та проліферацію, підтримання судинного гомеостазу та інші.

Препарат виявляє антиішемічний, церебро-, кардіопротекторний та імунорегулюючі ефекти.

При серцевій недостатності Капікор поліпшує скорочувальну здатність міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження; при стабільній стенокардії II і III функціонального класу знижує частоту серцевих нападів; забезпечує помірний гіпотензивний ефект і нормалізує ритм серцевих скорочень.

При судинних ураженнях головного мозку Капікор покращує церебральну гемодинаміку, нормалізує метаболізм у нервових клітинах, оптимізує споживання кисню мозковою тканиною, завдяки чому досягається ефект покращення когнітивних функцій, розумової та фізичної діяльності, нормалізація психоемоційного стану, зниження відчуття перевтоми.

Фармакокінетика. Після перорального прийому препарат швидко всмоктується із травного тракту. Його біодоступність становить 78 %. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому. Метаболізується в організмі з утворенням двох основних метаболітів, що виводяться нирками. Період напіввиведення становить 3-6 годин.

Фармацевтичні характеристики. *Основні фізико-хімічні властивості:* тверді прозорі/прозорі або білі/білі капсули №20, №60 з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), що містять порошок білого або майже білого кольору. Допускається наявність гранул та конгломератів часток.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Олайнфарм».

Місцезнаходження. Вул. Рупніцу, 5, Олайне, LV -2114, Латвія.



Р.С. №UA\12399\01\01 від 16.11.12

Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування та проконсультуйтеся з лікарем.

Виробник АО «Олайнфарм», Латвія



OlainFarm

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ
И ДИСТРИБЬЮЦИЯ
тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua