

**ЗБІРНИК  
наукових робіт по препарату  
КАПІКОР®**



**CAPICOR®**

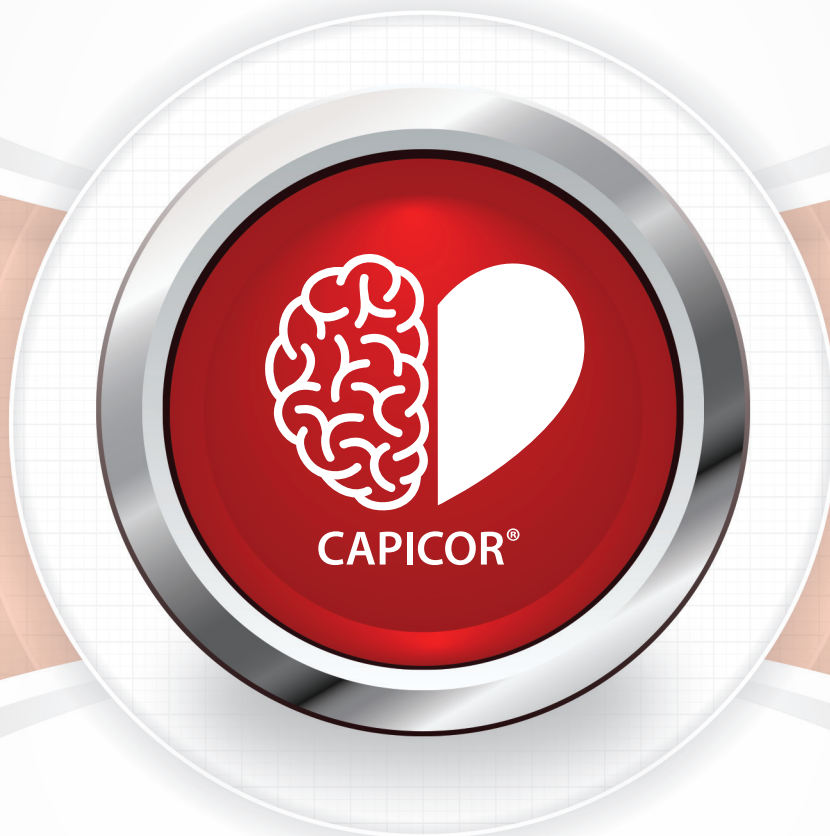
**Київ 2016**

# КАПІКОР®

180 мг мельдонію дигідрат  
60 мг γ-бутиробетайну дигідрат  
капсули №20, №60



**ІННОВАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ  
антиішемічної терапії  
та відновлення  
функції ендотелію**



**Швидка, стійка вазодилатація -  
активація біосинтезу оксиду азоту**



**Оптимізація енергозабезпечення -  
зменшення споживання кисню,  
активація виробництва АТФ**



**Ангіопротекція -  
відновлення функції ендотелію**



Р.С. №UA\12399\01\01 від 16.11.12  
Виробник АТ "Олайнфарм".

Матеріал призначений для спеціалістів.

Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

**OLFA**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ  
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ  
ТЕЛ.: (044) 503 89 20  
www.olfa.ua

**ЗБІРНИК**  
**наукових робіт по препараті**  
**КАПІКОР®**

*(випуск 1)*

**Київ 2016**

# ЗМІСТ

1. **Н.И. Сьякте, И.Я. Калвиньш** «РОЛЬ ИНДУКЦИИ NO В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРА КАПИКОРА – ОРИГИНАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ» «Медичні перспективи», 2012 / ТОМ XVI I / 2 ..... 6
2. **И.А. Зупанец, С.К. Шебеко, И.А. Отришко** «ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ СИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИТРОПНОСТИ В МЕХАНИЗМЕ РЕАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРЕПАРАТА КАПИКОР» Therapia № 5 (98) 2015 ..... 13
3. **Л.Г.Воронков** «КОРЕКЦІЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ЯК АКТУАЛЬНИЙ НАПРЯМОК ПРЕВЕНТИВНОЇ СУДИННОЇ МЕДИЦИНИ»  
Тези Доповідей Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» Київ 12 листопада 2015 ..... 16
4. **С.М. Кузнецова** «РОЛЬ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ СТРАТЕГІЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ»  
Тези Доповідей Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» Київ 12 листопада 2015 ..... 19
5. **І.А. Зупанець** «ЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО СИНЕРГІЗМУ В СУЧАСНІЙ КОНЦЕПЦІЇ АНТИІШЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ»  
Тези Доповідей Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» Київ 12 листопада 2015 ..... 20
6. **І.М. Карабань** «ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»  
Тези Доповідей Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» Київ 12 листопада 2015 ..... 22
7. **Т.С. Мищенко** «ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ КАПІКОР В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ»  
Тези Доповідей Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» Київ 12 листопада 2015 ..... 23
8. **В. В. Родіонова** «ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КАПІКОР В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ»  
Тези Доповідей Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» Київ 12 листопада 2015 ..... 25
9. **І.П. Катеренчук** «ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ОДНОЧАСНОЇ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ МІОКАРДА Й ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЮ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ»  
«Кардиология: от науки к практике» № 2 (15) 2015 ..... 27
10. **Т.С. Мищенко, И.В.Здесенко, В.Н.Мищенко** «НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ»  
«Міжнародний неврологічний журнал» N. 5(75), 2015 ..... 37

11. **В.Ю. Приходько, Д.О. Кашковский, Е.А. Кононенко, В.М. Приходько** «НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПАТЕГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА»  
«СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА» №6 (62), 2015 ..... 47
12. **А.Н. Корж, В.С. Краснокутский, Н.Н. Васькив** «ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА»  
«Серце і судини» №2 2015..... 51
13. **С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, В.П. Чижова, М.С. Егорова, А.Г. Скрипченко** «ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ»  
ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГІЇ ім. Б.М. Маньковського' 2015, ТОМ 3, № 4 ..... 55
14. **О. М. Коваленко, В.В. Родіонова** «КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ СТРАТЕГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ»  
«Кардиология: от науки к практике». 2016. № 2 (21) ..... 66
15. **Е.В. Розова, Н.В. Карасевич, И.Н. Маньковская** «СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАПИКОР В УСЛОВИЯХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ»  
Тези доповідей «XVIII Міжнародної конференції «Мультиmodalні підходи в неврології» 18-20 квітня 2016, Трускавець..... 73
16. **С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко., М.С. Егорова** «СТРАТЕГИЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ»  
Тези доповідей «XVIII Міжнародної конференції «Мультиmodalні підходи в неврології» 18-20 квітня 2016, Трускавець..... 76
17. **И.Н. Карабань** «ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В НЕВРОЛОГИИ»  
Тези доповідей «XVIII Міжнародної конференції «Мультиmodalні підходи в неврології» 18-20 квітня 2016, Трускавець..... 78
18. **С.М. Кузнецова** «СТРАТЕГИЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ»  
ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГІЇ ім. Б.М. Маньковського' 2016, ТОМ 4, № 1 ..... 80
19. **Т.М. Соломенчук** «ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ: МОЖЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ»  
Кардиология: от науки к практике. 2016. № 3 (22) ..... 89
20. ІНСТРУКЦІЯ КАПІКОР

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



CAPICOR®

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

Латвийский институт  
органического синтеза,  
г. Рига, LV-1006,  
ул. Айзкрауклес 21,  
Латвия

## **Ключевые слова:**

Капикор,  
Милдронат,  
Вазонат,  
Мельдоний,  
γ-бутиробетайн

## **Keywords:**

Capicor,  
Mildronat, Vasonat,  
Meldonium,  
γ-butyrobetaine

## **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 орга-

низме. 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 клеточ-

## **РЕЗЮМЕ**

Существует современная концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих сердечно-сосудистые заболевания. Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов. Среди множества биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота – NO. NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором, который необходим для поддержания нормального базального тонуса сосудов. Поэтому основой нового клинического направления стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия (т.е. нормализации функции эндотелия) как показателя адекватности терапии. Представлены результаты экспериментальных исследований, которые установили, что если к Мельдонию добавляется необходимое количество ГББ, тогда эффект от этой комбинации наступает незамедлительно. Так как ГББ по своей геометрии напоминает ацетилхолин, то повышение концентрации ГББ в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов. Активация ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов вызывает индукцию биосинтеза NO-радикалов. Таким образом был создан оригинальный регулятор эндотелиальной функции Капикор (Мельдоний + γ-бутиробетайн), сочетающий в себе достоинства цитокорректора Мельдония и широкие возможности эндотелийпротектора γ-бутиробетайна.

## **SUMMARY**

There is a modern concept about endothelium as a target for prophylactic and treatment of the pathological processes leading to or realizing cardiovascular diseases. We consider an endothelium dysfunction as disbalance of physiological mechanisms and biological substances which ensure homeostasis and vascular tone in normal condition. Nitric oxide (NO) is the most important biologically active substance among abundance of biologically active substances developed by endothelium. NO is an universal key angioprotective factor which is necessary for maintenance of normal basal vascular tone. That's why the thesis about necessity of correction of endothelium dysfunction (i.e. normalization of endothelium function) became basis of a new clinical trend and this correction to be as an indicator of therapy response. The article presents results of experimental trials which have established that if necessary quantity of Gammabutyrobetaine is added to Meldonium then we see an immediate effect from this composition. As γ-butyrobetaine is similar by its geometry to acetylcholine so an increase in concentration of γ-butyrobetaine in blood plasma involves activation of acetylcholine receptors located on blood vessels endothelium. Activation of the acetylcholine receptors located on blood vessels endothelium causes an induction of NO-radicals biosynthesis. Thus, an original regulator of endothelium function, Capicor (Meldonium + γ-butyrobetaine) was developed. It combines advantages of cyto-compensator Meldonium and wide potentialities of endothelium protect γ-butyrobetaine.



ных 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  $\gamma$ -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 +  $\gamma$ -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 ве-

ществ – 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 функций. 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.

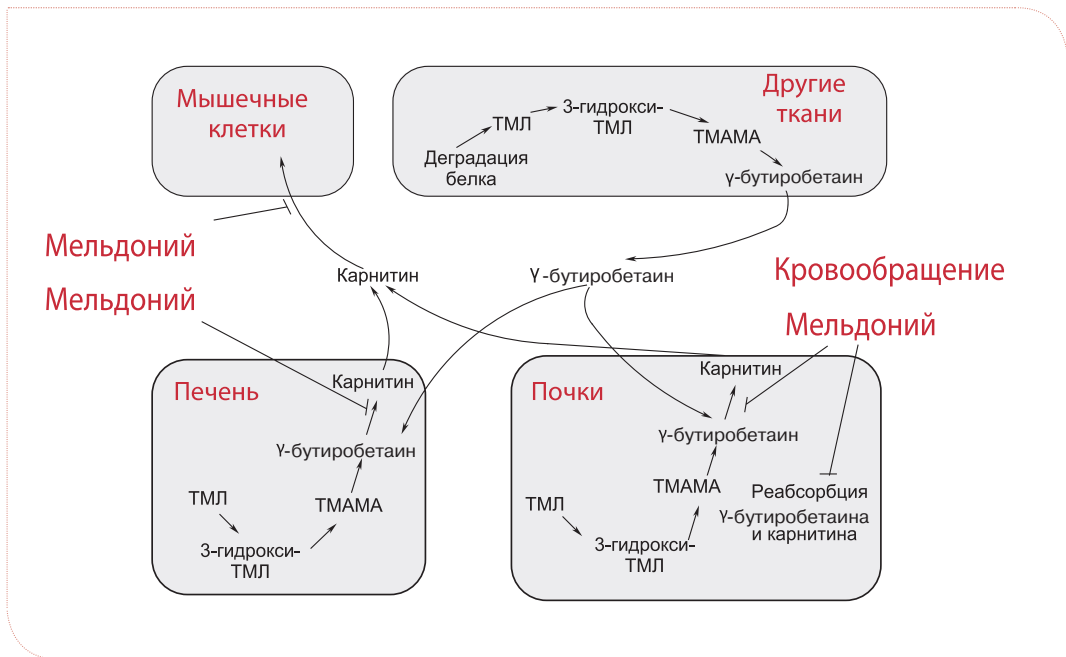
Т.о. под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов. Поэтому основой нового клинического направления стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия (т.е. нормализации функции эндотелия) как показателя адекватности терапии. Среди множества биологически активных веществ, вы-

### РИСУНОК 1.

Метаболизм и транспорт карнитина на уровне организма и точки ингибирующего действия Мельдония

Сокращения:

ТМЛ – триметиллизин;  
ТМАМА – триметиламино-  
масляный альдегид



работываемых 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, являясь одним из вторичных мессенджеров (переносчиков сигнала), участвует в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации. В 1998 году трое американцев – Фурчготт, Игнаро 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.

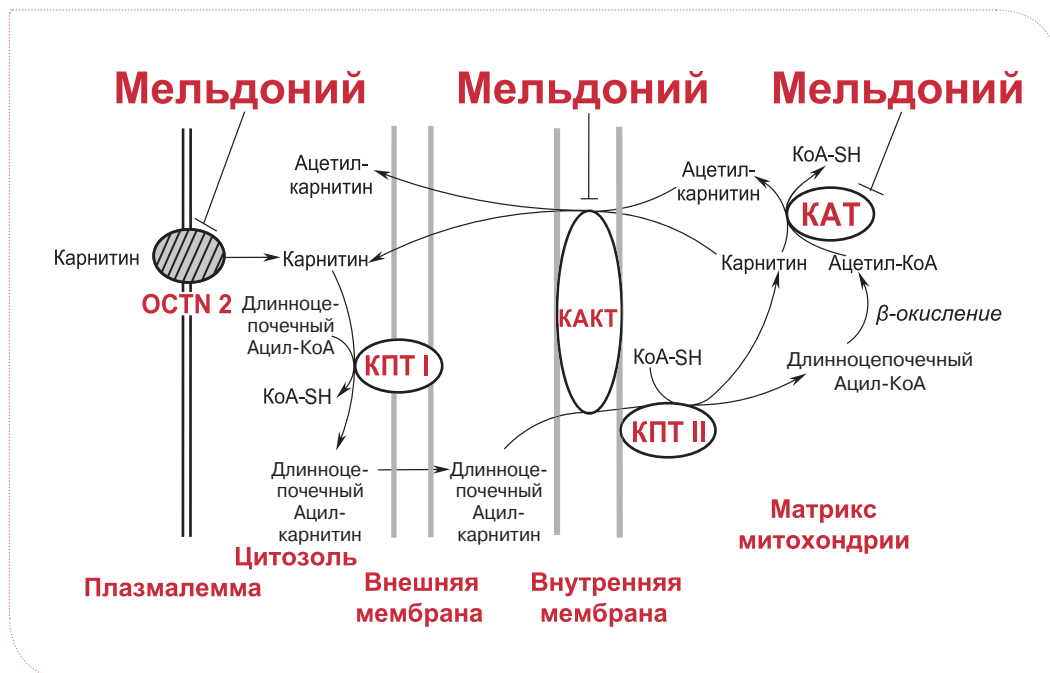


**РИСУНОК 2.**

Схема транспорта жирных кислот и  $\beta$ -окисления в митохондриях с указанием мест ингибирующего действия Мельдония

Сокращения:

КПТ I – карнитин-пальмитоилтрансфераза I;  
КПТ II – карнитин-пальмитоилтрансфераза II;  
КАТ – карнитин-ацетилтрансфераза;  
КАКТ – карнитин-ацилкарнитин-транслоказа.



#### 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 улучше-

ние 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, снижение 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  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы и снижения  $\beta$ -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  $\beta$ -окисления в матрице митохондрий. В организме человека карнитин синтезируется из триметиллизина (ТМЛ), далее аминокислота гидроксимилируется, превращается в гидрокситриметиллизин, который в цепи реакций, протекающих как в митохондриях, так и в цитозоле клетки, образует  $\gamma$ -бутиробетаин (ГББ), гидроксимилирование 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 OCTN 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 ацилкарнитин с помощью карнитин-ацилтранслоказы доставляет карнитин внутрь митохондрий, где из ацилкарнитина вновь образуется ацил-КоА. Последний при наличии кислорода подвергается  $\beta$ -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 митохондрий 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  $\beta$ -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  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы (Tars et al., 2010), охарактеризовано и место связывания Мельдония с этим ферментом. Помимо ингибирующего эффекта на биосинтез карнитина Мельдоний, как оказалось, способен блокировать транспорт карнитина внутри митохондрий путем ингибирования карнитин-ацилтрансферазы. Позже было показано, что Мельдоний ингибирует  $\text{Na}^+$ -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 (Oppedisano et al., 2008). Таким образом, Мельдоний эффективно снижает синтез карнитина посредством ингибирования: 1)  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы; 2) OСТN 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  $\gamma$ -бутиробетаина. Объяснить этот эффект может второй карнитин-независимый механизм действия, способствующий проявлению NO-зависимых эффектов, которые наиболее сильно выражены у Капикора (комбинация Мельдоний +  $\gamma$ -бутиробетаин).

## **7. «БЫСТРЫЙ», КАРНИТИН-НЕЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАПИКОРА (МЕЛЬДОНИЙ + $\gamma$ -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  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы,  $\gamma$ -бутиробетаин

(ГББ), который при гидроксировании превращается в карнитин, может подвергаться этерификации. Структура сложного этилового эфира  $\gamma$ -бутиробетаина поразительно напоминает структуру ацетилхолина. 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  $\gamma$ -бутиробетаином (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. Калвинишем гипотеза о существовании определенной системы передачи сигнала, основанной на сложных эфирах  $\gamma$ -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 гидроксированием 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 мессендже-

### РИСУНОК 3.

Механизм действия Капикора

Сокращения:

ГББ –  $\gamma$ -бутиробетаин;  
ГББ-эстераза –  
 $\gamma$ -бутиробетаин-эстераза.



ра 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 окиси азота, поэтому возможно только опосредованное рецепторами действие.

Учитывая вышеприведенные соображения, механизм действия Капикора (Мельдоний +  $\gamma$ -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 гидроксилировать ГББ.
2. Образующиеся эфиры ГББ связываются со своими специфическими рецепторами и/или с m-ацетилхолиновыми рецепторами.

3. Происходит активация эндотелиальной синтазы окиси 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 +  $\gamma$ -бутиробетаин способствует в большей степени физиологическому образованию эфиров ГББ и впоследствии более быстрому синтезу окиси 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 окиси азота и возможно впереди нас ждет еще много открытий по изучению его функций.

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

Литература в редакции



# Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор

И.А. Зупанец, д-р мед. наук, С.К. Шебеко, канд. фарм. наук, И.А. Отришко, канд. фарм. наук, Национальный фармацевтический университет

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. Так, согласно оценкам, в 2012 г. от ССЗ умерло 17,5 млн чел., что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого количества 7,4 млн чел. умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн чел. — вследствие инсульта. Более 75% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [12, 13, 16, 28]. Поэтому на сегодняшний день эффективная профилактика и лечение ишемических состояний являются одними из приоритетных составляющих научных изысканий ученых в области клинической и экспериментальной фармакологии.

## Современные принципы терапии ишемических состояний

В настоящее время терапия ишемических состояний включает взаимодополняющее сочетание двух концепций — гемодинамической и метаболической (рис. 1), в основе которых лежат различные механизмы действия препаратов [2, 11, 17].

Гемодинамическая концепция включает мероприятия, направленные на коррекцию дисфункции эндотелия сосудов, компенсацию нарушенного кровообращения и увеличение транспорта кислорода и энергетических субстратов. Под метаболической терапией в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита (КМЦ) путем фармакологического управления процессами

образования и переноса энергии на уровне самой клетки без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры (частота сердечных сокращений, пред- и постнагрузка) [1, 15].

На сегодняшний день не вызывает сомнения важная и самостоятельная роль эндотелия в развитии и прогрессировании ишемических состояний, как основного фактора гемодинамических нарушений [3]. Эндотелий — гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела в виде тонкой полупроницаемой мембраны, выстилающей изнутри сердце и сосуды и непрерывно вырабатывающей огромное количество важнейших биологически активных веществ. В привычном человеческому сознанию виде эндотелий представляет собой орган массой, равной массе пяти нормальных сердец с количеством клеток 1 трлн и общей площадью поверхности, равной площади 6 теннисных кортов [20].

Для обеспечения эффективного функционирования сердечно-сосудистой системы необходимо бесперебойное энергоснабжение ткани миокарда, которое в условиях физиологической нормы осуществляется за счет анаэробного окисления глюкозы на 2%, аэробного — на 20–40% и  $\beta$ -окисления жирных кислот ЖК — на 60–80%, требующего значительно большего количества кислорода [10, 13].

При развитии ишемии в миокарде процессы гликолиза угнетаются, особенно аэробный (до 10%), и активируется процесс окисления ЖК. Данное явление носит характер «замкнутого круга», поскольку использование в качестве



Рис. 1. Современные принципы терапии ишемических состояний

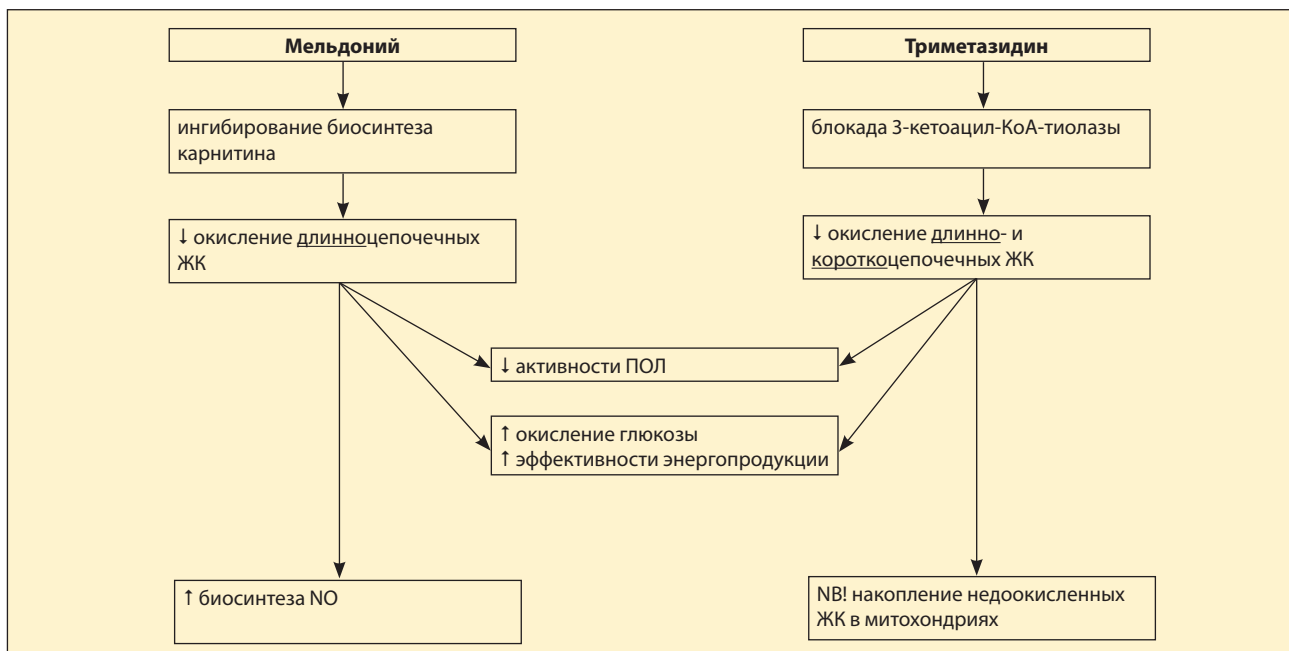


Рис. 2. Сравнительные элементы фармакодинамики мельдония и триметазида

основного энергетического субстрата ЖК приводит к снижению утилизации глюкозы, увеличению продукции ацил-КоА, и, как следствие, увеличению синтеза ЖК, что, в свою очередь, усиливает опять же процессы их окисления. При этом увеличивается потребление кислорода на 12–17%, накапливается продукт окисления ЖК — ацил-КоА, который и вызывает ацидоз в КМЦ, концентрацию ионов кальция, снижение синтеза аденозинтрифосфата, повышение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, дисфункцию клеток. Все это обуславливает необходимость preconditionирования клеток, то есть их подготовки к существованию в условиях гипоксии, оптимизации ферментативных систем, повышению эффективности использования кислорода и т.д. [10, 13, 20].

Следует также отметить, что восстановление гемодинамики после периода ишемии неизбежно приводит к развитию синдрома реперфузии. Данное явление связано с неспособностью клеток утилизировать нахлынувший поток кислорода (для чего первоначально необходимо восстановить метаболические процессы внутри клеток). При этом происходит интенсивное образование активных форм кислорода, свободных радикалов, активируются процессы ПОЛ, происходит деструкция мембранных структур клеток и ткань вовлекается в оксидантный стресс. В связи с этим, совершенно очевидно, что в комплексную терапию ишемических состояний наряду со средствами, восстанавливающими гемодинамику и эндотелиальную дисфункцию, необходимо включать препараты метаболической коррекции, обеспечивающие цитопротекцию в условиях оксидантного стресса [26, 35, 39, 40].

#### Фармакодинамический взгляд на современные метаболические эндопротекторы

Учитывая многовекторность патогенеза ишемических состояний, в последнее время внимание специалистов привлекают препараты политропного действия.

Большинство средств данного класса обладают метаболическим характером воздействия на ишемизированные ткани. Наиболее известными среди них на сегодняшний день являются мельдоний и триметазидин [5, 7, 9, 15, 33, 36].

Оба препарата снижают интенсивность процессов окисления ЖК, усиливают гликолиз и повышают, таким образом, эффективность энергопродукции клеток в условиях ише-

мии. Однако сравнительный анализ механизмов их действия дает возможность выявить у мельдония ряд преимуществ (рис. 2).

Прежде всего, снижая окисление только длинноцепочечных ЖК, мельдоний не приводит к накоплению недоокисленных ЖК в митохондриях, в отличие от триметазида. Кроме того, мельдоний способствует активации биосинтеза оксида азота (NO) и связанной с этим вазодилатации. Следует отметить, что скорость наступления данного эффекта, а также степень его выраженности, недостаточно высока [4, 6, 8, 14, 18, 34, 37].

#### Препарат Капикор: основы фармакодинамики

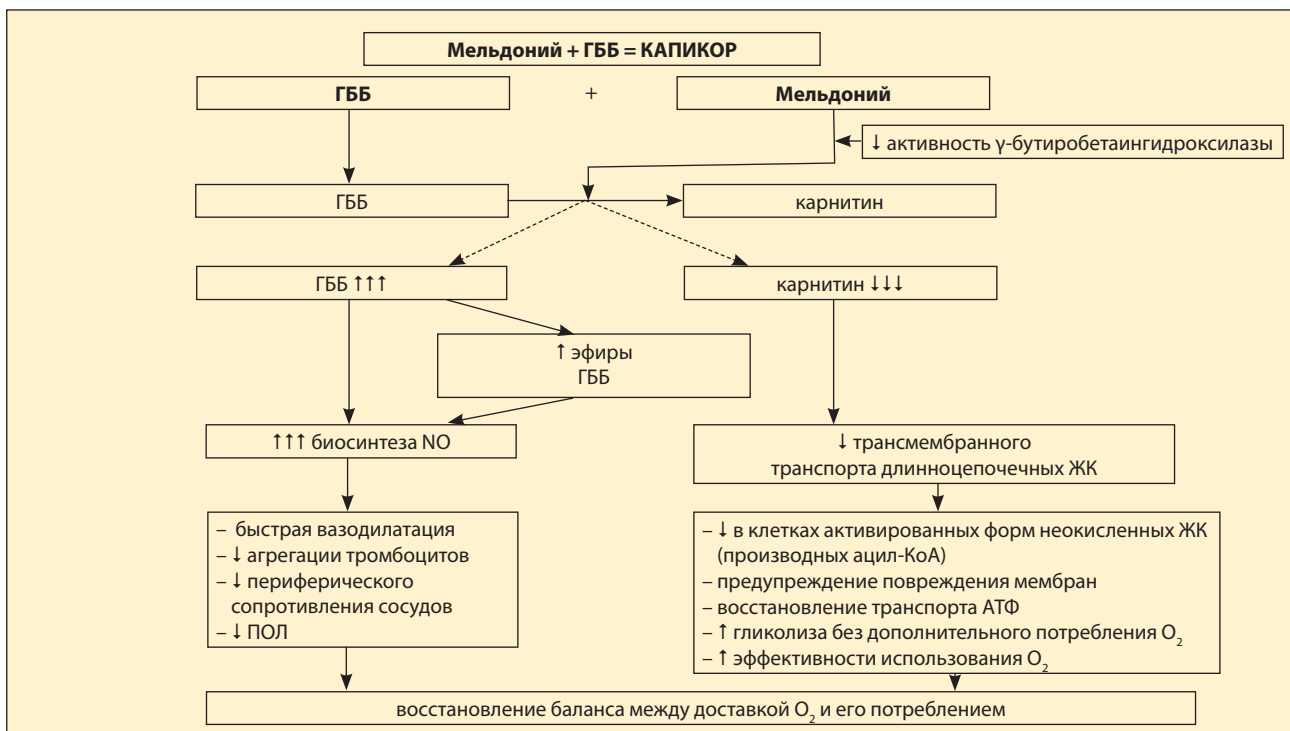
В связи с изложенными выше подходами к коррекции ишемических состояний и определенными недостатками монопрепарата мельдония (низкая скорость и степень выраженности эффекта вазодилатации), научный интерес представляет модификация его фармакологических свойств субстанцией  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ), что лежит в основе разработки препарата Капикор (рис. 3).

Сам по себе мельдоний ингибирует  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу и, таким образом, снижает синтез карнитина из эндогенного ГББ. С одной стороны, это приводит к снижению транспорта длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК, усиливает гликолиз и эффективность использования кислорода. С другой — вызывает накопление эндогенного ГББ, повышение биосинтеза NO и, как следствие, вазодилатацию [11, 19].

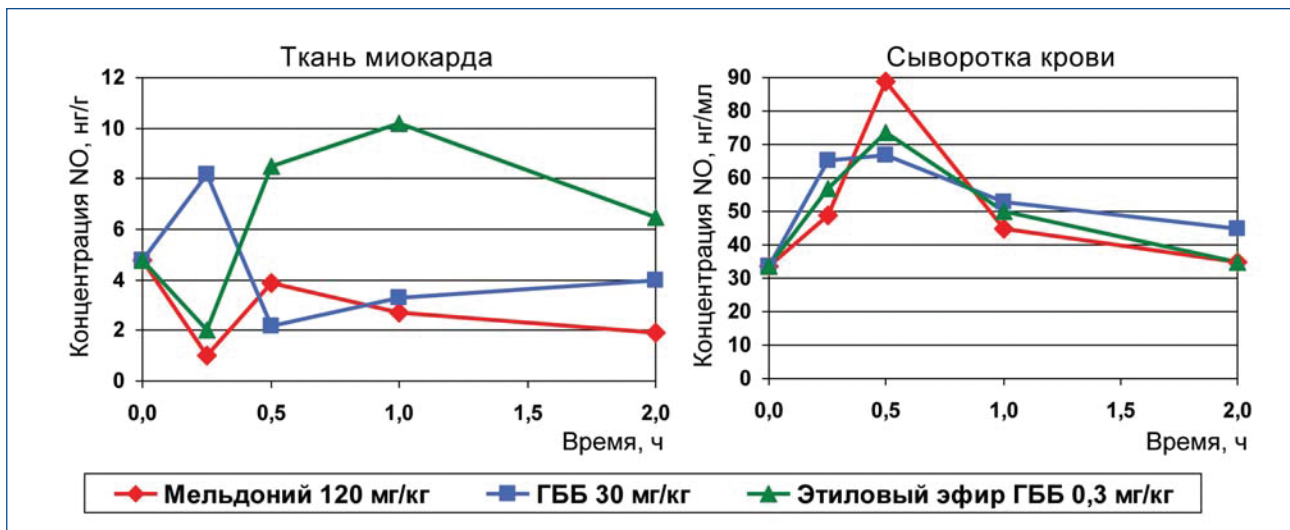
Однако в бинарном механизме действия мельдония метаболическая составляющая более выражена, чем вазодилатирующая и комбинирование его с ГББ компенсирует данный недостаток. Добавление экзогенного ГББ на фоне угнетения его превращения в карнитин, вызванного мельдонием, приводит к его быстрому и значительному накоплению, усилению синтеза NO и высокой скорости развития вазодилатирующего эффекта. Следует отметить, что данный эффект реализуется не только через неизмененный субстрат ГББ, но и через его метаболиты — эфиры (этиловый и метиловый), которые по силе действия значительно превосходят сам ГББ [21–23, 25, 29–31].

Наглядной иллюстрацией значения ГББ и его метаболитов в плане скорости и степени выраженности вазодилатирующей





**Рис. 3.** Основные составляющие элементы фармакодинамического синергизма препарата Капикор



**Рис. 4.** Влияние мельдония, ГББ и его эфиров на синтез NO

щего эффекта в фармакодинамическом профиле Капикора являются результаты изучения влияния мельдония, ГББ и его эфиров на синтез NO в сыворотке крови и ткани миокарда (рис. 4) [27].

В данном исследовании было показано, что как в миокарде, так и в крови наибольшая концентрация NO в точке 15 мин возникает именно под влиянием ГББ. Далее в тканях миокарда наибольшую активность проявляет этиловый эфир ГББ, а в крови — мельдоний. Следует отметить, что этиловый эфир ГББ использовали в 100-кратно меньшей дозе, чем сам ГББ, и при этом по эффективности он ему не только не уступал, но в миокарде значительно превосходил. Следовательно, именно добавление экзогенного ГББ к мельдонию в Капикоре обеспечивает высокую скорость и степень воздействия на синтез NO и вазодилатацию в механизме действия комбинированного препарата [24, 27, 32, 38].

Итак, обобщая элементы фармакодинамики препарата Капикор, следует отметить, что это комбинированный

антиишемический цереброкардиоваскулярный препарат, восстанавливающий функцию эндотелия. Учитывая имеющиеся виды фармакодинамического синергизма и исходя из изложенного выше, можно сделать вывод, что синергическая политропность фармакологического действия препарата Капикор достигается путем взаимного потенцирования монокомпонентов, имеющих различные механизмы действия, но обеспечивающих одинаковый эффект.

Таким образом, на сегодняшний день Капикор является оригинальной, достойной альтернативой имеющимся на фармацевтическом рынке метаболическим эндопротекторам. Это препарат с многовекторными элементами фармакодинамики, что дает возможность оптимизировать подходы к лечению ишемических состояний в современной кардио- и неврологической практике, а, следовательно, повысить комплаентность пациентов к лечению и информированность специалистов медицины и фармации в рамках проведения фармацевтической опеки врача и пациента.

*Список литературы находится в редакции (40 источников)*

# КОРЕКЦІЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ЯК АКТУАЛЬНИЙ НАПРЯМОК ПРЕВЕНТИВНОЇ СУДИННОЇ МЕДИЦИНИ

*Воронков Л.Г., Мазур І.Д., Ільницька М.Р., Вайда Л.С.*

*ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»*

Ендотелій - орган внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, контролює транспортування розчинних речовин у клітини судинної стінки, здійснює контроль імунних, запальних і репаративних процесів, підтримує баланс місцевих процесів гемостазу<sup>[1,2]</sup>. Зазначені функції ендотелію реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих (оксид азоту - NO, простагландин, ендотеліальний фактор гіперполяризації) та вазоконстрикторних/ протромбогенних (ендотелін-1, тромбоксан А2, простагландин H2 ангіотензинперетворювальний фермент - АПФ і утворюваний за його допомогою ангіотензин II - АII ).

Оксид азоту - найпотужніший серед зазначених вище вазодилататорів - молекула малого розміру, що являє собою високо реактивний радикал, ліпофільність якого зумовлює його вільне проникнення через клітинні мембрани. NO синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази – nNOS (нейрональна, або NOS-1), mNOS (макрофагальна, або індукційна, NOS-2) та eNOS (ендотеліальна, NOS-3)<sup>[3]</sup>. Ендотеліальна та нейрональна ізоформи NOS належать до конститутивного різновиду ферменту, індукційна ж NO-синтаза, на відміну від останніх, з'являється в клітинах лише шляхом індукції її бактеріальними ендотоксинами, ліпополісахаридами, цитокінами. Конститутивні форми активуються через вплив комплексу Ca<sup>2+</sup> - кальмодулін і здатні синтезувати, на відміну від індукційної NOS, лише обмежену кількість NO<sup>[4]</sup>. Оксид азоту з ендотеліальної клітини проникає в міоцити судинної стінки, активує розчинну гуанілатциклазу, що зумовлює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), активацію цГМФ-залежних протеїнкіназ, зниження концентрації іонів кальцію та розслаблення судин<sup>[5,6]</sup>. NO бере активну участь у регуляції судинного тону, регулює периферичний опір, артеріальний тиск (АТ) і розподіл кровообігу в судинному руслі<sup>[7]</sup>. Вивільнення NO з ендотеліоцитів безпосередньо в просвіт судини перешкоджає адгезії тромбоцитів і

лейкоцитів до ендотелію. Окрім того, NO здатний підтримувати гомеостаз судинної стінки шляхом синтезу ендотеліального фактору росту, стимуляції ангиогенезу, гальмування проліферації і міграції гладеньком'язових клітин<sup>[8,9]</sup>.

У разі зниження біодоступності NO виникає ендотеліальна дисфункція (ЕД), що характеризується патологічними змінами вищезазначених властивостей ендотелію. Інформацію щодо стану ендотеліальної функції (ЕФ) можна отримати за допомогою маркерів активації ендотеліоцитів (Е-селектин), маркерів їх пошкодження (фактор Віллебранда, клітини-попередники ендотеліоцитів, мікрочастки ендотеліоцитів та ін.). Проте основними лишаються методи, що оцінюють ступень дилатації судини у відповідь на введення ацетилхоліну (АХ) чи під впливом механічного чинника - проби з реактивною гіперемією (РГ). Остання розглядається як золотий стандарт неінвазивного оцінювання функції ендотелію<sup>[10]</sup>.

ЕД розглядається як один з ключових факторів патогенезу атеросклерозу<sup>[11]</sup>, атеротромботичних ускладнень<sup>[12]</sup>, серцевої недостатності<sup>[13]</sup> та відіграє роль у формуванні клінічних проявів деяких кардіоваскулярних патологічних станів, зокрема, стенокардії<sup>[14]</sup>. Ступінь ЕД, оцінювана за допомогою проб з АХ або з РГ, добре корелює з прогнозом наступних серцево-судинних подій при артеріальній гіпертензії<sup>[15]</sup>, хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС)<sup>[16]</sup>, інфаркті міокарда<sup>[17]</sup>, хронічній серцевій недостатності<sup>[18]</sup>, а також у пацієнтів похилого віку, в яких на момент дослідження не було задокументованої серцево-судинної патології<sup>[19]</sup>.

Серед сучасних кардіоваскулярних засобів доведену здатність покращувати ЕФ мають блокатори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ, сартани) антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, статини, бета-блокатори III покоління (карведілол, небіволол). Втім, йдеться про лише часткове відновлення ЕФ, яке навіть за поєданого застосування наведених вище засобів зазвичай не сягає референтних значень<sup>[20]</sup>.

Додаткові можливості у коригуванні порушеної ЕФ з'явилися після оприлюднення досліджень, в яких

була продемонстрована здатність раніше відомого серцево-судинного засобу мелдонію покращувати ендотелій - опосередковану вазодилаторну відповідь у пацієнтів з ІХС та з ХСН [20, 21]. Було з'ясовано, що цей ефект пов'язаний зі стимуляцією мускаринових (ацетилхолінових) рецепторів ендотеліоцитів (які, зокрема, опосередковують ефект стимуляції eNOS) складними ефірами гамма-бутіробетаїну (ГББ), утворюваними при етерифікації останнього. Передумовою для реалізації даного механізму є підвищення концентрації ГББ внаслідок блокування мелдонієм утворення з нього карнитину [22]. Нагадаємо, що блокування синтезу карнитину лежить в основі «класичного» механізму дії мелдонію, який полягає в оптимізації шляхів утворення та транспортування енергії в ішемізованому міокарді [23]. Важливо зазначити, що на відміну від згаданого «класичного» механізму, який реалізується поступово в процесі регулярного прийому мелдонію, ГББ-залежний ефект стимулювання продукції ендотелієм NO виникає швидко, тобто починається практично одразу після введення препарату [22].

Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного швидкого шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення інноваційної лікарської форми, спрямованої на посилення даного механізму, у вигляді комбінації мелдонію з екзогенним ГББ (Капікор) [24].

Намивиконані два пілотні фрагменти досліджень, спрямовані на оцінку впливу препарату Капікор на ендотелій-залежну (потік-залежну) вазодилаторну відповідь (ПЗВД) плечової артерії у пацієнтів дуже високого (> 10 % за шкалою SCORE) серцево-судинного ризику. В перший фрагмент увійшло 10 пацієнтів віком від 49 до 70 років з поєднанням ІХС та АГ (в тому числі перенесеним інфарктом міокарда у 7 випадках, наявністю цукрового діабету - у 5 випадках) які отримували однотипне стандартне лікування (інгібітор АПФ + бета-блокатор + статин + ацетилсаліцилова кислота). Вихідні показники ПЗВД у пробі з РГ в зазначеній групі пацієнтів коливалися від - 2,5% (парадоксальне звуження артерії - найбільш прогностично несприятливий тип відповіді) до 8,8 %. Повторний тест з РГ після 2-х тижнів прийому Капікору у дозі 2 табл. (мелдоній 360 мг + ГББ 120 мг) тричі на добу продемонстрував зростання ПЗВД в усіх випадках, в тому числі її повну нормалізацію (> 10 %) у 7(70 %) пацієнтів. У 2-х пацієнтів з вихідною парадоксальною відповіддю спостерігали її трансформацію в адекватну.

У другому фрагменті досліджень, куди увійшло також 10 пацієнтів подібного профілю з аналогічним (дуже високим) рівнем ризику серцево-судинних подій та суттєво порушеною (< 8 %) ПЗВД, оцінювали

тривалість дії разової дози Капікору (2 т.) на ПЗВД на етапах 1,3 та 8 год. після прийому препарату. Через 1 годину у 9 з 10 обстежених спостерігали суттєве зростання ПЗВД (в середньому на 79,7 % відносно вихідного рівня,  $p < 0,001$ ). Через 3 год. воно зберігалось у 7 пацієнтів (у середньому на 40,1 % від вихідного рівня,  $p < 0,001$  за даними контрастного аналізу [25]). Через 8 год. вплив препарату на ПЗВД був практично відсутній. Повна нормалізація ПЗВД (> 10 %) спостерігалась через 1 год. у 6-ти (60 %) пацієнтів, а через 3 год. залишалась у 3 (30 %) з обстежених. Рівень систолічного АТ помірно (у межах референтних значень), але достовірно ( $p=0,015$ ) знижувався через 1 год. після прийому Капікору, не демонструючи динаміку через 3 та 8 год. у порівнянні з вихідним рівнем.

Отримані результати дозволяють констатувати здатність фіксованої комбінації мелдонію з гамма-бутіробетаїном в дозах, відповідно 360 та 120 мг, швидко і суттєво покращувати порушену функцію судинного ендотелію у пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, хоча тривалість і клінічне значення зазначеного ефекту вимагають подальшого з'ясування.

Реалізація стратегії, яка полягає у підвищенні біодоступності оксиду азоту шляхом стимулювання його утворення конститутивними ізоформами Ш-синтази, вбачається вельми перспективною і наразі має цілковиті шанси вийти й за межі власне серцево-судинної медицини. Зробити таке припущення, зокрема, дозволяють сучасні дані з патофізіології головного мозку, згідно до яких NO, з одного боку, пригнічує утворення та водночас стимулює елімінацію у системний кровоток бета-амілоїду [26, 27] - (одного з білків, з акумуляцією яких у нейронах пов'язують виникнення та прогресування хвороби Альцгеймера, з іншого ж боку стимулює розмноження прогеніторних мозкових клітин через активацію мозкового нейротрофічного фактору [28].

Оскільки NO-продукуюча функція ендотелію з віком знижується [1] є всі підстави розглядати стратегію, спрямовану на її покращення, в якості одного з пріоритетів фармакотерапії осіб похилого віку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Onder R.M., Barutcuoglu B. The Endothelium // Milano, One Way Publ.-2006.-149 p.
2. Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100–104.
3. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase et al. // Eur. J. Biochem. –

1994. – Vol. 223 (3). – P. 719–726.

4. Vanhoutte P. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. The endothelium and clinical practice.

// Eds: Gabor M Rubanyi, Victor J. Dzau, NY. - 1997.

5. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // N Engl J Med. – 1999. – Vol. 323. – P. 27–36.

6. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium / R. Busse, A. Mulsch, I. Fleming [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 18–25.

7. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // N Engl J Med. – 1999. – Vol. 323. – P. 27–36.

8. Dulak J. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor / J. Dulak, A. Jozkowicz, A. Dembinska-Kiec // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 659–666.

9. Coocce J. Nitric oxide and angiogenesis / J. Coocce, D. Losordo // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 81–96.

10. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, Cosentino F, Deanfield J, Gallino A, Ikonomidis I, Kremastinos D, Landmesser U, Protogerou A, Stefanadis C, Tousoulis D, Vassalli G, Vink H, Werner N, Wilkinson I, Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation // Eur. J. Cardiovasc.

Prev. Rehabil. – 2011. – Vol.18. – P. 775–789.

11. Choi B.J., Prasad A., Gulati R. et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with early artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque // Eur. J. Heart Failure.-2013 Vol.34.-p.2047-2054.

12. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // Circulation.-2005.-Vol.111.-p.363-368.

13. Shantsila E., Wrigley B.J., Blann A.D. et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 2012. – Vol.14. – P. 873–881.

14. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sugamura K. Et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women // J. Amer. Coll. Cardiol.-2010.-Vol.55.-p.1688-1696.

15. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51(10). - P. 997-1002.

16. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O. et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease // Eur. Heart J.-2013.-Vol.34.-p.3175-3181.

17. Пархоменко А.Н., О.И. Иркин, Я.М. Лутай, А.А. Степура, Д.А. Белый. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с

течением заболевания. // Укр. кардіол. журнал. – 2013. – № 4 (додаток). – С. 165–166.

18. Berrazuela J.R., Guera-Ruiz A., Garsia-Unzueta M.T. et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 2010. – Vol.12. – P. 477–483.

19. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a populationbased study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. // Circulation. – 2009 – Vol.120. – P.502–509.

20. Воронков Л.Г. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование / Л.Г. Воронков, И.А. Шкурят, Е.А. Луцак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2008.-№2.-С. 38-40.

21. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия.-2006.- №3.-С.32-36.

22. Kalvinsh I., Gutcaits A., Bagdoniene L. Et al. Hypothetical gamma-butyrobetaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action // Medical Hypotheses and Research.-2006.-Vol.3, No3.-P.803-812.

23. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E.Liepinsh, I. Kalvinsh // Trends Cardiovasc. Med. – 2002.-Vol.12, N 6.-P.275-279.

24. Сьяксте Н.И, Дзинтаре М.Я., Калвинш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции // Медичні перспективи, 12 /Том XVII / 2-С. 1-7

25. Тюрин Ю.П., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. - М-ИНФРА-М, 1998, 528 с.

26. Austin S.A., d'Uscio L.V., Katusic Z.S. Supplementation of nitric oxide attenuates AβPP and BACE1 protein in cerebral microcirculation of eNOS-deficient mice // J. Alzheimers. Dis.-2013.-Vol.33.-P.29-33.

27. Katusic Z.S., Austin S.A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind // Europ. Heart J.-2014.-Vol.35.-P.888-894. Chen J., Zacharek A., Zhang C. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice // J. Neurosci.-2005.-Vol.25.-P.2366-2375.



# РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*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*

В сложной структуре патогенетических механизмов атеросклероза значительную роль занимает эндотелиальная дисфункция. Коррекция эндотелиальной дисфункции повышает эффективность комплексной терапии различных клинических форм атеросклероза.

Цель работы: провести системный анализ влияния препарата Капикор на функциональное состояние мозга и сердца у больных дисциркуляторной энцефалопатией КМ ст.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 25 пациентов пожилого возраста (средний возраст  $63,7 \pm 2,9$  года) с дисциркуляторной энцефалопатией КМ ст., включающее клиниконеврологический осмотр, нейро-психологическое обследование (тест Лурия, тест Мюнстерберга, шкала Спилберга-Ханина), анализ мозгового кровотока (EN VISOR, Philips)), биоэлектрической активности головного мозга (Neurofax EEG-1100, Nihon Kohden), морфо-функционального 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 (1 капсула содержит мельдония дигидрат - 180 мг, гамма-бутиробетаин - 60 мг) принимали по 2 капс. 2 раза в день в течение 30 дней.

Результаты. Анализ влияния курсового приема Капикора на эмоционально-нестабильные функции у больных дисциркуляторной энцефалопатией 1-11 ст. показал улучшение краткосрочной, долговременной памяти, внимания, снижение уровня тревоги и депрессии. Влияние Капикора на церебральную гемодинамику характеризуется повышением ЛССК как в экстракраниальных (двух ВСА), так и в интракраниальных (двух СМА, правая ПМА) сосудах

каротидного бассейна на фоне снижения индексов периферического сопротивления в обеих ОСА и ПА, правых ВСА, ПМА, ЗМА и левой СМА. У больных дисциркуляторной энцефалопатией 1-11 ст. под влиянием Капикора происходит реорганизация биоэлектрической активности головного мозга: статистически достоверно увеличивается мощность в диапазоне альфа-1, альфа-2, бета-1-ритмов в двух полушариях мозга на фоне снижения мощности в диапазоне дельта-ритма в лобной (до лечения  $0,81 \pm 0,02$  мкВ, после лечения -  $0,63 \pm 0,03$  мкВ), центральной ( $0,77 \pm 0,01$  мкВ и  $0,59 \pm 0,02$  мкВ соответственно) и затылочной ( $0,72 \pm 0,03$  мкВ и  $0,59 \pm 0,04$  мкВ соответственно) областях правого полушария. Капикор статистически достоверно увеличивает частоту альфа-ритма в лобной (до  $9,01 \pm 0,04$  Гц, после -  $9,81 \pm 0,03$  Гц) и височной ( $10,2 \pm 0,01$  Гц и  $11,06 \pm 0,02$  Гц соответственно) областях правого полушария. Установлено положительное влияние препарата на эндотелиальную функцию: увеличивается пик постокклюзионной реактивной гиперемии и время восстановления к исходному уровню. Капикор оказывает корригирующее влияние на вегетативную регуляцию сердца, о чем свидетельствует восстановление симпатопарасимпатического баланса как суммарно за весь период мониторирования (до  $614,3 \pm 27,5$ , после  $931,2 \pm 24,8$ ), так и отдельно во время бодрствования ( $664,3 \pm 45,6$  и  $1033 \pm 33,9$  соответственно) и сна ( $472,6 \pm 34,9$  и  $815,9 \pm 41,1$  соответственно).

Таким образом, у больных дисциркуляторной энцефалопатией 1-11 ст. Капикор оказывает мультимодальное влияние: активизирует эмоционально-нестабильную деятельность, улучшает мозговой кровоток, положительно структурирует биоэлектрическую активность головного мозга и корригирует вегетативную регуляцию сердца.

# ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СИНЕРГИЗМА В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*Зупанец И.А., Шебеко С.К.*

*Национальный фармацевтический университет (г. Харьков)*

Основной причиной в структуре общей смертности населения являются заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ на их долю приходится 48,0 % от всех случаев преждевременной смерти, что в 2008 г. составило 17 млн., а к 2030 г. прогнозируемо увеличится до 25 млн. [7]. В связи с этим актуальность поиска и внедрения эффективных средств коррекции ишемических состояний не вызывает сомнений.

В современной антиишемической терапии широко известна метаболическая концепция, подразумевающая нормализацию окислительных процессов и, как следствие, повышение эффективности использования кислорода [2]. Однако же исследования последних лет доказали чрез-вычайную важность гемодинамической концепции, заключающейся в коррекции дисфункции эндотелия сосудов и компенсации, нарушенного кровообращения [1]. 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 [3].

Интересным решением в плане оптимизации антиишемической терапии путем комбинирования метаболической и гемодинамической концепций является сочетанное применение предшественников и аналогов карнитина - мельдония и у-бутиробетаина (ГББ).

Мельдоний является известным кардио- и нейропротектором, ингибирующим у-бутиробетаингидроксилазу и, таким образом, снижающим синтез карнитина из ГББ [5,6]. С одной стороны это приводит к уменьшению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных жирных кислот, усиливает гликолиз и эффективность использования кислорода [5]. С другой стороны это приводит к накоплению

ГББ, повышению биосинтеза оксида азота (NO) и вазодилатации [4]. 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 в ишемизированных тканях, усилению синтеза NO и высокой скорости развития вазодилатирующего эффекта, что, в свою очередь, в еще большей степени усиливает метаболическую составляющую фармакодинамики данной комбинации.

Представленная концепция легла в основу разработки оригинального регулятора функции сосудистого эндотелия - препарата «Капикор», объединившего все достоинства метаболического цитопротектора мельдония и эндотелиального корректора ГББ.

Все вышеизложенное обусловило целесообразность проведения ряда экспериментальных исследований по углубленному сравнительному изучению специфической активности препарата Капикор, для уточнения механизмов его кардио- и церебропротекторного действия, а также особенностей влияния на эндотелиальную дисфункцию в условиях развития экспериментального поражения миокарда и головного мозга у лабораторных животных.

На предварительном этапе исследований были установлены средние эффективные дозы Капикор как для моделей поражения миокарда, так и для моделей поражения головного мозга у животных, которые составили 70,2 и 56,5 мг/кг по сумме действующих веществ соответственно.

Дальнейшие исследования препарата Капикор были посвящены углубленному изучению кардио- и церебропротекторных свойств на моделях доксорубициновой кардиомиопатии и острого нарушения мозгового кровообращения у крыс. При этом помимо стандартных параметров, отражающих течение модельной патологии, особый интерес представляло влияние Капикора на маркеры эндотелиальной дисфункции, состояние ультраструктуры тканей миокарда, а также



результаты иммуногистохимического изучения процессов апоптоза в тканях головного мозга животных.

В условиях развития доксорубициновой кардиомиопатии у крыс Капикор в дозе 70,2 мг/кг оказывал выраженное кардиопротекторное действие, которое проявлялось снижением летальности животных, улучшением их общего физического состояния и показателей ЭКГ, снижением интенсивности свободнорадикальных и воспалительно-деструктивных процессов, сохранением морфо- и ультраструктуры миокарда.

При остром нарушении мозгового кровообращения у крыс Капикор в дозе 56,5 мг/кг обеспечивал увеличение выживаемости животных, регресс проявлений неврологического дефицита, угнетал развитие свободнорадикального окисления, обеспечивал сохранение качественной и количественной структуры тканей головного мозга, функциональных возможностей нейронов в зоне ишемии, предотвращал их некроз и тор-мозил развитие процессов апоптоза.

Результаты изучения маркеров эндотелиальной дисфункции свидетельствуют о том, что Капикор достоверно повышает содержание в био-материале животных NO-синтазы III типа в случае поражения миокарда и I типа в случае поражения головного мозга. Подобная тенденция подтверждает усиление синтеза NO и, как следствие, вазодилатации на фоне дисфункции сосудистого эндотелия. Также в обоих экспериментах было доказано, что Капикор достоверно снижает содержание в биоматериале крыс NO-синтазы II типа, что с точки зрения патофизиологических процессов носит положительный характер, поскольку данный вид NO-синтазы обуславливает гиперпродукцию NO и образование радикалов пероксинитрита, которые, в свою очередь, вызывают усиление процессов ПОЛ, деструкцию тканей и апоптоз клеток. Помимо этого было выявлено, что Капикор достоверно снижает содержание эндотелина-1, который отражает процессы вазоконстрикции. Также Капикор нормализует содержание васкулоэндотелиального фактора роста, который отражает степень гипоксии клеток миокарда и головного мозга, а также, связанную с этим, интенсивность пролиферации эндотелия сосудов. По совокупности изученных

параметров Капикор достоверно превосходил активность препаратов сравнения - Милдроната и ГББ. Полученные результаты позволяют заключить, что в основе высокой эффективности препарата Капикор по влиянию на дисфункцию эндотелия сосудов и вазодилатацию лежит явление потенцирования эффектов его монокомпонентов.

Таким образом, результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность дальнейшего клинического изучения Капикора с целью широкого внедрения в клиническую практику в качестве средства кардио- и церебропротекторного действия для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов /Г.П. Арутюнов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
2. Долженко М.Н. К вопросу о целесообразности применения метаболической кардиопротекции в эпоху доказательной медицины / М.Н. Долженко // Мистецтво лікування. – 2012. – № 2-3. – С. 3-6.
3. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137-143.
4. Сьякте Н.И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Олвазола – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н.И. Сьякте, М.Я. Дзинтаре, И.Я. Калвиньш // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 4-13.
5. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression / V. Klusa, U. Beitnere, J. Pupure et al. // Medicina (Kaunas). – 2013. – Vol. 49, No. 7. – P. 301-309.
6. Targeting carnitine biosynthesis: discovery of new inhibitors against  $\gamma$ -butyrobetaine hydroxylase / K. Tars, J. Leitans, A. Kazaks et al. // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, No. 6. – P. 2213-2236.
7. World Health Statistics 2012. – Geneva : WHO, 2012. – 176 p.

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Карабань И. Н.**

*ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины»*

Достижения фундаментальной медицины, экспериментальной и клинической фармакологии позволяют рассматривать эндотелий как высоко-специализированную, метаболически активную систему, продуцирующую значительное число биологически активных веществ, являющихся конечным звеном нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, его антитромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функции. В настоящее время нормальная работа эндотелия рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза, а эндотелиальная дисфункция (ЭД) считается неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

Морфологическая и биохимическая специфичность клеток сосудистого эндотелия определяет микроангиальную гетерогенность сосудистого ложа в зависимости от фенотипа, генной экспрессии, размера и роста клеток эндотелия.

Дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону последних.

Традиционно считают, что ЭД связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид типа C) и констрикции (эндотелин-1, простагландин F<sub>2a</sub>).

В качестве основных причин, приводящих к формированию ЭД рассматривают артериальную гипертензию, сахарный диабет, возраст, генетические дефекты и т.д.

Значительную роль в нормальном функционировании эндотелия играют не только состояние самой сосудистой стенки, но и образующийся в эндотелии оксид азота (NO).

NO- ведущий регулятор физиологических процессов, происходящих в ЦНС, принимающий участие в регуляции мозгового кровотока, мнестических процессов, уровня сна и бодрствования.

Эндотелий сосудистого русла, осуществляя локальный синтез медиаторов, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунных реакций, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции.

Отмечают различия функции эндотелиоцитов в зависимости от расположения, что особенно касается эндотелия мозговых сосудов, выполняющих одну из функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и регулирующих интрацеребральный транспорт лекарственных препаратов. Морфологические субстраты ГЭБ - астроциты способствуют процессам пиноцитоза, обеспечивающего транспорт веществ из крови к нейронам.

Именно поэтому эндотелий рассматривается как самостоятельная мишень терапевтического воздействия с целью профилактики и лечения сосудистых осложнений и снижения риска прогрессивности различных неврологических заболеваний.

Установлена ключевая роль эндотелиопротекторных препаратов (Капикор) как оптимизатора выработки NO и восстановления функции эндотелия при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КАПИКОР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

**Мищенко Т.С., Здесенко И.В, Мищенко В.Н.**

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

Актуальность цереброваскулярной патологии не вызывает сомнения у большинства исследователей проблемы. По данным ВОЗ, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и их осложнения составляют 12,7 % от всех причин смертности в мире и занимают одно из лидирующих мест по уровню инвалидизации населения. В структуре всех форм ЦВЗ большое место (до 90 %) занимают хронические нарушения мозгового кровообращения, или дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ).

Наиболее частыми факторами риска ДЭ являются атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), болезни сердца. Сочетание этих факторов существенно повышает степень риска развития мозгового инсульта, деменции и требует более активного медикаментозного вмешательства. В патогенезе развития ДЭ большое значение имеет эндотелиальная дисфункция (ЭД), препятствующая адекватной регуляции мозгового кровотока.

Для коррекции нарушений функции эндотелия используется группа препаратов. В последние годы на фармакологическом рынке появился комплексный препарат Капикор производства компании «Олайнфарм», Латвия, содержащий мельдония дигидрат (180 мг) и у-бутиробетаина дигидрат (60 мг), являющийся церебро- и кардиопротектором. Препарат оказывает выраженный антиишемический эффект и положительно влияет на восстановление функции эндотелия, которая страдает при ЦВЗ.

С учетом вышеизложенного представляло интерес изучить клиническую эффективность, переносимость, а также влияние на эндотелиальную функцию препарата Капикор у больных с ДЭ II стадии и СД II типа.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата «Капикор» производства компании «Олайнфарм», Латвия в сравнении с оригинальным лекарственным средством Милдронат, производства фирмы «Grindex» в лечении больных с ДЭ II стадии и СД II типа на фоне гипертонической болезни и

атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

Задачи исследования:

- Изучить терапевтическую эффективность препарата Капикор, его влияние на клинико - неврологические проявления заболевания;
- Исследовать влияние препарата Капикор на церебральную гемодинамику;
- Изучить влияние препарата Капикор на ЭД;
- Сравнить результаты применения препаратов в основной и контрольной группах, и оценить превышающую эффективность лекарственного средства Капикор, капсулы, производства АО «Олайнфарм» Латвия в сравнении с оригинальным лекарственным препаратом Милдронат, капсулы, производства фирмы «Grindex» в лечении пациентов с ДЭ II стадии и СД II типа.

Для осуществления поставленной цели и задач были применены следующие методы: общеклинические (клинико-неврологическое, шкала общего клинического впечатления (CGI-S), психодиагностическое (шкала MMSE) обследование), инструментальные (транскраниальная доплерография (ТКД)), биохимические (оценка состояния функции эндотелия по показателям эндотелина-1 (ET-1), эндотелиальной NO - синтазы (eNOS)), клинико-лабораторные, статистические.

В исследование были включены 60 пациентов обоего пола в возрасте от 52 до 75 лет с ДЭ II стадии и СД II типа, находившихся на стационарном лечении в отделении сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Из всех обследованных было 33 женщины (55 %) и 27 мужчин (45 %). По характеру сосудистого заболевания у 36 больных была диагностирована гипертоническая болезнь, у 14 - атеросклероз, в 10 случаях имело место сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом. Все больные страдали СД II типа.

Включённые в исследование пациенты методом

простой рандомизации в соотношении 1:1 были распределены на две группы - основную и контрольную (по 30 пациентов). Группы больных были однородными по возрасту (средний возраст больных составлял: в основной группе - (53,8±6,2) лет, в контрольной - (54,2±5,8) лет), полу, массе тела, выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики.

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: цефалгический (93,3 %), вестибуло-атактический (86,7 %), ликворно- гипертензионный (50 - 53,3 %), астенический - (93,3 %), когнитивных нарушений - (90 - 93,3 %).

По шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) состояние больных было квалифицировано как пограничное расстройство у 9 пациентов основной группы и 10 - контрольной, а в остальных наблюдениях (21 пациент основной группы, 20 пациентов - контрольной) - как «легкое заболевание».

Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали Капикор по 2 капсулы 2 раза в сутки, контрольной - Милдронат по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении четырех недель. В состав базисной терапии входили антигипертензивные препараты, витамины, физиотерапевтические методы исследования.

В процессе 4- недельного лечения у пациентов обеих групп происходило постепенное снижение выраженности основных клинических признаков до 0-1 балла, динамика количественных сдвигов в сравниваемых группах была идентичной. Однако под влиянием лечения препаратом Капикор отмечена статистически значимая большая положительная динамика в восстановлении когнитивных функций и уменьшении выраженности астенической симптоматики.

При психодиагностическом исследовании общий показатель по шкале MMSE у пациентов основной и контрольной групп практически не отличался и составлял (25,3±2,2) баллов. 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±1,6) баллов, что соответствовало отсутствию когнитивных нарушений. У пациентов контрольной группы динамика

показателей когнитивной сферы была меньшей, показатель когнитивной продуктивности по шкале MMSE увеличился лишь на 2 балла и составлял (27,2±1,5) баллов, что соответствовало только преддементным когнитивным нарушениям.

К моменту завершения лечения (28 дней лечения) общая частота улучшения различной степени выраженности (шкала CGI-I) составляла в основной группе 100 %, в контрольной - 93,3 %.

По данным ТКД у всех больных выявлялось достоверное увеличение комплекса «интима-медиа» (до 1,4 мм), лишение его дифференциации на слои, большое количество кальцифицированных бляшек, отмечалось снижение линейной систолической скорости кровотока в бассейне СМА до (62,4±2,6) см/с, снижение пульсационного индекса, снижение показателей потокозависимой вазодилатации (ПЗВ) по результатам манжеточной пробы до (4,2±1,3) %, что свидетельствовало об ухудшении эластико-тонических свойств церебральных сосудов, эндотелиальной дисфункции.

В процессе лечения пациентов препаратом Капикор показатели церебральной гемодинамики по данным ТКД улучшались - увеличивалась ЛСК в бассейне СМА (на 26 % и составила (78,7±3,8) см/с), нормализовался пульсационный индекс, увеличивались исходно низкие показатели ПЗВ до (16,5±1,4)%, 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.

В пользу восстановления функции эндотелия у пациентов, принимавших Капикор, показательны данные биохимических исследований. В ходе терапии препаратом Капикор у больных отмечалось снижение в сыворотке крови уровня ET1 в 2 раза, тогда как у больных контрольной группы такой специфики не наблюдалось. Также у больных основной группы в результате терапии наблюдалось повышение содержания eNOS в сыворотке крови (на 24 %) по сравнению с отсутствием изменений у больных группы сравнения.

Результаты проведенного исследования позволили заключить, что препарат Капикор оказывает достаточно выраженное терапевтическое влияние на клинические показатели, когнитивные функции, астеническую симптоматику, церебральную гемодинамику, вазодилатирующую функцию эндотелия 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. 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. Эффективность и безопасность препарата Капикор,

капсулы, производства АО «Олайнфарм», определяет перспективу более широкого использования его в медицинской практике, не только для лечения больных с ДЭ II стадии и СД II типа на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, но и для восстановления функции эндотелия, редукции астенических расстройств, замедления темпов прогрессирования дементирующего процесса.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАПИКОР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Родионова В.В., Коваленко Е.Н., Хмель Е.С.*

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,*

*Днепропетровск*

В Украине за последние 30 лет распространенность болезней системы кровообращения выросла в 3,5 раз, смертность от них - на 46%. У 3/4 взрослых украинцев выявляют сердечно-сосудистую патологию ежегодно, а у 2/3 она приводит к смерти. Предикторами кардиоваскулярных рисков считают нарушения функции сосудистого эндотелия, активацию сосудистого, тромбоцитарного звена гемостаза, нарушения реологии крови и развитие гемодинамических изменений сердца и сосудов. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний является приоритетной задачей медицины Украины. Современная Национальная стратегия кардиологической службы определила основные направления в лечении и классы применяемых препаратов, среди которых основными являются β-адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и др. В то же время существует ряд препаратов, обладающих определенным кардио-тропным эффектом и оказывающих аддитивный эффект в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, в Украине достаточно широко применяется дигидрат мельдония (действующее вещество γ-бутиробетаина дигидрат), который в условиях ишемии клеток угнетает активность γ-бутиробетаингидроксилазы, вызывает уменьшение содержания свободного карнитина, снижает карнитин-зависимое окисление жирных кислот, снижает образование маркеров свободно радикального окисления и накопление

триггеров воспалительного ответа, способствует нормализации углеводного обмена.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение преимуществ терапевтической эффективности лекарственного средства Капикор (прежнее название - Олвазол), раствор для инъекций производства АО «Олайнфарм», применяемого в комплексном лечении хронической ишемической болезни сердца (ИБС) в сравнении с препаратом Милдронат, раствор для инъекций производства фирмы «Grindex».

Капикор является комплексным лекарственным средством (1 ампула - 5 мл раствора для инъекций - содержит мельдония дигидрата 500 мг, γ-бутиробетаина дигидрата 182,5 мг). Фармакологическое действие препарата Капикор, раствор д/ин. обусловлено входящими в его состав действующими веществами.

**Критерии включения** в исследование: наличие у пациентов диагноза ИБС, стабильной стенокардии напряжения (диагноз установлен в соответствии с приказом МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю кардіологія» и Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2006).; прием в течение 3 последних месяцев стандартной базовой терапии, включающей: β-адреноблокаторы, антиагреганты.

**Критерии не включения:** повышенная чувствительность к исследуемому препарату и его компонентам; нестабильная стенокардия;



гиперкалиемию; атриовентрикулярная блокада; наличие противопоказаний для выполнения ВЭМ теста; предшествующий прием препаратов, включающих в свой состав соли аргинина; наличие противопоказаний для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, антиагрегантов, статинов.

**Материал и методы исследования:** Обследовано 114 пациентов с ИБС и клиническими проявлениями стабильной стенокардии напряжения II-III ФК. Из них в основную группу были включены - 42 мужчины и 15 женщин в возрасте от 44 до 67 лет, в среднем 54,3±1,3 года. В контрольную группу включены 39 мужчин и 18 женщин в возрасте от 40 до 66 лет, в среднем 54,3±1,3 года. Продолжительность заболевания в основной группе составила в среднем 6,4±0,7 года, в контрольной - 7,1±0,5.

**Методы обследования:** клиническое обследование; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; ЭКГ в покое в 12 отведениях с последующей оценкой; велоэргометрия с определением мощности пороговой нагрузки, Вт, продолжительности выполняемой нагрузки, мин., учет количества приступов стенокардии в сутки и количества потребляемого нитроглицерина (НГ) производился пациентом самостоятельно с использованием Дневника, в котором он ежедневно отмечал количество приступов стенокардии и потребляемого НГ в сутки. Статистический анализ выполнен с применением методов параметрической и непараметрической статистики, сравнение между группами по динамике клинических показателей выполнено при помощи критерия Манна – Уитни, Wilcoxon W.

Пациенты основной группы на фоне базовой терапии получали внутривенно Капикор 10 мл в один раз в сутки, пациенты контрольной группы - Милдронат, внутривенно 10 мл в один раз в сутки. Продолжительность лечения - 14 дней.

**Результаты:** До начала лечения стенокардию напряжения II ФК наблюдали у 45 пациентов основной группы, III ФК - у 12. В контрольной группе стенокардия напряжения II ФК была у 42, III ФК - у 15 пациентов. ГБ (гипертоническая болезнь) I-II стадии (ВОЗ, 1993) выявлена у 40 (73%) больных, сердечная недостаточность (СН) I стадии отмечена у 23 (55%) больных основной группы. В контрольной группе ГБ I-II стадии выявлена у 38 больных, СН I стадии - у 18 больных. Экстрасистолическая аритмия была у 8 больных основной группы и 10 - контрольной. Количество приступов стенокардии в обеих группах достоверно не различалось и составляло в основной (1,93±0,19) приступов в день и (2,0±0,15) приступа в контрольной группе. В результате лечения в обеих группах наблюдалась значимая положительная динамика клинических показателей.

К концу лечения количество приступов стенокардии составляло 0,17±0,07 приступов в сутки в основной и 1,11±0,06 приступов в сутки в контрольной группе. Такая же динамика отмечалась и в количестве принятых таблеток НГ. Так перед включением в исследование в основной группе потребление НГ в среднем по группе составляло 2,0±0,21 таблеток, в референтной - 1,98±0,18. К моменту окончания лечения этот показатель достоверно снизился в обеих группах испытуемых, при этом наиболее выраженным был эффект у больных основной группы. До лечения АД в состоянии покоя составило в основной и контрольной группах соответственно 138,4±1,4/88,4±2,0 мм рт. ст. и 137,2±1,5/86,1±1,9 мм рт.ст.,  $P > 0,05$ , ЧСС - 65±2 уд/мин и 66±2 уд/мин. Мощность пороговой нагрузки (МПН) в основной группе до начала терапии составила 76,6±3,2 Вт, в контрольной группе - 75,8±3,4 Вт. После лечения в основной группе МПН возросла до 97,2±3,3 Вт, увеличилась продолжительность выполнения физической нагрузки - с 9,2±0,2 мин до 11,5±0,3 мин. До включения в комплекс лечения препарата Капикор, у 17 больных проба была прекращена из-за возникновения ангинозной боли, у 19 - из-за депрессии сегмента ST по ишемическому типу. После лечения с применением Капикора, у 4 больных мощность физической нагрузки увеличилась с 50 Вт до 75 Вт, у 11-ти - с 75 Вт до 100 Вт, у 6 больных - со 100 Вт до 125 Вт. Увеличение выполненной работы сопровождалось уменьшением количества приступов стенокардии и количества потребляемого НГ на 50% и более.

#### **ВЫВОДЫ:**

1. Применение препарата Капикор приводит к достоверному увеличению переносимости физической нагрузки, ее мощности (с 76,6±3,2 Вт до 97,2±3,3 Вт), продолжительности до появления депрессии сегмента ST (с 9,2±0,2 мин до 11,5±0,3 мин.), снижению количества приступов стенокардии за сутки на 91% (с 1,93±0,19 в день до 0,17±0,07) и количества принятых таблеток НГ на 50% и более.

2. По терапевтической эффективности в лечении ИБС препарат Капикор превосходит препарат сравнения Милдронат: Капикор эффективен у 91,2 % пациентов, Милдронат - у 71,9%.

3. Лекарственное средство Капикор, раствор д/ин. хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных побочных эффектов, изменения лабораторных показателей при 14-дневном назначении по 10 мл раствора внутривенно 1 раз в день и может быть рекомендован в комплексной терапии ИБС.



# Фармакотерапевтичні можливості одночасної корекції метаболізму міокарда й ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією

**Катеренчук І. П.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

**Резюме.** Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, проблема ефективної терапії їх поєданого перебігу залишається актуальною. Встановлено, що поєднання ішемічної хвороби серця з артеріальною гіпертензією є несприятливою прогностичною ознакою. Провідними патогенетичними механізмами поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є порушення метаболізму міокарда й ендотеліальна дисфункція. Усунення коронарогенних і некоронарогенних причин порушень метаболізму міокарда з одночасним відновленням функцій ендотелію сприяє позитивній клінічній динаміці перебігу коморбідного стану, зменшує імовірність розвитку фатальних кардіоваскулярних подій. Наведені дані про ефективність Капікору (мельдонію дигідрату та гамма-бутиробетайну) в комплексній терапії поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії як засобу, що одночасно сприяє усуненню ендотеліальної дисфункції та порушень метаболізму міокарда.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, мельдонію дигідрат, гамма-бутиробетайн.

Проблема поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є надзвичайно актуальною, оскільки саме їх поєднаний перебіг є найбільш частою причиною розвитку мозкових інсультів, інфарктів міокарда, серцевої недостатності. Серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), є основною причиною смерті осіб старше 40 років. Смертність від серцево-судинних захворювань збільшується пропорційно зростанню систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску [1].

Адекватний контроль стану метаболізму міокарда та величини артеріального тиску (АТ) призводить до зниження захворюваності та смертності від мозкових інсультів та інфарктів міокарда, числа хворих з серцевою недостатністю, частоти раптової смерті.

Результати багатоцентрових, рандомізованих, клінічних досліджень (HOPE, CAPP, PROGRESS, HOT, SYST-EUR, PREVENT) підтверджують, що антигіпертензивна терапія достовірно знижує захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань. Ступінь підвищення артеріального тиску корелює з частотою розвитку інсультів. Несприятливою прогностичною ознакою є поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з атеросклеротичним ураженням коронарних і сонних артерій, причому показано, що нестабільність бляшки, яка призводить надалі до судинних катастроф, частіше відзначається в зонах невеликого, а не максимального звуження коронарних артерій [2, 3].

Одну з основних ролей у порушенні судинного тону та подальшому атеросклеротичному ураженні артерій при АГ відіграє дисфункція ендотеліальних клітин [4].

Проблема поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є надзвичайно актуальною, оскільки саме їх поєднаний перебіг є найбільш частою причиною розвитку мозкових інсультів, інфарктів міокарда, серцевої недостатності.

Останнім часом відзначається зростання інтересу до вивчення ролі порушень функції ендотелію артерій у патогенезі серцево-судинних захворювань. Ендотелій артерій, що являє собою напівпроникну мембрану, яка вистилає внутрішню поверхню кровоносних судин, є не просто бар'єром між потоком крові та гладкою мускулатурою судин, а й субстратом для утворення цілого ряду сполук, які визначають тонус і стан стінок артерій, регуляцію згортання крові, функції тромбоцитів, окислення ліпідів. Рівень судинного тонусу в нормі та при патології значною мірою визначається балансом у крові сполук, що володіють здатністю розслабляти та скорочувати гладкі м'язи судинної стінки.

Основними стимулюючими факторами, які викликають реакцію ендотелію артерій, є:

– зміна швидкості кровотоку відносно ендотеліальних клітин (збільшення напруги зсуву);

– тромбоцитарні медіатори – ендогенні речовини, які утворюються при агрегації тромбоцитів у безпосередній близькості від ендотеліальної клітини (тромбін, серотонін);

– циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейrogормони (катехоламіни, вазопресин, брадикінін, ацетилхолін, ангіотензин II та ін.).

У нормі клітини ендотелію артерій реагують на ці стимули посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладких клітин судинної стінки. Зниження синтезу та виділення ендотелієм «розслаблювальних» та/або підвищення синтезу «скорочувальних» речовин призводить до спазму судин [5].

На сьогодні накопичено велику кількість досліджень, що демонструють зв'язок між порушенням функції ендотелію та серцево-судинною патологією [6–9].

Численними дослідженнями встановлено, що ендотелій регулює судинну проникність, виділяючи вазоактивні речовини, тобто ендотеліоцити виконують найважливішу метаболічну функцію, беруть участь у регуляції судинного тонусу, адгезії лейкоцитів, тромбоцитів, зростанні судин, імунобіологічних властивостей. Серед медіаторів, синтезованих ендотелієм, виділяють вазоконстриктори (ендотелін I, ангіотензин II) і вазодилататори (ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, простагліцин і оксид азоту (NO)) [9–12].

Слід зауважити, що кожна з чотирьох функцій ендотелію, що визначає тромбогенність судинної стінки, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки, безпосередньо або побічно пов'язана з розвитком, прогресуванням атеросклерозу, АГ та їх ускладнень. Встановлено, що надриви бляшок, які призводять до інфаркту міокарда, не завжди відбуваються в зоні максимального стенозування коронарної артерії, а навпаки – часто трапляються в місцях невеликих звужень (менше 50 % – за даними ангіографії).

З усіх факторів ризику атеросклерозу найбільш значущим є АГ, що запускає ланцюг патологічних процесів у ендотелії та гладком'язових клітинах судинної стінки [13].

У низці досліджень переконливо доведено, що дисфункція судинних ендотеліальних клітин відіграє провідну роль у порушеннях судинного тонусу та розвитку атеросклеротичних уражень артерій при АГ. У цьому зв'язку ендотелій, його функції та корекція їх порушень стають новими цілями терапії та профілактики ішемічної хвороби серця і АГ та їх ускладнень. Йде активний пошук оптимальних схем корекції ендотеліальної функції, та можна розраховувати, що вже в найближчому майбутньому ступінь ендотеліальної дисфункції буде враховуватися в національних і міжнародних стандартах адекватної терапії ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією, та інших серцево-судинних захворювань.

Ендотелій артерій,  
що являє собою  
напівпроникну  
мембрану, яка вистилає  
внутрішню поверхню  
кровоносних судин, є не  
просто бар'єром між  
потоком крові та гладкою  
мускулатурою судин,  
а й субстратом для  
утворення цілого ряду  
сполук, які визначають  
тонус і стан стінок  
артерій, регуляцію  
згортання крові,  
функції тромбоцитів,  
окислення ліпідів.

Майбутнє за препаратами, що володіють не тільки антиішемічним чи антигіпертензивним ефектом, а й такими, що володіють органопротективними властивостями, які реалізуються через позитивний вплив на ендотеліальну функцію.

Новим напрямом розвитку сучасної фармакотерапії ішемічного ураження міокарда та корекції ендотеліальної дисфункції слід вважати створення особливого класу ефективних лікарських препаратів, які одночасно покращують метаболізм міокарда й усувають ендотеліальну дисфункцію та сприяють нормалізації артеріального тиску та ішемічних пошкоджень.

У останнє десятиріччя проводилось активне вивчення мельдонію дигідрату при ішемічній хворобі серця та іншій серцево-судинній патології. Найбільш вивчена клінічна ефективність мельдонію при ІХС і хронічній серцевій недостатності. Мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень і якість життя пацієнтів. При цьому відзначається позитивна динаміка з боку структурно-функціональних показників роботи серця [14–17].

Відомо, що механізм дії мельдонію забезпечує інгібування гамма-бутиробетаїн-гідроксилази, яка перетворює гамма-бутиробетаїн у карнітин, наслідком чого є зниження концентрації карнітину та накопичення гамма-бутиробетаїну, що приводить до оптимізації продукції енергії в ішемізованих клітинах. Однак ефективна кількість гамма-бутиробетаїну утворюється протягом тривалого часу (близько 10 днів), що певною мірою обмежувало застосування мельдонію при гострих порушеннях кровообігу.

Розуміння цього механізму призвело до того, що була зроблена спроба створити лікарський засіб, який би поєднував мельдоній і гамма-бутиробетаїн у оптимальному співвідношенні для досягнення найкращого клінічного ефекту протягом короткого проміжку часу, оскільки в експериментальних умовах додавання гамма-бутиробетаїну до мельдонію забезпечувало негайний ефект. Саме на цій підставі було створено антиішемічний препарат нового покоління – Капікор, що поєднав переваги попередника мельдонію та широкі можливості оксиду азоту.

Медикаментозний засіб Капікор – комбінований антиішемічний цереб्रोкардіоваскулярний препарат, що відновлює функцію ендотелію, виробництва АТ «Олайнфарм» (Латвія); діючими речовинами є мельдонію дигідрат і гамма-бутиробетаїну дигідрат; випускається в капсулах; 1 капсула містить мельдонію дигідрату – 180 мг, гамма-бутиробетаїну дигідрату – 60 мг.

Таке поєднання мельдонію дигідрату та гамма-бутиробетаїну дигідрату забезпечує швидку та потужнішу кардіо- та церебропротекторну дію, усуваючи залежність швидкості настання терапевтичних ефектів від виснаження організму в умовах ішемії та стресу різного генезу (в тому числі оксидативного).

Гамма-бутиробетаїну дигідрат посилює карнітин-незалежну (судинну) ланку механізму дії препарату Капікор, впливаючи на швидку індукцію біосинтезу NO, захищає клітини від токсичного впливу вільних радикалів, нормалізує оксидантний гомеостаз на клітинному рівні, позитивно впливає на функцію ендотелію, зберігаючи при цьому всі позитивні властивості мельдонію, завдяки карнітин-залежному (метаболічному) механізму дії.

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 і креатинфосфату в клітинах, накопиченню молочної кислоти та виникненню клітинного ацидозу, порушенню ферментативних процесів і дисфункції іонних каналів, а також чинить певний вплив на підвищення концентрації в організмі гамма-бутиробетаїну дигідрату.

Препарат Капікор поєднав переваги попередника мельдонію та широкі можливості оксиду азоту.

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

Характерною особливістю Капікору є те, що при судинних ураженнях головного мозку він 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. Ці клінічні ефекти й визначили мету дослідження.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою проведеного дослідження було підвищення ефективності терапії хворих на ІХС, поєднану з артеріальною гіпертензією, на основі корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою додаткового призначення Капікору.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 60 хворих на ІХС: стабільну стенокардію II–III функціонального класу, поєднану з артеріальною гіпертензією (гіпертонічною хворобою II стадії, II–III ступеня), які залежно від застосовуваної терапії були розподілені на 2 групи. Контрольна група (30 осіб) отримувала традиційну терапію згідно зі стандартами (нітрати, бета-блокатори, інгібітори АПФ, статини). Дослідна група (30 осіб) на фоні базової терапії додатково отримувала Капікор по 2 капсули 2 рази на добу протягом 4 тижнів. Хворі контрольної та дослідної груп були співставлені за віком, статтю, вираженістю клінічних проявів захворювання.

До лікування та після його закінчення пацієнтам проведені такі дослідження:

- оцінка клінічного статусу (клінічний перебіг, кількість нападів стенокардії, тривалість нападів, кількість використаних таблеток нітрогліцерину);
- проба з реактивною гіперемією з метою оцінки ендотеліальної дисфункції;
- оцінка змін величини артеріального тиску;
- оцінка тривоги та депресії за шкалою HADS.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень засвідчили, що включення Капікору у стандартні схеми лікування стабільної стенокардії II-III функціонального класу позитивно позначається на клінічному перебігу стенокардії. Як у пацієнтів контрольної, так і в пацієнтів дослідної груп статистично вірогідно зменшувалось число нападів стенокардії після лікування, однак у пацієнтів дослідної групи це зниження було суттєвим і статистично достовірно відрізнялось від зниження числа нападів у контрольній групі (таблиця 1).

**Таблиця 1**  
**Оцінка ефективності застосування Капікору (за зменшенням кількості нападів стенокардії)**

Група	Кількість нападів стенокардії за тиждень		
	До лікування	Після лікування	p
Контрольна	7,2 ± 0,92	4,4 ± 0,12	< 0,01
Дослідна	8,1 ± 0,78	2,0 ± 0,37	< 0,001

Характерною особливістю Капікору є те, що при судинних ураженнях головного мозку він покращує церебральну гемодинаміку, нормалізує метаболізм у нервових клітинах, оптимізує споживання кисню мозковою тканиною.

Одночасно зі зменшенням числа нападів стенокардії зменшувалась середня тривалість нападів. Так, якщо перед початком лікування середня тривалість нападів практично не відрізнялась між собою, то після лікування середня тривалість нападів у контрольній групі втричі перевершувала тривалість нападів у пацієнтів дослідної групи (таблиця 2).

**Таблиця 2**  
**Оцінка ефективності застосування Капікору (за зменшенням тривалості нападів стенокардії)**

Група	Тривалість нападу стенокардії, хвилин		
	До	Після	p
Контрольна	4,5 ± 0,45	3,5 ± 0,8	> 0,1
Дослідна	4,75 ± 0,55	1,0 ± 0,5	< 0,001

Однак найбільш значним було зменшення числа таблеток нітрогліцерину, які пацієнти були змушені прийняти протягом тижня. Так, пацієнти контрольної групи до початку терапії приймали в середньому до 12 таблеток нітрогліцерину протягом тижня, а пацієнти дослідної групи – 14 таблеток. Після лікування середня кількість прийнятих протягом тижня таблеток пацієнтами контрольної групи склала 8, пацієнтами дослідної групи – 3. Тобто число прийнятих таблеток пацієнтами контрольної групи зменшилось на 33,3 %, тоді як пацієнтами дослідної групи – на 78,6 % (таблиця 3).

**Таблиця 3**  
**Оцінка ефективності застосування Капікору (за зменшенням кількості таблеток нітрогліцерину)**

Група	Кількість таблеток нітрогліцерину за тиждень		
	До	Після	p
Контрольна	12,2 ± 3,2	8,6 ± 2,3	> 0,1
Дослідна	14,3 ± 2,4	3,2 ± 1,2	< 0,001

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування.

Нами проведена оцінка функції ендотелію та визначення вираженості ендотеліальної дисфункції в пацієнтів контрольної та дослідної груп.

Результати проведених досліджень засвідчили, що в пацієнтів контрольної та дослідної груп діаметр плечової артерії статистично вірогідно не відрізнявся. Після лікування відзначено збільшення діаметра плечової артерії після декомпресії в пацієнтів як контрольної, так і дослідної груп, однак якщо в пацієнтів контрольної групи воно було статистично незначимим, то в пацієнтів дослідної групи показники до та після лікування статистично достовірно відрізнялись між собою (таблиця 4).

**Таблиця 4**  
**Оцінка ефективності застосування Капікору (за зміною діаметра плечової артерії після декомпресії)**

Група	Зміна діаметра плечової артерії після декомпресії, мм		
	До	Після	p
Контрольна	4,11 ± 0,23	4,31 ± 0,11	> 0,1
Дослідна	4,12 ± 0,26	4,87 ± 0,18	< 0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування.



Незначне збільшення діаметра плечової артерії після декомпресії в пацієнтів контрольної групи можна пояснити використанням у стандартній терапії засобів, здатних покращити функцію ендотелію (інгібіторів АПФ, бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів).

У пацієнтів дослідної групи покращення функції ендотелію обумовлене передусім позитивним впливом Капікору та його здатністю сприяти продукції оксиду азоту.

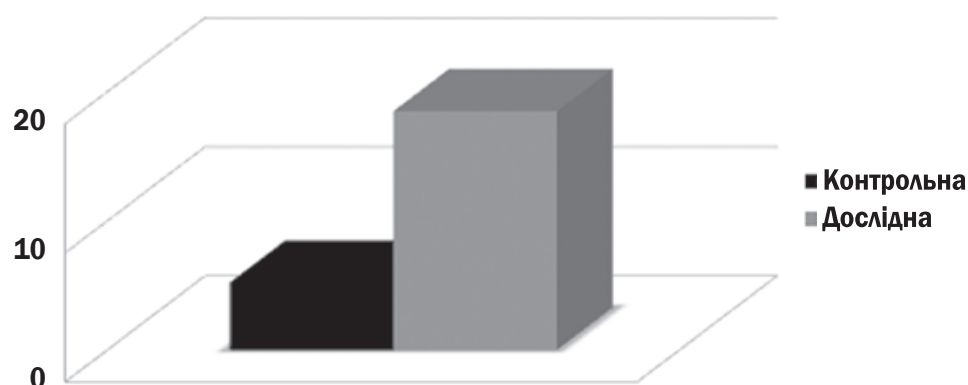
Характерною ознакою відновлення функції ендотелію є також зниження вихідної швидкості кровотоку у плечовій артерії, перш за все за рахунок її релаксації, при цьому об'ємна швидкість кровотоку збільшувалась (таблиця 5).

**Таблиця 5**  
**Вихідна швидкість кровотоку в плечовій артерії (см/с)**

Група	Швидкість кровотоку, см/с		
	До	Після	p
Контрольна	55,2 ± 2,2	54,0 ± 2,3	> 0,1
Дослідна	59,7 ± 1,8	52,3 ± 2,2	< 0,025

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування.

Результати наших досліджень засвідчили зростання ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) в пацієнтів контрольної групи на 5,23 %, а в пацієнтів дослідної групи – на 18,49 % (рисунок 1).



**Рисунок 1**  
**Зміни ендотелійзалежної вазодилатації в пацієнтів контрольної та дослідної груп, Δ ЕЗВД %**

Характерною ознакою відновлення функції ендотелію є також зниження вихідної швидкості кровотоку у плечовій артерії, перш за все за рахунок її релаксації.

У динаміці лікування відзначено зниження артеріального тиску як у пацієнтів дослідної, так і в пацієнтів контрольної групи. Через 4 тижні від початку лікування в пацієнтів контрольної групи систолічний артеріальний тиск знизився з 172,3 ± 6,7 мм рт. ст. до 166,7 ± 7,9 мм рт. ст. (p > 0,1), діастолічний – відповідно з 96,4 ± 4,6 мм рт. ст. до 94,4 ± 4,2 мм рт. ст. (p > 0,1).

У пацієнтів дослідної групи за аналогічний період лікування систолічний артеріальний тиск знизився з 168,4 ± 8,2 мм рт. ст. до 154,2 ± 4,5 мм рт. ст. (p > 0,1), діастолічний артеріальний тиск – з 96,1 ± 3,8 мм рт. ст. до 88,4 ± 3,8 мм рт. ст. (p < 0,05).

Цільового рівня артеріального тиску вдалось досягти в 12 пацієнтів дослідної групи та у 8 пацієнтів контрольної групи. Імовірно, що для подальшого до-

сягнення цільового рівня артеріального тиску потрібна тривала терапія з індивідуальним підбором та титруванням доз антигіпертензивних засобів.

Одночасно зі зниженням артеріального тиску та відновленням функції ендотелію призначення Капікору позитивно впливало на функціонування мозкових структур, сприяючи при цьому зменшенню в пацієнтів тривожності та депресії. Якщо врахувати, що тривожність і депресія є незалежними факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень, то включення Капікору у схеми лікування забезпечує покращення якості життя пацієнтів з одночасним зменшенням кардіоваскулярного ризику. Свідченням позитивного впливу на показники тривожності та депресії є отримані нами результати дослідження (таблиця 6).

**Таблиця 6**  
**Оцінка ефективності застосування Капікору (за шкалою тривожності та депресії)**

Сумарна середня кількість балів за шкалою HADS до та після лікування		
Група	До	Після
<b>За шкалою тривожності</b>		
Контрольна	16	13
Досліджувана	17	6
<b>За шкалою депресії</b>		
Контрольна	14	11
Досліджувана	14	8

## висновки

1. При включенні до складу комплексної терапії хворих на ІХС у сполученні з АГ препарату Капікор по 2 капсули 2 рази на добу протягом 4 тижнів статистично достовірно: зменшується частота та тривалість епізодів ішемії міокарда, покращується клінічний перебіг стенокардії, знижується кількість ангінозних нападів (до лікування середня кількість нападів дорівнює  $8,1 \pm 0,78$ , після 4 тижнів –  $2,0 \pm 0,37$  нападів), зменшується кількість використаних таблеток нітрогліцерину за тиждень на 33 % порівняно з початком лікування, підвищується толерантність до фізичного навантаження.

2. Прийом Капікору в складі комплексної терапії у хворих на стенокардію напруги II–III функціонального класу в сполученні з АГ достовірно відновлює ендотеліальну функцію (зростання ендотелійзалежної вазодилатації на 18,49 %, зниження вихідної швидкості кровотоку у плечовій артерії, перш за все за рахунок її релаксації, з  $59,7 \pm 1,8$  до  $52,3 \pm 2,2$  см/с, при цьому об'ємна швидкість кровотоку збільшувалась), зменшує кардіоваскулярний ризик.

3. Включення Капікору у стандартні схеми антигіпертензивної терапії сприяє більш ефективному зниженню артеріального тиску та збільшенню числа пацієнтів (у 12 пацієнтів), у яких досягнуто цільового рівня артеріального тиску через місяць від початку лікування.

4. Включення Капікору в комплексну терапію покращує якість життя хворих стенокардією напруги II–III функціонального класу, поєднаною з артеріальною гіпертензією, а також зменшує в пацієнтів прояви тривожності та депресії.

# Pharmacological possibilities of combined correction of disturbances of myocardial metabolism and endothelial dysfunction in patients with coronary arteries disease associated with hypertension

**Katerenchuk I. P.**

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy», Poltava, Ukraine

**Summary.** Despite on the achieved progress in treatment of coronary arteries disease and arterial hypertension, the problem of effective treatment of their combination remains actually. It was founded that association of coronary arteries disease with arterial hypertension is a negative prognostic feature. The leading pathological mechanisms for the combined progression of coronary arteries disease and arterial hypertension are disturbances of myocardium metabolism and endothelial dysfunction. The elimination of coronary and non-coronary factors of metabolism disturbances of myocardium with the simultaneous restoration of diminished endothelial functions promotes positive clinical changes of the comorbid state progression and lowers the possibility of fatal cardiovascular events. Described data shows the effectiveness of Capicor (meldonium dihydratis and butyrobetain) in the complex treatment of combined management of coronary arteries disease and arterial hypertension, as Capicor is a medication, that is simultaneously promotes improvement both endothelial dysfunction and disturbances of myocardial metabolism.

By adding Capicor to the standard treatment protocols for patients suffering on CAD and hypertension the incidence and duration of ischemic myocardial events lowers, the incidence of heart attacks and the number of nitroglycerin doses adjusted per day lowers, the tolerability of physical exercises increases, the endothelial function restores and the total cardiovascular risk lowers.

The adding of Capicor to standard protocols of antihypertensive treatment is resulted in more effective blood pressure lowering and so increases the number of patients that achieved target blood pressure values in one month after the treatment initiation. Capicor also improves the quality of life by reducing of anxiety and depression in patients with exertion angina NYHA II–III that is associated with arterial hypertension.

**Keywords:** coronary arteries disease, hypertension, endothelial dysfunction, meldonium dihydrate, gamma-butyrobetain.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Broeders M. A. W., Doevendans P. A., Bas C. A. M. (2000) A Third-Generation b-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation*, vol. 102, p. 677.
2. Simon A. (2001) Differential effects of nifedipin and co-amilozid on the progression of early carotid wall change. *Circulation*, vol. 103, pp. 2949–2954.
3. Ambrose J., Tannenbaum M., Alexopoulos D. (1988) Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 92, pp. 657–671.
4. The MRIFT Research Group (1982) Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results. *Journal of the American Medical Association*, vol. 248, pp. 1465–1477.
5. Коваленко В. Н. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / В. Н. Коваленко, Н. М. Гулая, Т. В. Семикопная // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 3. – С. 5–8.
6. Бабак О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошников, В. Д. Немцова // Укр. терапевт. журн. – 2003. – № 1. – С. 14–21.
7. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.

8. Costanzo D. L., Ilies M., Thorn K. J., Christianson D. W. (2010) Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 496, pp. 101–108.
9. Johnson F. K., Johnson R. A., Peyton K. J., Durante W. (2005) Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 288, pp. 1057–1062.
10. Бродяк І. В. Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І. В. Бродяк, Н. О. Сибірна // *Фізіологічний журнал*. – 2008. – Т. 54. – Вип. 1. – С. 63–67.
11. Jung C., Gonon A. T., Sjoquist P. O. (2010) Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research*, vol. 85, pp. 147–154.
12. Kielstein J. T., Impraим B., Simmel S., Bode-Boger S. M., Tsikas D., Frolich J. C., Hoepfer M. M., Haller H., Fliser D. (2004) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, vol. 109, pp. 172–177.
13. de Hoon J. N., Willigers J. M., Troost J., Struijker-Boudier H. A., Van Bortel L. M. (2000) Vascular effects of 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptor agonists in patients with migraine headaches. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, pp. 418–426.
14. Курята А. В. Эффективность использования препарата метаболического действия Милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола / А. В. Курята, В. П. Гейченко, А. В. Мужчиль [и др.] // *Ліки України*. – 2011. – № 4. – С. 107–112.
15. Дзерве В. Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферических артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В. Я. Дзерве, Ю. М. Поздняков // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 1. – С. 49–55.
16. Михин В. П. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В. П. Михин, Ю. М. Поздняков, Ф. Е. Хлебодаров // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – № 11. – С. 95–102.
17. Yoshisue K., Yamamoto Y., Yoshida K., Saeki M., Minami Y., Esumi Y., Kawaguchi Y. (2000) Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotect agent, in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 28, pp. 687–694.

## REFERENCES

1. Broeders M. A. W., Doevendans P. A., Bas C. A. M. (2000) A Third-Generation b-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation*, vol. 102, p. 677.
2. Simon A. (2001) Differential effects of nifedipin and co-amilozid on the progression of early carotid wall change. *Circulation*, vol. 103, pp. 2949–2954.
3. Ambrose J., Tannenbaum M., Alexopoulos D. (1988) Angiographic progression of coronary artery disease and the development of miocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 92, pp. 657–671.
4. The MRIFT Research Group (1982) Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results. *Journal of the American Medical Association*, vol. 248, pp. 1465–1477.
5. Kovalenko V. N., Gulaya N. M., Semikopnaya T. V. (2002) Narusheniye funktsii endoteliya u pacientov s ishemicheskoy boleznju serdca v sochetanii s arterialnoy gipertenziyey [Endothelial dysfunction in patients with coronary arteries disease that is combined with arterial hypertension]. *Ukrainskyj kardiologichnyj zhurnal*, vol. 3, pp. 5–8.
6. Babak O. Y., Shaposhnikov Y. N., Nemcova V. D. (2003) Arterialnaya gipertenziya i ishemicheskaya bolezn serdca – endotelialnaya disfunkciya: sovremennoye sostoyaniye voprosa [Arterial hypertension and coronary arteries disease – endothelial dysfunction: the stay of the art]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*, vol. 1, pp. 14–21.
7. Korkushko O. V., Lishnevskaya V. Y. (2003) Endotelialnaya disfunkciya [Endothelial dysfunction]. *Krovoobig i gemostaz*, vol. 2, pp. 4–15.
8. Costanzo D. L., Ilies M., Thorn K. J., Christianson D. W. (2010) Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 496, pp. 101–108.
9. Johnson F. K., Johnson R. A., Peyton K. J., Durante W. (2005) Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 288, pp. 1057–1062.

10. Brodiak I. V., Sybirna N. O. (2008). Osoblyvosti metabolizmu L-argininu v lejkocytakh krovi za umov eksperymental'nogho cukrovogho diabetu [Peculiarities of L-arginine metabolism in the blood leukocytes in experimental diabetes mellitus]. *Fiziologichnyy zhurnal*, vol. 1, pp. 63–68.
11. Jung C., Gonon A. T., Sjoquist P. O. (2010) Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research*, vol. 85, pp. 147–154.
12. Kielstein J. T., Impraim B., Simmel S., Bode-Boger S. M., Tsikas D., Frolich J. C., Hoepfer M. M., Haller H., Fliser D. (2004) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, vol. 109, pp. 172–177.
13. de Hoon J. N., Willigers J. M., Troost J., Struijker-Boudier H. A., Van Bortel L. M. (2000) Vascular effects of 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptor agonists in patients with migraine headaches. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, pp. 418–426.
14. Kuryata A. V., Geychenko V. P., Muzhchil L. V., Kapavanskaya I. L. (2011) Effektivnost ispolzovaniya preparata metabolicheskogo deystviya Mildronat v kompleksnoy terapii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti s sohranennoy sistolicheskoy funkciyey u bolnykh ishemicheskoy boleznju serdca i yeyo vliyaniye na funktsionalnoye sostoyaniye sosudov, uroven insulina i kortizola [The effectiveness of usage the drug with metabolic mechanism of action Mildronat in complex therapy of chronic heart failure with preserved systolic function in patients with coronary arteries disease and the influence of this therapy on functional conditions of endothelium, concentration of insulin and cortisol]. *Liky Ukrainy*, vol. 4, pp. 107–112.
15. Dzerve V. Y., Pozdnyakov Y. M. (2011) Dinamika tolerantnosti k fizicheskoy nagruzke u pacientov s ishemicheskoy boleznju serdca i perifericheskikh arteriy na fone dlitelnoy terapii mildronatom [The dynamic changes in physical exercise tolerance in patients with ischemic disease of heart and distal arteries during long-time treatment with mildronat]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, vol. 1, pp. 49–55.
16. Mihin V. P., Pozdnyakov Y. M., Hlebodarov F. Y., Kolcova O. N. (2012) Mildronat v kardiologicheskoy praktike – itogi, novyye napravleniya, perspektivy [Mildronat in cardiological practice – summaries, new approaches, perspectives]. *Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika*, vol. 11, pp. 95–102.
17. Yoshisue K., Yamamoto Y., Yoshida K., Saeki M., Minami Y., Esumi Y., Kawaguchi Y. (2000) Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotect agent, in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 28, pp. 687–694.

Рецензент: Ташук В. Г., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету  
Стаття надійшла в редакцію 11.03.2015 р.



УДК

МИЩЕНКО Т.С., ЗДЕСЕНКО И.В., МИЩЕНКО В.Н.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

**Резюме.** Изучалась эффективность комбинированного антиишемического цереброваскулярного препарата Капикор в сравнении с препаратом Милдронат в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии и сахарным диабетом II типа на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов головного мозга. 60 пациентов (33 женщины и 27 мужчин; средний возраст  $54,2 \pm 5,6$  года) были распределены на две группы — основную и группу сравнения (по 30 больных). Пациенты основной группы получали Капикор (комбинация  $\gamma$ -бутиробетаина 60 мг и мельдония дигидрата 180 мг) в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки, группы сравнения — Милдронат 500 мг в дозе 1 капсула 2 раза в сутки в течение 28 дней. Изучение эффективности препаратов проводили с использованием клинико-неврологических, психодиагностических (шкалы MMSE, CGI-S), инструментальных (транскраниальная доплерография (ТКД)), биохимических (оценка функции эндотелия по показателям эндотелина-1, эндотелиальной NO-синтазы) методов исследования. Установлено, что препарат Капикор оказывает выраженное терапевтическое влияние на клинические показатели, когнитивные функции, церебральную гемодинамику, астеническую симптоматику, восстановление функции эндотелия и является более эффективным, чем препарат Милдронат. Побочных эффектов и нежелательных явлений при терапии препаратом Капикор не наблюдалось. Сделан вывод о показаниях к широкому применению препарата Капикор у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** Капикор, дисциркуляторная энцефалопатия, сахарный диабет, эффективность.

В современном мире цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются наиболее распространенными. В популяции населения возрастает количество не только острых, но и хронических нарушений мозгового кровообращения [1, 2].

По данным официальной статистики Министерства здравоохранения Украины и статистических регистров, более 2,5 млн людей страдают различными формами ЦВЗ. При этом наиболее распространенной является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), которая составляет более 90 % в структуре всех форм ЦВЗ. С каждым годом в нашей стране наблюдается неуклонный рост заболеваемости ЦВЗ, и именно за счет этой формы нарушения мозгового кровообращения [2]. Наиболее частыми факторами риска ДЭ являются атеросклероз, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, сахарный диабет (СД), болезни сердца и др. [3]. Наличие у пациентов нескольких факторов значительно повышает степень риска развития мозгового инсульта (МИ), деменции и требует более активного медикаментозного вмешательства.

Основными патогенетическими механизмами развития ДЭ являются: стенозирующие поражения магистральных артерий головы, диффузные поражения мелких пенетрирующих артерий, нарушения реологических свойств крови, внутрисосудистая активация гемостатического потенциала, изменения эндотелия, факторы гуморального и клеточного иммунитета [3]. В последние годы пристальное внимание многих исследователей обращено на проблему роли эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ДЭ [4–6].

Воздействие на эндотелиальную дисфункцию — новая стратегия превентивной кардионеврологии. Эндотелий сосудов является органом-мишенью при

Адрес для переписки с авторами:  
Мищенко Владислав Николаевич  
61068, г. Харьков, ул. Академика Павлова, 46  
E-mail: 1976mv@ukr.net

© Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Мищенко В.Н., 2015  
© «Международный неврологический журнал», 2015  
© Заславский А.Ю., 2015

профилактике и лечении цереброваскулярной патологии [6–10]. Он продуцирует более 30 важнейших медиаторов, участвующих в фибринолизе, регуляции тонуса сосудов, пролиферации и регуляции иммунных реакций. Среди всего изобилия медиаторов, вырабатываемых эндотелием, ключевая роль принадлежит оксиду азота (NO), который является универсальным биологическим регулятором, содержащимся во всех клетках человеческого организма. Оксид азота поддерживает нормальный тонус сосудов, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, предотвращая патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. Кроме того, оксид азота обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию и миграцию моноцитов [11–19].

Признаки эндотелиальной дисфункции наблюдаются при артериальной гипертензии, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, хронических цереброваскулярных заболеваниях, МИ, почечной недостаточности, СД, эректильной дисфункции, гестозах и метаболическом синдроме и др. [5, 6, 20–24].

Таким образом, целостность и физиологическая функция эндотелия сосудов являются основой здоровья сердечно-сосудистой системы. Именно эндотелиальная функция находится под влиянием сосудистых факторов риска. Дисфункция эндотелия сосудов является ранним патофизиологическим признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве ССЗ.

Для коррекции эндотелиальной дисфункции применяются несколько лекарственных препаратов. Одним из первых лекарственных средств этой группы был мельдоний. Действующим началом мельдония является 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат. Этот препарат был разработан в середине 70-х годов XX века в Латвийском институте органического синтеза Иваром Калвиньшом и другими исследователями. С 1984 года это лекарство широко используется в медицинской практике под названием «Милдронат».

Как известно, механизм действия мельдония включает в себя ингибирование ГББ-гидроксилазы, которая превращает  $\gamma$ -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, данный процесс происходит медленно, и лечебный эффект мельдония начинает проявляться лишь после того, как концентрация ГББ во всем организме существенно возрастет, что затрудняет применение мельдония при острых случаях нарушения кровообращения.

При анализе механизма действия мельдония было высказано предположение о том, что этот недостаток препарата можно устранить, создав такую композицию мельдония и ГББ, которая обеспечивала бы

незамедлительное повышение концентрации ГББ до нужного уровня. В экспериментальных исследованиях эта гипотеза подтверждена, так как было установлено, что если к мельдонию добавляется необходимое количество ГББ, то эффект от этой композиции наступает незамедлительно. Таким образом, был создан комбинированный цереброваскулярный антиишемический препарат — Капикор (мельдоний +  $\gamma$ -бутиробетаин), который сочетает в себе достоинства предшественника мельдония и широкие возможности NO.

Комбинация  $\gamma$ -бутиробетаина 60 мг и мельдония дигидрата 180 мг в препарате Капикор позволяет достичь максимально быстрого и стойкого физиологического антиишемического эффекта путем оптимизации выработки оксида азота и восстановления функции эндотелия. Одновременное введение мельдония и ГББ сопровождается быстрым накоплением эфиров ГББ, так как мельдоний не позволяет гидроксировать  $\gamma$ -бутиробетаин в карнитин. Образующиеся эфиры ГББ связываются со своими специфическими рецепторами и/или с М-ацетилхолиновыми рецепторами. Происходит активация эндотелиальной синтазы окиси азота и его биосинтез. В свою очередь, оксид азота вызывает быструю вазодилатацию и каскад NO-зависимых эффектов, что обуславливает восстановление функции эндотелия. Снижение уровня карнитина приводит к торможению окисления жирных кислот, активации гликолиза, уменьшению потребности в кислороде и оптимизации энергообеспечения.

Эти совокупные механизмы обеспечивают оптимальный уровень гамма-бутиробетаина дигидрата, что обуславливает более выраженные и быстрые NO-зависимые эффекты: сосудорасширяющий, антиагрегантный, антикоагулянтный, антиоксидантный и другие; влияет на регуляцию апоптоза и пролиферации, поддержание сосудистого гомеостаза и т.д.

Такая комбинация обеспечивает мощное и быстрое кардио- и церебропротекторное действие, устраняя зависимость скорости наступления терапевтических эффектов от истощения организма в условиях ишемии и стресса различного генеза (оксидантного в том числе).

При сердечной недостаточности Капикор улучшает сократительную способность миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке; при стабильной стенокардии II и III функционального класса — снижает частоту сердечных приступов; обеспечивает умеренный гипотензивный эффект и нормализует ритм сердечных сокращений.

При сосудистых поражениях головного мозга Капикор улучшает церебральную гемодинамику, нормализует метаболизм в нервных клетках, оптимизирует потребление кислорода мозговой тканью, благодаря чему улучшаются когнитивные функции, умственная и физическая деятельность, нормализуется психоэмоциональное состояние, снижается чувство переутомления.

**Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и массе тела**

Показатели	Группы больных	
	Основная	Контрольная
Количество больных	30	30
Возраст, годы	53,8 ± 6,2	54,2 ± 5,8
Мужчины	14 (53 %)	13 (43 %)
Женщины	16 (47 %)	17 (57 %)
Масса тела, кг	79,10 ± 12,12	78,70 ± 13,11

С учетом вышеизложенного представляло интерес изучение клинической эффективности, переносимости, а также влияния препарата Капикор на эндотелиальную функцию у больных с ДЭ II стадии и СД II типа.

**Целью** данного исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата Капикор (комбинация  $\gamma$ -бутиробетайна 60 мг и мельдония дигидрата 180 мг), капсулы, производства АО «Олайнфарм» (Латвия) в сравнении с препаратом Милдронат 500 мг, капсулы, производства фирмы Grindex при лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии и сахарным диабетом II типа на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

**Задачи исследования:**

- изучить терапевтическую эффективность препарата Капикор в отношении клинико-неврологических проявлений заболевания;
- оценить эффективность влияния препарата Капикор на когнитивные функции;
- исследовать воздействие препарата Капикор на церебральную гемодинамику;
- изучить влияние препарата Капикор на эндотелиальную дисфункцию;
- изучить переносимость и возможные побочные явления исследуемого препарата;
- сравнить результаты применения препаратов в основной и контрольной группах и оценить превышающую эффективность лекарственного средства Капикор, капсулы, производства АО «Олайнфарм» (Латвия) в сравнении с препаратом Милдронат, капсулы, производства фирмы Grindex при лечении пациентов с ДЭ II стадии и СД II типа.

Для осуществления поставленной цели и задач были применены следующие методы: общеклинические, клинико-неврологические с оценкой общего клинического впечатления по шкале CGI-S, психодиагностические (шкала MMSE), инструментальные (транскраниальная доплерография на ультразвуковом сканере ULTIMA Pro 30 («РАДМИР», Украина) и Sigma Iris 880 CE (Франция)), биохимические (оценка состояния функции эндотелия по показателям эндотелина-1 (ET1), эндотелиальной NO-синтазы), клинико-лабораторные, статистические методы.

## Результаты исследования и их анализ

В исследование были включены 60 пациентов обоих полов в возрасте от 52 до 75 лет с ДЭ II стадии и СД II типа, находящихся на стационарном лечении

в отделении сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Преобладали женщины: среди всех обследованных было 33 женщины (55 %) и 27 мужчин (45 %) в возрасте от 52 до 70 лет. Большинство относилось к возрастной группе 56–70 лет. По характеру сосудистого заболевания у 36 больных была диагностирована гипертоническая болезнь, у 14 — атеросклероз, в 10 случаях имело место сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом. Все больные страдали СД II типа.

Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы по 30 человек — основную и группу сравнения.

Группы больных были однородными по возрасту (средний возраст больных составлял: в основной группе — 53,8 ± 6,2 года, в группе сравнения — 54,2 ± 5,8 года), полу, массе тела (табл. 1).

Наиболее значительные и распространенные жалобы: головные боли, которые зачастую были связаны с колебаниями артериального давления («стягивает голову»), чувство тяжести, шум, звон в голове, головокружения, шаткость при ходьбе («земля уходит из-под ног»), снижение памяти, внимания, работоспособности, изменения настроения, повышенная раздражительность, утомляемость («быстрое наступление усталости после небольших нагрузок»). Пациенты жаловались на рассеянность, замедлениесообразительности, отмечали, что им «трудно собраться с мыслями». Ухудшение общего самочувствия сопровождалось нарушением сна (трудности засыпания, беспокойный сон с частыми пробуждениями, устрашающими сновидениями, ранним и окончательным пробуждением, отсутствием ощущения отдыха после сна).

При объективном исследовании у всех больных отмечалась диффузная органическая симптоматика в сочетании с очаговыми нарушениями. Превалировали глазодвигательные нарушения: слабость конвергенции, ограничение взора вверх, недостаточность отводящих нервов. У больных выявлялись асимметрия лицевой мускулатуры, нистагм при крайних отведениях, нарушения статики и координации, двигательные (разной степени выраженности), чувствительные, тонусные нарушения, анизорефлексия. Отмечалась группа симптомов: снижение корнеальных рефлексов, отечность языка с отпечатками зубов, болезнен-

ность глазных яблок при надавливании, которые расценивались как косвенные признаки ликворной гипертензии.

Кроме того, у больных обнаруживались рефлексы орального автоматизма, патологические знаки.

Анализ субъективной и объективной неврологической симптоматики позволил выделить ведущие клинические синдромы.

Цефалгический синдром встречался в 93,3 % случаев. Он характеризовался выраженностью, монотонностью и однообразием головной боли, иногда только в одной половине головы, но чаще без четкой локализации.

Вестибулоатактический синдром отмечался у 86,7 % больных, характеризовался головокружениями, шаткостью при ходьбе, усиливающейся при взгляде на движущиеся предметы, и изменениями положения тела, сопровождался нарушениями статики и координации, атаксией в пробе Ромберга.

Ликворно-гипертензионный синдром встречался в 50,0–53,3 % случаев. Он характеризовался упорными головными болями распирающего характера, с чувством давления на глазные яблоки, тошнотой и обуславливал развитие и усугубление неврологической симптоматики вторично-стволового характера — глазодвигательные нарушения, пирамидные знаки, патологические рефлексы, псевдобульбарные нарушения. Наличие гипертензионного синдрома подтверждалось данными обследования глазного дна, компьютерной томографии, косвенными признаками, выявленными при проведении электроэнцефалографии, ультразвуковой доплерографии.

Астенический синдром отмечался у 93,3 % больных. Он представлен в основном в виде выраженного компонента физической и психической утомляемости и снижения сенсорной толерантности.

Когнитивные нарушения различной степени выраженности встречались у 90,0–93,3 % больных. Их более подробная характеристика будет дана ниже.

Как видно из представленных данных, группы больных были также однородными по выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики.

Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы по 30 пациентов — основную и группу сравнения.

Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Капикор, капсулы, производства АО «Олайнфарм» по 2 капсулы 2 раза в сутки. Курс применения лекарственного средства составил 28 дней.

Пациентам группы сравнения по такой же схеме назначалось референтное лекарственное средство Милдронат, капсулы, производства фирмы Grindex по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в сутки. Курс применения лекарственного средства составил 28 дней.

### Клинико-неврологическая оценка эффективности препарата Капикор

Динамика субъективной неврологической симптоматики и выраженности ведущих неврологических синдромов до и после лечения препаратами Капикор и Милдронат представлена в табл. 2–4.

Как видно из табл. 2–4, синдромальная структура, характер и выраженность субъективной и объективной неврологической симптоматики у больных обеих групп до начала лечения были практически идентичными, количественно сходными.

Пациенты как основной, так и группы сравнения оценивали выраженность исследуемых показателей как «высокую» (3 балла) и «среднюю» (2 балла). На

**Таблица 2. Динамика субъективной неврологической симптоматики у исследуемых больных до и после лечения препаратами Капикор и Милдронат**

Жалобы	Капикор				Милдронат			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головная боль	28	93,3	10	33,3*	27	90,0	10	33,3*
Боль в глазах	23	76,6	9	30,0*	25	83,3	11	36,7*
Головокружение	26	86,7	12	40,0*	25	83,3	13	43,3
Шаткость при ходьбе	26	86,7	10	33,3*	26	86,7	12	40,0*
Тошнота	24	80,0	5	16,7*	16	53,3	10	33,3
Шум в ушах и в голове	24	80,0	6	20,0*	23	76,6	9	30,0*
Онемение конечностей	13	43,3	9	30,0	10	33,3	7	23,3
Нарушение сна	20	66,6	7	23,3*	24	80,0	10	33,3*
Раздражительность, снижение фона настроения	23	76,6	5	16,7*	22	73,3	8	26,7*
Нарушение памяти, внимания, мышления	27	90,0	8	26,7*	28	93,3	16	53,3
Астеническая симптоматика	28	93,3	6	20,0*	28	93,3	18	60,0

**Примечание:** здесь и в табл. 3–5: \* —  $p < 0,05$  между результатами до и после лечения.



**Таблица 3. Динамика степени выраженности клинических проявлений у исследуемых больных в процессе лечения**

Жалобы	Капикор		Милдронат	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Головная боль	2,92 ± 0,32	1,08 ± 0,05*	2,95 ± 0,31	1,10 ± 0,09*
Чувство тяжести в голове	2,96 ± 0,20	0,95 ± 0,08*	2,94 ± 0,22	1,05 ± 0,09*
Головокружение	2,87 ± 0,34	1,25 ± 0,02*	2,77 ± 0,26	1,28 ± 0,08*
Неустойчивость при ходьбе	2,88 ± 0,33	0,98 ± 0,07*	2,92 ± 0,30	1,02 ± 0,09*
Шум в голове и ушах	2,87 ± 0,34	0,85 ± 0,05*	2,80 ± 0,29	1,02 ± 0,06*
Повышенная утомляемость	2,84 ± 0,37	0,72 ± 0,28*	2,90 ± 0,27	1,26 ± 0,10*
Ухудшение памяти	2,81 ± 0,39	0,91 ± 0,09*	2,78 ± 0,40	1,18 ± 0,09*
Ослабление внимания	2,72 ± 0,45	0,72 ± 0,08*	2,76 ± 0,45	1,09 ± 0,09*
Нарушение сна	2,61 ± 0,49	0,62 ± 0,09*	2,70 ± 0,45	1,02 ± 0,09*

**Таблица 4. Динамика выраженности ведущих неврологических синдромов у исследуемых больных до и после лечения препаратами Капикор и Милдронат**

Синдромы	Капикор				Милдронат			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Цефалгический	28	93,3	10	33,3*	27	90,0	10	33,3*
Ликворно-гипертензионный	16	53,3	9	30,0	15	50,0	10	33,3
Вестибулоатактический	26	86,7	10	33,3*	26	86,7	12	40,0*
Пирамидной недостаточности	13	43,3	9	30,0	10	33,3	7	23,3
Астенический	28	93,3	6	20,0*	28	93,3	18	60,0
Когнитивные нарушения	27	90,0	8	26,7*	28	93,3	16	53,3

момент включения в исследование никто из больных не давал клиническим симптомам характеристику «слабая выраженность» (1 балл) или «отсутствие признака» (0 баллов).

По шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) у 9 пациентов основной группы и у 10 — контрольной отмечено пограничное расстройство, а в остальных (21 пациент основной группы и 20 — контрольной) наблюдениях — «легкое заболевание».

В ходе исследования под влиянием терапии сравниваемыми препаратами у больных основной и контрольной групп существенно уменьшался объем жалоб, каких-либо значимых различий в количественной динамике практически всех показателей субъективной и объективной неврологической симптоматики выявлено не было. По завершении лечения пациенты обеих групп ставили такую оценку исследуемым признакам: преимущественно «слабая выраженность» (1 балл) или «отсутствие признака» (0 баллов). Высокой степени выраженности симптома по завершении курса лечения не отметил никто из пациентов как основной, так и группы сравнения. В отдельных случаях признаки оценивались пациентами как «средневыраженные».

Однако под влиянием лечения препаратом Капикор отмечена статистически значимая положительная динамика в восстановлении когнитивных функций и уменьшении выраженности астенической симптоматики. Пациенты, принимавшие Капикор, в большей степени констатировали уменьшение утомляемости, улучшение ночного сна, возрастание активности и работоспособности (пациенты отмечали, что «в голове просветлело», «прибавилось сил»). Наряду с редукцией астенических расстройств, восстановлением эмоциональной устойчивости лиц, получавших Капикор, большая положительная динамика у них наблюдалась и в отношении нарушений когнитивного функционирования. Улучшалась концентрация внимания, уменьшалась заторможенность, ускорялся темп психической деятельности, что находило отражение в лучших показателях этих пациентов по шкале MMSE.

### **Влияние препарата Капикор на когнитивные функции**

При психодиагностическом исследовании общий показатель по шкале MMSE у пациентов основной и контрольной групп не отличался, составляя  $25,3 \pm 2,2$  балла из 30 возможных, что соответствовало



**Таблица 5. Динамика показателей продуктивности когнитивных функций у исследуемых больных до и после лечения препаратами Капикор и Милдронат (по шкале MMSE), баллы**

Показатели	Капикор		Милдронат	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ориентация (макс. 10 баллов)	9,1 ± 0,8	9,7 ± 0,3	9,3 ± 0,7	9,5 ± 0,4
Память (макс. 6 баллов)	4,6 ± 0,9	5,3 ± 0,7*	4,7 ± 0,3	5,4 ± 0,6
Счетные операции (макс. 5 баллов)	3,8 ± 0,2	4,6 ± 0,4*	4,0 ± 0,8	4,4 ± 0,2
Перцептивно-гностические функции (макс. 9 баллов)	7,8 ± 0,3	8,8 ± 0,2*	7,3 ± 0,4	7,9 ± 0,3
Общий показатель когнитивной продуктивности (макс. 30 баллов)	25,3 ± 2,2	28,4 ± 1,6*	25,3 ± 2,2	27,2 ± 1,5

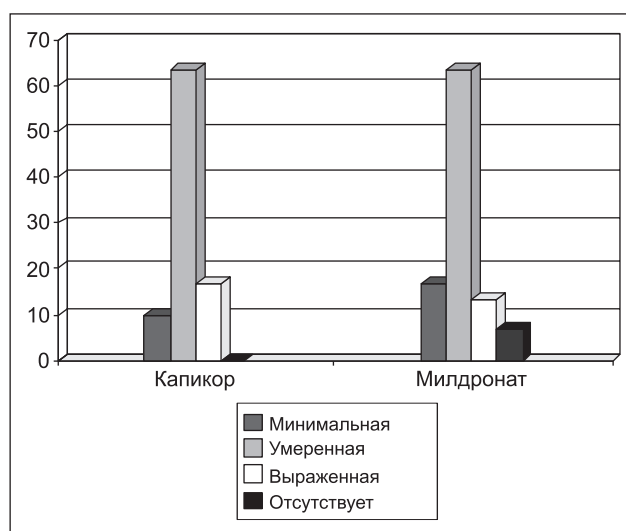
преддементным когнитивным нарушениям. Имели место: сужение объема вербальной памяти ( $4,6 \pm 0,9$  балла из 6 в основной и  $4,7 \pm 0,3$  в контрольной группе), нарушения счетных операций ( $3,8 \pm 0,2$  балла из 5 возможных в основной и  $4,0 \pm 0,3$  балла в контрольной), перцептивно-гностических функций ( $7,8 \pm 0,3$  балла из 9 в основной и  $7,3 \pm 0,4$  балла в контрольной), ориентации ( $9,1 \pm 0,8$  балла из 10 возможных в основной и  $9,3 \pm 0,7$  балла в контрольной группе) (табл. 5).

Анализ динамики когнитивных функций в процессе лечения показал, что у пациентов основной группы, принимающих Капикор, отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей когнитивной сферы (памяти, внимания, ориентации, счетных функций). У этих больных после лечения общий показатель когнитивной продуктивности увеличился на 3 балла и составил  $28,4 \pm 1,6$  балла, что соответствовало отсутствию когнитивных нарушений. У пациентов группы сравнения динамика показателей когнитивной сферы была меньшей, показатель когнитивной продуктивности по шкале MMSE увеличился лишь на 2 балла и составлял  $27,2 \pm 1,5$  балла, что соответствовало преддементным когнитивным нарушениям.

Таким образом, динамика показателей продуктивности когнитивных функций (по шкале MMSE) у больных, получавших Капикор, превышала таковую у пациентов, получавших Милдронат.

К моменту завершения лечения (28 дней) общая частота улучшения различной степени выраженности (шкала CGI-I) составляла в основной группе 100 %, в контрольной — 93,3 %. Умеренное улучшение отмечено у 63,3 % пациентов, получавших Капикор, выраженное — у 16,7 %, минимальное — у 10 %. У пациентов, получавших Милдронат, умеренное улучшение наблюдалось также в 63,3 % случаев, выраженное — лишь в 13,3 %, минимальное — в 16,7 %. У 2 пациентов этой группы состояние не изменилось (рис. 1).

Таким образом, в процессе лечения препаратом Капикор отмечена позитивная динамика когнитивных функций у обследованных больных. Получено статистически достоверное уменьшение астенических



**Рисунок 1. Эффективность лечения препаратом Капикор и Милдронатом по шкале CGI-I**

нарушений, увеличение показателей когнитивной продуктивности. После лечения общий показатель когнитивной продуктивности (по шкале MMSE) составил  $28,4 \pm 1,6$  балла, увеличившись более чем на 3 балла, что соответствовало отсутствию когнитивных нарушений. Общая частота улучшения различной степени выраженности (шкала CGI-I) составила у пациентов основной группы 100 %, выраженного улучшения — 16,7 %.

### **Влияние препарата Капикор на церебральную гемодинамику**

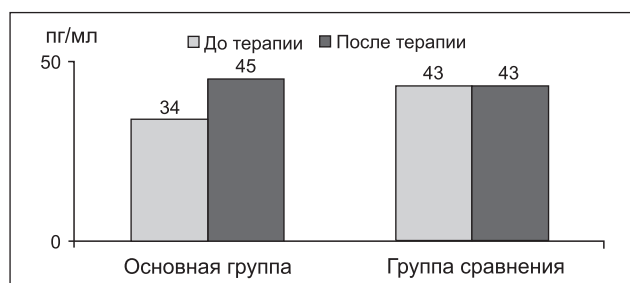
О состоянии церебральной гемодинамики судили по данным ТКД. Регистрировали среднюю линейную скорость кровотока в сифоне внутренней сонной артерии (ВСА), средней мозговой артерии (СМА) и в интракраниальных сегментах позвоночной артерии (ПА). Определяли также индекс пульсации.

По данным ТКД, у всех больных отмечалось снижение линейной систолической скорости кровотока в бассейне СМА до  $62,4 \pm 2,6$  см/с, средней ЛСК по интракраниальным артериям, уменьшение пульсационного индекса, что свидетельствовало об ухудшении

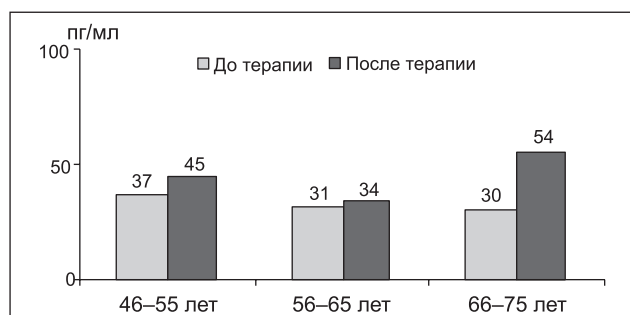
**Таблица 6. Средние показатели церебральной гемодинамики и функционального состояния эндотелия по данным ТКД у исследуемых больных до и после лечения препаратами Капикор и Милдронат**

Параметры ТКД	Исследуемая область	До лечения	После лечения	
			Капикор	Милдронат
Линейная скорость кровотока (средняя, см/с)	BCA	30,3 ± 2,7	36,0 ± 2,6	31,0 ± 1,4
	СМА	46,2 ± 2,5	60,3 ± 4,7*	46,6 ± 2,5
	ПА	35,0 ± 6,0	37,9 ± 7,0	36,0 ± 6,0
Пульсационный индекс	BCA	0,90 ± 0,20	0,96 ± 0,10	0,91 ± 0,10
	СМА	0,56 ± 0,20	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2
	ПА	0,82 ± 0,20	0,95 ± 0,20	0,80 ± 0,20
Линейная систолическая скорость кровотока (см/с)	СМА	62,4 ± 2,6	78,7 ± 3,8*	63,2 ± 2,6
КИМ (мм)		1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2
ПЗВ (%)	Плечевая артерия	4,2 ± 1,3	16,4 ± 1,4*	6,7 ± 1,5

**Примечание:** \* — разница достоверна ( $p < 0,01$ ).



**Рисунок 2. Влияние препаратов Капикор и Милдронат на уровень eNOS в сыворотке крови**



**Рисунок 3. Возрастные различия влияния препарата Капикор на уровень eNOS**

эластико-тонических свойств церебральных сосудов (табл. 6).

При дуплексном сканировании стенок сонных артерий выявлялось достоверное увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) — до  $1,4 \pm 0,2$  мм, отсутствие его дифференциации на слои, большое количество кальцифицированных бляшек.

У пациентов оценивали показатели потокзависимой вазодилатации (ПЗВ), по которым судили о состоянии сосудисто-двигательной функции эндотелия. ПЗВ определяли по результатам манжеточной пробы как процентное отношение внутреннего диаметра плечевой артерии до и через 30 с после ее проведе-

ния. ПЗВ у пациентов обеих групп была снижена до  $4,2 \pm 1,3$  %.

В процессе лечения пациентов препаратом Капикор показатели церебральной гемодинамики по данным ТКД улучшались — увеличивалась ЛСК в сосудах сонных и позвоночных артерий, нормализовался пульсационный индекс. Линейная систолическая скорость кровотока в бассейне СМА повысилась на 26 % (более чем на 15 % от исходной) и составляла  $78,7 \pm 3,8$  см/с, нормализовался пульсационный индекс, снижались показатели КИМ, увеличивались показатели ПЗВ (до  $16,4 \pm 1,4$  %), что говорило о восстановлении функции эндотелия. В процессе лечения препаратом Милдронат динамика показателей церебральной гемодинамики была незначительной. Полученные результаты свидетельствуют также в пользу превышающей эффективности препарата Капикор по сравнению с референтным препаратом Милдронат при лечении пациентов с ДЭ II стадии и СД II типа на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

### **Влияние препарата Капикор на уровень эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сыворотке крови обследованных больных**

Для оценки эффективности препарата Капикор и его влияния на эндотелиальную дисфункцию было проведено исследование содержания eNOS в сыворотке крови у обследованных больных.

В результате терапии наблюдалось повышение содержания eNOS в сыворотке крови у пациентов основной группы (на 24 %) по сравнению с отсутствием изменений у больных контрольной группы (рис. 2).

При этом более выраженное повышение eNOS (на 44 %) в процессе лечения было отмечено у пациентов старшей возрастной группы (от 66 до 75 лет) (рис. 3).

## Влияние препарата Капикор на уровень эндотелина-1 (ЕТ1) в сыворотке крови обследованных больных

Для оценки влияния препарата Капикор на эндотелиальную дисфункцию было также проведено исследование содержания уровня ЕТ1 в сыворотке крови обследованных больных.

В ходе терапии наблюдалось снижение в 2 раза уровня ЕТ1 в сыворотке крови большинства пациентов основной группы. У больных группы сравнения таких изменений не наблюдалось.

Обращало на себя внимание увеличение эффективности препарата Капикор с возрастом пациентов. Если в группе пациентов 46–55 лет эффект Капикора проявлялся в снижении ЕТ1 в 1,7 раза, то в следующих возрастных группах — в 3,0 и 3,4 раза соответственно (рис. 4).

### Результаты оценки переносимости препарата Капикор

При осмотре и опросе пациентов основной и контрольной групп в ходе настоящего клинического исследования не выявлено каких-либо жалоб, неожиданных побочных реакций, осложнений или явлений непереносимости сравниваемых препаратов Капикор, капсулы, и Милдронат, капсулы.

Отсутствие побочных и токсических эффектов под влиянием терапии препаратом Капикор подтверждается и по данным объективных клинических и лабораторных исследований.

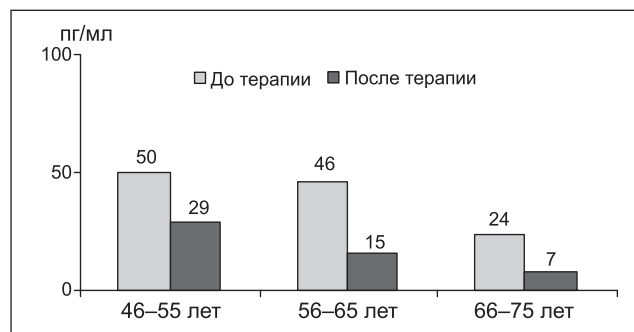


Рисунок 4. Возрастные различия влияния препарата Капикор на уровень ЕТ1

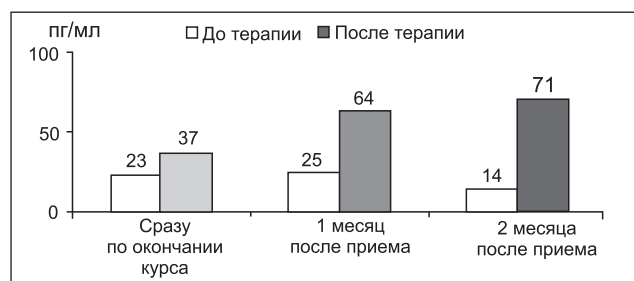


Рисунок 5. Временная динамика концентрации ЕТ1 в сыворотке крови после терапии препаратом Капикор

Ни один пациент в обеих сравниваемых группах не предъявлял жалоб и не испытывал каких-либо неприятных ощущений, которые можно было бы связать с действием изучаемых препаратов.

Назначение в течение 28 дней исследуемого препарата не оказало какого-либо влияния на показатели морфологического состава периферической крови, на уровни ее основных биохимических констант и не отразилось на показателях клинического анализа мочи.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно заключить, что препарат Капикор оказывает достаточно выраженное терапевтическое влияние на клинические показатели, когнитивные функции, астеническую симптоматику, церебральную гемодинамику, восстановление функции эндотелия у больных с ДЭ II стадии и СД II типа.

У большинства пациентов зарегистрировано отчетливое улучшение основных когнитивных функций: вербальной памяти — в виде увеличения объемов непосредственного запоминания и долговременной памяти; улучшение функций произвольного внимания, увеличение объемов перерабатываемой информации, уменьшение явлений истощаемости, улучшение скоростных параметров; улучшение качества счетных операций; уменьшение выраженности перцептивно-гностических расстройств; общее повышение когнитивной продуктивности больных.

После курса лечения препаратом Капикор наблюдалась также положительная динамика показателей церебральной гемодинамики по данным ТКД. У пациентов увеличивалась ЛСК в сосудах сонных и позвоночных артерий (на 26 %), нормализовался пульсационный индекс, снижались показатели КИМ, увеличивались показатели ПЗВ (до  $16,4 \pm 1,4$  %), что говорило о восстановлении функции эндотелия.

В пользу восстановления функции эндотелия у пациентов, принимавших Капикор, свидетельствовали и данные биохимических исследований. В ходе терапии препаратом Капикор у больных отмечалось снижение в сыворотке крови уровня ЕТ1 в 2 раза, тогда как у больных группы сравнения таких изменений не наблюдалось. Также у больных основной группы в результате терапии наблюдалось повышение содержания eNOS в сыворотке крови (на 24 %) по сравнению с отсутствием изменений у больных группы сравнения.

Общая частота улучшения различной степени выраженности (шкала CGI-I) у пациентов, получавших Капикор, составила 100 %, тогда как в группе больных, получавших Милдронат, — 93,3 %.

Полученные данные показали, что у пациентов с ДЭ II стадии и СД II типа препарат Капикор более эффективен, чем препарат Милдронат. Это, по-видимому, обусловлено тем, что фиксированная комбинация мельдония и ГББ является более сильным вазорелаксантом, чем ее компоненты по отдельности, что связано с их синергическим эффектом.

## Выводы

1. В процессе лечения препаратом Капикор отмечена статистически значимая положительная динамика восстановления когнитивных функций и уменьшения выраженности астенической симптоматики. Динамика показателей когнитивной продуктивности по шкале MMSE составила  $28,4 \pm 1,6$  балла, увеличиваясь более чем на 3 балла у больных, получавших Капикор, что превышало таковую у пациентов, получавших Милдронат.

2. После лечения препаратом Капикор достоверно улучшались показатели церебральной гемодинамики по данным транскраниальной доплерографии: увеличилась линейная систолическая скорость кровотока СМА на 26 %, нормализовался пульсационный индекс, снизились показатели КИМ, увеличились показатели ПЗВ до  $16,4 \pm 1,4$  %, что указывает на восстановление функции эндотелия. В процессе лечения препаратом Милдронат динамика показателей церебральной гемодинамики была незначительной.

3. Препарат Капикор хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных эффектов при назначении его по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 28 дней.

4. Эффективность и безопасность препарата Капикор, капсулы, производства АО «Олайнфарм» определяет перспективу более широкого его применения в медицинской практике, не только для лечения больных с ДЭ II стадии и СД II типа на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, но и для восстановления функции эндотелия, редукции астенических расстройств, замедления темпов прогрессирования дементирующего процесса.

## Список литературы

1. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 3(7). — С. 9-13.
2. WHO. *World Health Report 2008*. — Geneva: World Health Organization, 2008.
3. Дамулин И.В., Захаров В.В. *Дисциркуляторная энцефалопатия: Методические рекомендации*. — М., 2000. — 20 с.
4. Трецинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // *Укр. мед. часопис*. — 2011. — № 5(85). — С. 1-12.
5. Сторожак Г.И., Федотова Г.С., Червякова Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии // *Лечебное дело*. — 2005. — № 4. — С. 58-64.
6. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // *Терапия*. — 2011. — № 3(56). — С. 26-30.
7. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) // *Журн. АМН України*. — 2004. — 10. — 340-352.
8. Achan V., Broadhead M., Malaki M. et al. *Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in*

*humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — 23. — 1455-1459.

9. Cooke J.P. *The endothelium: a new target for therapy // Vasc. Med.* — 2000. — 5. — 49-53.

10. Csiszar A., Wang M., Lakatta E.G., Ungvari Z. *Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa // B. J. Appl. Physiol.* — 2008. — 105. — 1333-1341.

11. Adams M.R., Forsyth C.J., Jessup W. et al. *Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men // J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — 26. — 1054-1061.

12. Bachetti T., Comini L., Francolini G. et al. *Arginase pathway in human endothelial cells in pathophysiological conditions // J. Moll. Cell. Cardiol.* — 2003. — 37. — 515-523.

13. Besset A., Bonardet A., Rondouin G. et al. *Increase in sleep related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man // Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1982. — 99. — 18-23.

14. Blum A., Hathaway L., Mincemoyer R. et al. *Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management // Circulation*. — 2000. — 101. — 2160-2164.

15. Boger G.I., Rudolph T.K., Maas R. et al. *Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: effect of combination with oral L-arginine // J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 49. — 2274-2282.

16. Brown-Borg H.M., Rakoczy S.G. *Growth hormone administration to long-living dwarf mice alters multiple components of the anti-oxidative defense system // Mech. Ageing Dev.* — 2003. — 124. — 1013-1024.

17. Buga G.M., Singh R., Pervin S. et al. *Arginase activity in endothelial cells: Inhibition by NG-hydroxyarginine during high-output nitric oxide production // Am. J. Physiol.* — 1996. — 271. — 1988-1998.

18. Mayer B., John M., Heinzel B. et al. *Brain nitric oxide synthase is a biopterin- and flavincontaining multifunctional oxidoreductase // FEBS Lett.* — 1991. — 288. — 187-191.

19. Morris C.R., Kuypers F.A., Poljakovic M. et al. *Elevated arginase activity and limited arginine availability: a common feature in asthma and sickle cell disease // Nitric. Oxide*. — 2004. — 11. — 112.

20. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. *Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation*. — 2007. — 115. — 1285-1295.

21. Donato A., Gano L., Eskurza I. et al. *Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelial and endothelial nitric oxide synthase // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — 297. — 425-432.

22. Heffernan K.S., Fernhall B. *Hemodynamic and vascular response to resistance exercise with L-arginine // Med. Sci. Sports Exerc.* — 2009. — 41. — 773-779.

23. Li H., Meininger C.J., Hawker J.R. Jr. et al. *Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation // Am. J. Physiol.* — 2000. — 282. — 64-69.

24. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. *Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production // J. Clin. Invest.* — 1993. — 91. — 2546-2551.

Получено 00.00.15 ■



---

Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Міщенко В.М.  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології  
Національної академії медичних наук України»,  
м. Харків

### НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

**Резюме.** Вивчалася ефективність препарату Капікор порівняно з оригінальним препаратом Мілдронат у лікуванні пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією II стадії і цукровим діабетом II типу на тлі гіпертонічної хвороби та атеросклеротичного ураження судин головного мозку. Шістдесят пацієнтів (33 жінки і 27 чоловіків, середній вік  $54,2 \pm 5,6$  року) були розподілені на дві групи — основну і контрольну (по 30 хворих). Пацієнти основної групи отримували Капікор (комбінація  $\gamma$ -бутиробетану дигідрату 60 мг і мельдонію дигідрату 180 мг) в дозі 2 капсули 2 рази на добу по 2 капсули 2 рази на добу, контрольної — Мілдронат 500 мг в дозі 1 капсула 2 рази на добу протягом 28 днів. Вивчення ефективності препаратів проводили з використанням клініко-неврологічних, психодіагностичних (шкали MMSE, CGI-S), інструментальних (транскраніальна доплерографія), біохімічних (оцінка функції ендотелію за показниками ендотеліну-1, ендотеліальної NO-синтази) методів дослідження. Установлено, що препарат Капікор має виражений терапевтичний вплив на клінічні показники, когнітивні функції, церебральну гемодинаміку, астеничну симптоматику, відновлення функції ендотелію і є більш ефективним, ніж препарат Мілдронат. Побічних ефектів і небажаних явищ при терапії препаратом Капікор не спостерігалось. Зроблено висновок про показання щодо широкого застосування препарату в пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією і цукровим діабетом.

**Ключові слова:** Капікор, дисциркуляторна енцефалопатія, цукровий діабет, ефективність.

---

Mishchenko T.S., Zdesenko I.V., Mishchenko V.M.  
State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry  
and Narcology of National Academy of Medical Sciences  
of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

**Summary.** The efficacy of Capicor in comparison with the original medication mildronate has been studied when treating patients with dyscirculatory encephalopathy and diabetes mellitus type 2 on the background of essential hypertension and atherosclerotic damage of brain vessels. Sixty patients (33 females and 27 males; average age of  $54.2 \pm 5.6$  years) were divided into 2 groups — the main and control (30 patients in each). The patients of the main group received Capicor 2 capsules BID, of the control — mildronate 1 capsule BID during 4 weeks. An efficacy of the medications was investigated using clinical-neurological, psychodiagnostic (MMSE and CGI-S scales), instrumental (transcranial Dopplerography), biochemical (an assessment of endothelial function by the parameters of endothelin-1, endothelial NO synthetase) methods. It was found out that Capicor had a significant therapeutic influence on clinical parameters, cognitive functions, cerebral hemodynamics, asthenic symptoms, recovery of endothelial function, and is more effective than mildronate. Side effects and adverse events were not registered during the therapy with Capicor. It is concluded that this drug can be widely used in patients with dyscirculatory encephalopathy and diabetes mellitus.

**Key words:** Capicor, dyscirculatory encephalopathy, diabetes mellitus, efficacy.



# Новые возможности в патогенетической терапии пациентов с хронической ишемией мозга и хронической ишемической болезнью сердца

**В.Ю. Приходько, Д.О. Кашковский, Е.А. Кононенко, В.М. Приходько**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье рассмотрены механизмы действия метаболитических препаратов на основе мельдония Вазоната и Капикора. Авторами приводятся собственные данные изучения действия Капикора (по 2 капсулы 2 раза в сутки) у пациентов с хронической ишемией мозга и хроническими формами ИБС. Показано, что добавление препарата Капикор в комплексное лечение больных с АГ, хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической ишемией мозга приводит к уменьшению депрессивности, явлений вегетативной дисфункции, выраженному клиническому противостатическому эффекту. Не оказывая прямого влияния на гемодинамические показатели, Капикор способствовал уменьшению уровня пульсового АД на 16%, уменьшению вариабельности систолического АД (что отражает большую стабильность кровотока, в том числе и мозгового) и нормализации его суточного ритма. Капикор положительно влиял на функцию эндотелия, способствуя ее нормализации у 27% больных. На основании полученных данных делается вывод о целесообразности включения препарата в схему ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, метаболитическая терапия, Капикор.

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 другие 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, метаболитическом 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-1, интерлейкин-1, эндотелин-1, ангиотензин II) и их ингибиторов (гепарина сульфат, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , простагландин, оксид азота (NO), брадикинин). Это приводит к нарушению нормальной регенерации эндотелиальных клеток, перестройки сосудистой стенки, включением в процесс форменных элементов крови и формированием системного воспалительного синдрома. А системное воспаление в свою очередь связано с прогрессированием инсулинорезистентности, усугубляя проявления метаболитического 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 NO. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы в эндотелиальных клетках. NO активирует гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках, стимулируя синтез цГМФ, 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 нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию. Поэтому здоровый эндотелий является гарантией поддержания циркуляторного гомеостаза и гомеостатической функции всех органов и систем. Резонно предположить, что эндотелий является мишенью препаратов метаболитического действия, для которых пока не доказано влияние на прогноз, но четко прослеживается положительное симптоматическое действие. Сегодня при анализе метаболитического действия кардиологического препарата учитывают его влияние на эндотелий. В частности, препараты мельдония (Вазонат) не только перестраивают метаболизм кардиомиоцитов, переводя их на более эргономичный путь окисления глюкозы, но и обладают антиоксидантным действием, а также непосредственным вазодилатирующим действием за счет увеличения образования гамма-бутиробетана (ГББ) (предшественника карнитина). Механизмы действия мельдония представлены следующими принципиальными направлениями:

1) Подавлением окисления ВЖК и стимуляцией 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 препарат Вазонат в качестве дополнительного лечения на фоне стандартной терапии СН. Описанные эффекты автор объясняет метаболитическими (ингибирование окисления жирных кислот) и антиоксидантными свойствами препарата. Стимуляция окисления глюкозы в тканях особенно актуальна в условиях инсулинорезистентности, которая свойственна метаболитическому синдрому.

2) Стимуляцией синтеза ГББ, который оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию, позволяет стимулировать функцию эндотелия. ГББ по структуре сходен с ацетилхолином, что может обеспечивать подобные ацетилхолину эффекты мельдония. Ацетилхолиноподобный эффект мельдония позволяет влиять не только на регуляцию сосудистого тонуса, но и оказывать корректирующее влияние

**Показатели нейропсихологического тестирования больных с АГ (50–80 лет) до и после курсового лечения препаратом Капикор в дополнение к основной терапии**

Показатель, баллы	Больные с АГ		p
	До лечения	После лечения	
<b>Опросник А.М. Вейна</b>	27,6 ±3,7	<b>19,4±3,5</b>	<0,05
<b>HADS</b> , тревога	11,4±0,9	9,1±0,6	>0,05
<b>HADS</b> , депрессия	12,4±0,4	<b>8,5±0,5</b>	<0,05
Реактивная тревожность (Тест Ч.Д. Спилбергера-Ю.Л. Ханина)	38,5±4,1	32,8±4,3	>0,05
<b>САН:</b>			
самочувствие	3,7±0,2	<b>4,5±0,2</b>	<0,05
активность	3,2±0,3	<b>4,0±0,2</b>	<0,05
настроение	4,1±0,3	4,3±0,3	>0,05
<b>ВАШ</b> оценки качества жизни	59,5±5,7	<b>79,5±6,6</b>	<0,05

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-го типа, жировой гепатоз). Ацетилхолин-оподобный эффект расценивается неврологами как клинически важный в восстановительный период у больных, перенесших инсульт (Кузнецова С.М., 2014).

Еще более значимое влияние на сосудистый тонус и регуляцию сосудодвигательной функции должен оказывать новый препарат метаболического действия Капикор. Это комбинированный препарат, одна капсула которого включает 60 мг ГББ дигидрата и 180 мг мельдония дигидрата. Идея создания препарата базировалась на том, что снижение уровня карнитина и повышение уровня ГББ при использовании мельдония происходит медленно и только при длительном использовании 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 NO в эндотелии. Поэтому сосудистые эффекты мельдония, во многом обусловлены именно скоростью накопления ГББ. Учеными, создавшими препараты мельдония доказано, что карнитин-независимый (сосудистый) механизм действия мельдония усиливается при его одновременном применении с ГББ. Комбинация мельдония и ГББ оказалась более сильным вазодилатором, чем ее компоненты в отдельности (Сьяксте Н.И., 2004, 2012). И.Я. Кальвиньшем, создателем препарата мельдоний, предложена гипотеза системы передачи сигнала в сосудистой стенке с участием сложных эфиров ГББ, которая может объяснить более значимые сосудистые эффекты препарата Капикор по сравнению с монопрепаратами мельдония. Исходя из теории авторов препарата механизм действия препарата Капикор 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 (М-ацетилхолиновые рецепторы).
3. Активация NO-синтазы и увеличение образования NO.
4. Вазодилатация, улучшение микроциркуляции, уменьшение агрегации и адгезии тромбоцитов.

Кроме того, возможно, вазодилаторная 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, препарат 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.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины» на базе кафедры терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика было проведено исследование эффективности препарата Капикор у больных с АГ, атеросклерозом, ИБС, ишемической болезнью мозга. Было обследовано 45 человек в возрасте 50–80 лет. Все пациенты получали базовую терапию антигипертензивными препаратами, статинами (при необходимости) и АСК 75 мг в сутки. 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 препарат Капикор (60 мг ГББ дигидрата и 180 мг мельдония дигидрата) по 2 капсулы 2 раза в день в течение 1 мес. Оценивали изменения показателей после курсового лечения препаратом Капикор на фоне ранее принимаемой базисной терапии.

Были проведены физикальное обследование, измерение АД, биохимическое исследование крови (липиды, глюкоза, креатинин), тестирование по шкале САН (самочувствие-активность-настроение), оценка качества жизни по ВАШ, проба на эндотелиальную дисфункцию (проба Целермайера), суточное мониторирование АД и ЭКГ, дуплексное сканирование сосудов шеи и головы с определением основных гемодинамических показателей (скорости кровотока в систолу и диастолу, индексы пульсации и резистивности), определение соотношения альбумин/креатинин (Ал/Кр) в моче при помощи тест-полосок «Microalbumphan», расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Капикор является препаратом без выраженного гемодинамического действия. За счет входящего в его состав ГББ он оказывает вазодилатирующее действие, которое реализуется, вероятнее всего, на уровне прекапиллярных артериол микроциркуляторного русла. Такой эффект не будет сопровождаться заметным снижением АД, но за счет улучшения кровоснабжения

Таблица 2

**Показатели суточного мониторинга АД, достоверно изменившиеся после лечения препаратом Капикор**

Показатель	Больные с АГ		% изменения
	До лечения препаратом Капикор	После лечения препаратом Капикор	
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
Стандартное отклонение САД день, мм рт.ст.	20,1±2,3	16,7±2,2	-16,9
Стандартное отклонение САД весь период, мм рт.ст.	20,9±1,9	16,3±2,0	-22,0

Таблица 3

**Показатели функции эндотелия у больных с АГ при лечении препаратом Капикор**

Показатели	Больные с АГ		p
	До лечения препаратом Капикор	После лечения препаратом Капикор	
D <sub>1</sub> , мм	4,02±0,20	4,06±0,20	>0,05
ЛСК <sub>1</sub> , м/с	0,388±0,082	0,416±0,075	<0,05
D <sub>2</sub> , мм	4,25±0,25	4,39±0,17	>0,05
ЛСК <sub>2</sub> , м/с	0,392±0,072	0,439±0,076	<0,05
Δ D, %	5,72±0,15	8,0±0,20	<0,05
Δ ЛСК, %	1,03±0,08	5,53±0,07	<0,05

тканей ожидаемо уменьшит выраженность астении. Для оценки физической работоспособности и психоэмоционального состояния в повседневной жизни наших пациентов были использованы тесты и шкалы (ВАШ, САН, госпитальные шкалы тревоги и депрессии). Результаты исследования показали положительное влияние терапии препаратом Капикор на показатели нейropsychологического тестирования больных (табл. 1).

Лечение препаратом Капикор способствовало уменьшению выраженности явлений вегетативной дисфункции по данным опросника А.М.Вейна: существенно уменьшились сердцебиение, одышка в покое, слабость, утомляемость при незначительной нагрузке. Для пациентов с АГ это значимый клинический эффект, поскольку кардиальные проявления вегетативной дисфункции имитируют проявления ИБС и способствуют более тяжелому течению АГ.

Также снизился показатель по госпитальной шкале депрессии, что можно объяснить противоастеническим действием препарата. Безусловно, метаболические действия ни в коей мере не оказывают антидепрессивного эффекта и не показаны при клинически значимой депрессии. Но в данном случае улучшение работоспособности, увеличение мышечной силы, ежедневной активности положительно сказались на психоэмоциональном состоянии пациентов.

По опроснику САН достоверно улучшилось самочувствие и увеличилась активность (физическая и социальная). Большинство больных отметили улучшение качества жизни по ВАШ, что результировалось в достоверном улучшении общего показателя.

Все включенные в исследование пациенты получали антигипертензивную терапию. Несмотря на демонстрируемую приверженность ей, целевое АД (менее 140/90 мм рт.ст.) при амбулаторном измерении утром отмечено не более чем у 40% обследованных. Мы не усиливали антигипертензивную терапию во время курсового лечения препаратом Капикор. Как и следовало ожидать, уровень АД у обследованных больных достоверно не изменился, но было отмечено уменьшение вариабельности АД по данным суточного мониторинга, уменьшение пульсового АД и нормализация суточного профиля АД. Это важная динамика, поскольку ухудшение прогноза пациента с АГ и поражение органов-мишеней определяется не только абсолютными значениями систолического и диастолического АД, но и различными производными – вариабельностью, утренним пиком повышения, суточными колебаниями, пульсовым АД и центральным

аортальным АД. Потому влияние препарата Капикор на некоторые показатели суточного ритма АД заслуживают очень тщательного изучения (табл. 2). Известно, что уровень пульсового АД выше 60 мм рт.ст. является существенным фактором увеличения сердечно-сосудистого риска у пожилых людей. Следует отметить, что при лечении препаратом Капикор уровень пульсового АД снизился на 16%. Если исходно показатель был выше 60 мм рт.ст. (значимый фактор риска у пожилых пациентов согласно рекомендациям ЕОК, 2013), то при добавлении препарата Капикор уменьшился до 53,3 мм рт.ст., т.е. у части пациентов стал ниже критического для прогноза уровня. На сегодняшний день нет доказательств влияния метаболической терапии на прогноз кардиологических пациентов, она рассматривается исключительно как симптоматическая. Но выявленное влияние на гемодинамику в отдаленном наблюдении вполне может отразиться и на улучшении прогноза гипертоников пожилого возраста. Уменьшение пульсового АД можно объяснить влиянием на микроциркуляцию, улучшением периферического кровотока, а также уменьшением выраженности гиперсимпатикотонии.

При этом уменьшилась вариабельность САД (по данным его стандартного отклонения), что отражает большую стабильность кровотока, в том числе и мозгового. Также уменьшилась вариабельность САД в дневное время, тогда как в ночное существенно не изменилась. Подобный эффект можно объяснить уменьшением гиперсимпатикотонии при нагрузках физических и психоэмоциональных. У обследованных больных увеличился суточный индекс САД, что отражало уменьшение количества «non-dipper» – людей с недостаточным ночным снижением 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 препарат Капикор не является антигипертензивным препаратом, но улучшая микроциркуляцию, периферическое кровообращение, интенсифицируя кровоток в органах и тканях, препарат косвенно может влиять на отдельные производные АД – его лабильность, пульсаторный характер, суточный ритм. Это мы и наблюдали у обследованных пациентов. По данным суточного мониторинга ЭКГ была отмечена тенденция (недостоверная) к уменьшению

Влияние лечения препаратом Капикор на церебральный кровоток у больных с АГ

Показатели	Больные с АГ		p
	До лечения препаратом Капикор	После лечения препаратом Капикор	
RI СМАпр.	0,75±0,09	0,65±0,08	>0,05
PI СМАпр.	1,23±0,12	1,04±0,11	<0,05
RI СМАлев.	0,69±0,07	0,66±0,08	>0,05
PI СМАлев.	1,19±0,11	0,98±0,10	<0,05
RI ОА	0,72±0,08	0,62±0,07	>0,05
PI ОА	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

ЧСС в дневное время у пациентов с исходной ЧСС выше 75 в 1 мин. В целом же следует отметить, что препарат Капикор не оказывал значимого влияния на ЧСС. Поэтому врачам не следует опасаться увеличения числа экстрасистол, тахикардии или брадикардии при назначении препарата.

Изучение состояния эндотелиальной функции показало положительное влияние препарата на эндотелиальную функцию: среди обследованных количество людей с эндотелиальной дисфункцией уменьшилось с 36 (80%) человек до 24 (53%) (табл. 3).

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 одновременном 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 препарата Капикор выглядит вполне обоснованным. В целом по группе увеличился не только прирост диаметра плечевой артерии, но и прирост скорости кровотока в ней. Капикор положительно влияет на функцию эндотелия, способствуя ее нормализации у 27% больных, что выше, чем аналогичные показатели по препаратам мелодияни.

В качестве одного из основных маркеров эндотелиальной дисфункции в настоящее время рассматривают альбуминурию. Отмечена четкая связь между АГ и альбуминурией. Повышение содержания альбумина в моче больше 30 мг/г ассоциируется с увеличением кардиоваскулярного риска. В рекомендациях KDIGO (2012) была предложена следующая градация альбуминурии:

- А1 (соотношение Ал/Кр мочи <30 мг/г или <3 мг/ммоль) – норма или незначительное повышение;
- А2 (Ал/Кр 30–300 мг/г или 3–30 мг/ммоль) – умеренное повышение;
- А3 (Ал/Кр > 300 мг/г или > 30 мг/ммоль) – выраженная альбуминурия.

У всех обследованных пациентов была умеренная альбуминурия (Ал/Кр 121,2±26,1 мг/г). После месячного курса терапии у 6 (13%) пациентов уровень альбуминурии снизился до уровня менее 30 мг/г. Это можно пояснить улучшением микроциркуляции, уменьшением вариабельности АД именно у этих пациентов. В среднем же уровень альбуминурии имел тенденцию к уменьшению до 107,6±38,9 мг/г, которая, однако, не была достоверной. Возможно, для клинического проявления нефропротекторного действия препарата Капикор необходимо более длительное время. Но подобный эффект является вполне ожидаемым, исходя из механизма действия препарата

(вазодилатирующий эффект, который реализуется на уровне артериол клубочка с уменьшением гидростатического давления в клубочке). Мы полагаем, что долговременное изучение влияния препарата Капикор на альбуминурию является перспективным научным направлением.

Относительно расчетной СКФ было отмечено отсутствие значимой динамики показателя при лечении препаратом Капикор (до лечения – 88,6±12,9 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, после лечения – 92,37±15,8 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>). Таким образом, терапия препаратом Капикор не сопровождалась снижением СКФ.

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 вертебробазиллярному бассейну). Уменьшение пульсаторности кровотока в СМА отражает общую тенденцию уменьшения пульсового АД и может иметь важное значение у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией. Эти данные свидетельствуют о признаках улучшения церебрального кровотока у пациентов с АГ при лечении препаратом Капикор (табл. 4). Таким образом, препарат Капикор проявил себя как препарат с сосудистыми эффектами, которые реализуются не на макрогемодинамическом уровне (системное АД, сердечный выброс), а на уровне регионарного кровотока, динамических характеристик АД (суточный профиль, вариабельность). 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 на фоне АГ.

Влияние препарата Капикор на когнитивные функции сложно интерпретировать, поскольку у всех обследованных показатели MMSE были выше 28 баллов (деменции не было). В результате лечения показатели не изменились. Но вот влияние препарата на активность и психоэмоциональное состояние больных с АГ позволяет предполагать и некоторое улучшение когнитивного статуса. Дело в том, что у обследованных нами ранее пациентов при анализе корреляционных зависимостей было обнаружено, что даже у людей без сердечно-сосудистой патологии отмечается четкая связь между психоэмоциональным статусом и когнитивными функциями. Показатели MMSE отрицательно коррелировали с уровнем личностной тревожности ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ) и реактивной тревожности ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ). Тесная отрицательная корреляция отмечена и между показателями MMSE и данными шкалы депрессии Гамильтона ( $r=-0,62$ ,  $p<0,05$ ). Это подтверждает связь когнитивных расстройств с тревожно-депрессивными изменениями и указывает на необходимость своевременной коррекции психоэмоциональных расстройств. А препарат Капикор, как показано выше, способствует некоторому снижению



# ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА



**А. Н. Корж,  
С. В. Краснокутский,  
Н. Н. Васюк**  
Харьковская  
медицинская  
академия  
последипломного  
образования

**Ключевые слова:**  
мельдония дигидрат,  
γ-бутиробетаина  
дигидрат, эндотели-  
альная дисфункция

## Адрес для переписки с авторами:

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

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

**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 со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, средний возраст (57,2 ± 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 препарат мельдония дигидрата («Милдронат», «Гриндекс», Латвия) по 500 мг 2 раза в сутки, пациентам 3-й (n = 20) – комбинация γ-бутиробетаина (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 ± 60,9 до 240,5 ± 55,4 (p > 0,05), с 210,0 ± 73,0 до 253,1 ± 115,0 (p < 0,05), с 209,4 ± 70,1 до 240,8 ± 98,3 (p > 0,05), с 204,2 ± 66,4 до 249,3 ± 101,1 (p < 0,01) соответственно. Коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига увеличился с 0,10 ± 0,02 до 0,11 ± 0,03 усл. ед. (p > 0,05), с 0,09 ± 0,13 до 0,14 ± 0,02 усл. ед. (p < 0,05), с 0,08 ± 0,01 до 0,17 ± 0,02 усл. ед. (p < 0,05), с 0,09 ± 0,02 до 0,21 ± 0,01 усл. ед. (p < 0,05) соответственно. Уровень АДМА снизился с 0,632 ± 0,059 до 0,542 ± 0,062, с 0,645 ± 0,068 до 0,519 ± 0,032, с 0,618 ± 0,061 до 0,521 ± 0,045, с 0,654 ± 0,073 до 0,490 ± 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 лишь через 6 нед лечения.

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 – независимому и существенному 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 в настоящее время рассматривают препараты мельдония [4].

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

Повышение концентрации  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 м<sup>2</sup>)) и системы кроветворения,

требующие медикаментозного лечения или могущие значительно повлиять на оценку исследуемых параметров; злокачественные 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  $\beta$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 три 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 R. Bruce 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 (ADMA) 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 влияния третьего фактора вычисляли частные корреляции. Средние

ТАБЛИЦА 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 ± m), годы	56,4 ± 1,6	57,9 ± 1,4	58,1 ± 1,8	55,9 ± 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 %)

значения величин с нормальным распределением представлены в виде M ± 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 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 K (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 K 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.

ТАБЛИЦА 2.  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ (ТЕСТ НА ТРЕДМИЛЕ; M ± 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

ТАБЛИЦА 3.  
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОБЫ С ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ (M ± 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

ТАБЛИЦА 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

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 значимого влияния терапии на уровень АДМА по средним величинам, однако применение непараметрического метода (критерий знаков) для связанных выбо-

рок обнаружило существенное уменьшение содержания АДМА в 4-й ( $p < 0,01$ ) группе.

Необходимо отметить, что терапия мельдония дигидратом и комбинацией мельдония дигидрата с  $\gamma$ -бутиробетаином дигидрата 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  $\gamma$ -бутиробетаина дигидрата он обратимо конкурирует за рецепторы  $\gamma$ -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 эффект мельдония обеспечивается предотвращением повреждений клеточных мембран поверхностноактивными ацилкарнитином и ацилКоА, оптимизацией переноса АТФ от митохондрий к местам его потребления, активацией гликолиза и усилением использования химически связанного кислорода [5, 11, 13]. Включение  $\gamma$ -бутиробетаина дигидрата в комбинацию с мельдония дигидратом позволяет достичь быстрый антиишемический эффект путем оптимизации выработки NO и восстановления функции эндотелия.

В пользу перспективности применения комбинации  $\gamma$ -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 мультитипотентной 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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акимов А. Г., Полумисков В. Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // Terra medica nova. - 2005. - № 4. - С. 6 – 9.
- Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. - 2000. - № 4. - С. 86 – 92.
- Воронков Л. Г., Шкурят И. А., Луцак Е. А. Влияние Милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // Рац. фармакогер. в кардиол. - 2008. - Т. 4, № 2. - С. 38 – 40.
- Дзерве В., Поздняков Ю. М. Эффективность Милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией // Профилактик. мед. - 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 // Клін. та експеримент. 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 // Рац. фармакогер. в кардиол. - 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 Олвазола – оригинального регулятора эндотелиальной функции // Мед. перспективи. - 2012. - Т. XVII(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.



# Эндотелиальная дисфункция — фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии

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

*Эндотелий — maestro кровообраще-  
ния*  
Дж. Вейн, 20

**Резюме.** В статье представлены результаты сравнительного анализа влияния препаратов Капикора и Милдроната в комплексном клинико-инструментальном обследовании 45 пациенты пожилого возраста (средний возраст  $64,3 \pm 3,8$  года) с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией I-II ст. (ДЭ). Первая группа (25 пациентов) получала препарат Капикор 2 капсулы 2 раза в день (30 дней); вторая группа (20 пациентов) получала препарат Милдронат 500 мг по 1 капсуле 2 раза в день (30 дней).

У больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора улучшается долговременная память, внимание, церебральная гемодинамика за счет увеличения ЛССК преимущественно в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна и уменьшения индексов периферического сопротивления в отдельных сосудах головного мозга, а также вследствие улучшения капиллярного кровотока. Капикор повышает функциональную активность эндотелия, вызывает реорганизацию биологической активности головного мозга, уменьшая мощность медленного ритма на фоне увеличения частоты и мощности в диапазоне альфа-ритма. Капикор нормализует вегетативную регуляцию сердца за счет активизации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** пациенты пожилого возраста, дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, Капикор, Милдронат.

В настоящее время цереброваскулярные заболевания представляют одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии, учитывая высокую распространенность этой патологии. Наиболее частое проявление цереброваскулярных заболеваний — дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [8]. Основными факторами, приводящими к развитию ДЭ, являются атеросклероз, сахарный диабет и артериальная гипертензия [13]. Дисфункция эндотелия рассматривается как важное звено в патогенезе хронической ишемии мозга и, в частности, атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии [10, 16, 20].

Согласно современным представлениям эндотелиальные клетки — автономный эндокринный орган с высокой метаболической активностью, выполняющий ряд важнейших функций [14, 30, 32]. Эндотелиоциты синтезируют факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры, ангиогенез, пролиферацию, ангиогенез, иммунную систему (табл. 1) [5, 22].

К настоящему времени установлена роль эндотелия в поддержании гомеостаза путем сохранения динамического равновесия между разнонаправленными процессами [3, 17]. Эндотелий участвует в:

- регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, высвобождении сосудорасширяющих

**Таблица 1** Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

<b>Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры</b>	
<i>Констрикторы</i>	<i>Дилататоры</i>
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Тромбоксан A <sub>2</sub>	Ацетилхолин
	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
<b>Факторы гемостаза</b>	
<i>Протромбогенные</i>	<i>Антитромбогенные</i>
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
<b>Факторы, влияющие на рост и пролиферацию (ангиогенез)</b>	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид
<b>Факторы, влияющие на воспаление и иммунную систему</b>	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Фактор некроза опухоли	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид

и сосудосуживающих факторов, модулировании сократительной активности гладкомышечных клеток;

- поддержании гемостаза (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, факторов фибринолиза, про- и антикоагулянтов);
- регуляции иммунной системы (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляция сосудистой проницаемости, активности Т-лимфоцитов);
- процессах ремоделирования сосудов (синтез и ингибирование факторов пролиферации, ангиогенез).

Механизмы, определяющие эндотелиальную дисфункцию, — это нарушение биодоступности NO за счет снижения синтеза NO; уменьшение плотности на поверхности эндотелиальных клеток мускариновых и брадикининовых рецепторов; увеличение деградации NO; повышение эндотелиальными клетками вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1; нарушение целостности эндотелия, что ведет к непосредственному взаимодействию циркулирующих веществ с гладкомышечными клетками, вызывает их сокращение и повыше-

ние активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток [3, 6, 18, 31].

Важным биологически активным веществом, вырабатываемым эндотелием, является оксид азота, характеризующийся широким спектром биологического действия. Эндотелийзависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: монооксида азота (NO), эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и простаглицлина [22]. Ацетилхолин, АТФ, гипоксия, механическое воздействие вызывают стимулированную секрецию NO, опосредованную системой вторичных мессенджеров. NO является мощным вазодилататором и тормозит процессы ремоделирования стенок сосудов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов [2, 4, 24, 28, 31]. Одним из важных механизмов, определяющих эндотелиальную дисфункцию, является недостаточная продукция NO. NO обладает антиоксидантным действием и участвует во многих процессах в нервной и иммунной системах [21].

Эндотелиальная дисфункция является универсальным механизмом патогенеза и прогрессирования артериальной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, и эти заболевания усугубляют эндотелиальное повреждение [5, 14]. Так, дефицит NO ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза [29, 30, 32].

Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию концепции об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения процессов, формирующих сердечно-сосудистую патологию. Дисфункция эндотелия является ранней фазой повреждения сосудистой стенки, что в дальнейшем ведет к развитию атеросклероза, артериальной гипертензии [4]. Эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, обеспечивающих гомеостаз и регулирующих тонус сосудов. Поэтому коррекция дисфункции эндотелия — важное направление терапии сердечно-сосудистых заболеваний [11].

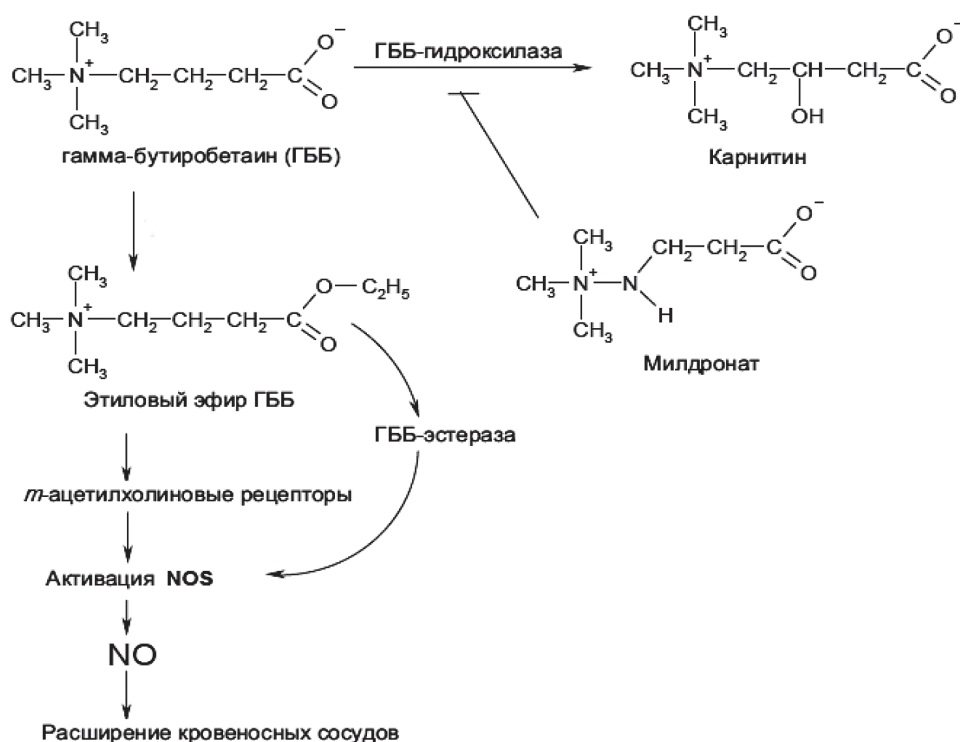
Фармакологические методы коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической ишемией мозга предусматривают устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемия, снижение АД, гипер-



гликемия и др.) и нормализацию синтеза эндотелиального NO [24, 33].

В середине 70-х годов в Латвийском Институте органического синтеза профессором И.Я. Калвиньшем с сотрудниками был разработан лекарственный препарат с международным названием мельдоний. Это лекарственное средство широко используется в медицинской практике с 1984 года под названием Милдронат, а с недавнего времени и под названием Вазонат [12]. Механизм действия мельдония обусловлен ингибированием гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, которая превращает  $\gamma$ -бутиробетаин (ГББ) в карнитин. В результате этого постепенно (в течение 10 дней) происходит снижение концентрации карнитина и накопление ГББ, что приводит к снижению  $\beta$ -окисления жирных кислот и оптимизации энергопроизводства в зонах ишемии за счет активации аэробного синтеза энергии. ГББ активирует процессы биосинтеза NO (рис. 1) [12, 26].

Эфиры ГББ, взаимодействуя с рецепторами эндотелия кровеносных сосудов, вызывают индукцию биосинтеза NO-радикалов. Структура этилового эфира  $\gamma$ -бутиробетаина в определенной степени напоминает структуру ацетилхолина. Эфиры ГББ связываются с ацетилхолиновыми рецепторами и являются мощными агонистами М-ацетилхолиновых рецепторов [26]. Молекулярная структура ГББ



**Рисунок 1** Биохимический механизм действия мельдония [12]

позволяет связываться с активным центром ацетилхолинэстеразы, что увеличивает соотношение ацетилхолина и активирует холинэстеразную систему [19].

В 2000-х годах создана инновационная комбинация мельдония и ГББ с целью быстрого комплексного воздействия на различные звенья патогенеза ишемических состояний. В 2013 препарат с торговым названием Капикор (содержит мельдония дигидрат — 180 мг, гамма-бутиробетаина дигидрат — 60 мг) зарегистрирован в Украине [19]. Механизм действия Капикора обусловлен быстрым накоплением высоких концентраций эфиров ГББ, т.к. мельдоний ингибирует гидроксилирование ГББ. Эфиры связываются с М-ацетилхолиновыми рецепторами, происходит активация эндотелиальной синтеза оксида азота и биосинтез оксида азота. Окись азота вызывает вазорелаксацию и другие NO-зависимые механизмы. Таким образом комбинация мельдония и  $\gamma$ -бутиробетаина способствует в большей степени физиологическому образованию эфиров ГББ и более активной синтезу оксида азота, что обеспечивает более мощное кардио- и церебропротекторное действие Капикора по сравнению с действием только мельдония [7, 9, 19, 26]. Итак, биохимический механизм действия Капикора:

- угнетение гидроксилирования  $\gamma$ -бутиробетаина в карнитин (уменьшает количество фермента  $\gamma$ -бутиробетаин-гидроксилазы);
- увеличивает образование эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина (действие М-холинорецепторной эстеразы ГББ гидролизует связанные с рецепторами эфиры под действием антихолинэстеразы);
- эфиры  $\gamma$ -бутиробетаина — мощные NO-зависимые вазорелаксанты;
- усиливает вазорелаксационный эффект  $\gamma$ -бутиробетаина;
- увеличивает синтез NO.

**Цель работы** — системный анализ влияния Капикора и Милдроната на функциональное состояние центральной нервной и сердечной

ой систем у лиц с атеросклеротической циркуляторной энцефалопатией I-II ст.

## Материал и методы исследования

проведено комплексное клиническое обследование 45 пациентов пожилого возраста (средний возраст  $64,3 \pm 3,8$  года) с циркуляторной атеросклеротической энцефалопатией I-II ст. (ДЭ). 1-я группа (25 пациентов) получала препарат Капикор по 1 капсуле 2 раза в день (30 дней); 2-я группа (20 пациентов) получала препарат Милдронат по 1 капсуле 2 раза в день (30 дней).

Целью исследования является анализ влияния Капикора и Милдроната на функциональное состояние мозга, кардиальную гемодинамику и эндотелиальную функцию у больных ДЭ I-II ст. проводилось комплексное обследование, включающее:

• неврологический осмотр;  
• психологическое тестирование (тест Равена, тест Мюнстерберга, шкала тревоги Мюнстерберга-Ханина);

• анализ биоэлектрической активности мозга методом компьютерной ЭЭГ на 16-канальном электроэнцефалографе Neurofax 2000K; NIHON KONDEN, Япония;

• исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на аппарате Philips EnVisor (PHILIPS);

• исследование состояния центральной гемодинамики (холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт»), кардиография на приборе Toshiba 2000 300);

• исследование функции эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии (LDF-21D, Transonic Systems Inc., США) по методике, разработанной в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов института геронтологии МН Украины [15];

• исследование микроциркуляции бульбарной конъюнктивы с использованием телевизионной щелевой лампы фирмы Zeiss (Германия) с регистрацией изображения с помощью прикладных компьютерных программ; статистическая обработка данных с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 StatSoft USA.

## Результаты и их обсуждение

Одним из проявлений хронической ишемии мозга являются эмоционально-мнестические изменения [1, 23]. При ДЭ I-II ст. отмечаются функционально-метаболические нарушения, где ведущую роль играет снижение уровня макроэргов — АТФ и креатинфосфата и снижение функциональной активности холинергической системы [25]. Учитывая энергокорректирующее и холинергическое действие Капикора, проведен анализ влияния препарата на нейропсихологическое состояние у больных ДЭ I-II ст. Установлено, что под влиянием Капикора и Милдроната отмечается улучшение кратковременной и долговременной памяти, снижение уровня реактивной и личностной тревожности (рис. 2, табл. 2).

У больных ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора и Милдроната вызывает некоторое снижение реактивной и личностной тревожности и более активное под влиянием Капикора.

Важным показателем интенсивности формирования мнестических процессов является уровень внимания. Курсовой прием Капикора и Милдроната у больных ДЭ I-II ст. активизирует внимание. У 50% больных ДЭ I-II ст. под влиянием Милдроната и у 40% под влиянием Капикора нормализуются показатели внимания (табл. 3).



**Рисунок 2** Динамика показателей теста Лурия у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под воздействием препаратов Капикор и Милдронат

**Таблица 2** Динамика показателей шкалы тревоги Спилберга-Ханина у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором и Милдронатом

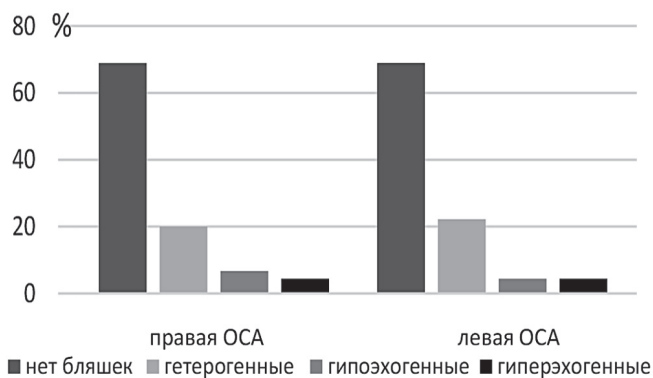
Тип и выраженность тревожности		Капикор		Милдронат	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	низкая	24%	32%	20%	25%
	умеренная	28%	44%	35%	40%
	высокая	48%	24%	45%	35%
Личностная тревожность	низкая	12%	28%	5%	20%
	умеренная	40%	48%	35%	45%
	высокая	56%	32%	60%	35%

**Таблица 3** Динамика показателей внимания (тест Мюнстерберга) у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором и Милдронатом

Характеристика уровня внимания	Капикор		Милдронат	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Снижено выражено	48%	28%	25%	5%
Умеренно снижено	40%	20%	55%	25%
Норма	12%	52%	20%	70%

Проведен анализ влияния Капикора и Милдроната на различные уровни регуляции и функционирования церебральной и кардиальной гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. Влияние Капикора на мозговое кровообращение оценивалось по данным морфо-функционального состояния церебральных сосудов и скоростным показателям. Анализ размеров комплекса «интимедиа» (КИМ) общей сонной артерии свидетельствует о том, что размеры КИМ у больных ДЭ I-II ст. составляют в среднем  $0,94 \pm 0,05$  мм, что соответствует нормальным показателям.

У 31% больных диагностированы атеросклеротические бляшки различных типов (рис. 3) и преимущественно стенозы до 50%, не влия-



**Рисунок 3** Частота и характеристика атеросклеротических бляшек у больных ДЭ I-II ст.

ющие на кровоток, и только у 1 (2,2%) больно — стеноз 60%.

Характеристика размеров КИМ, частоты атеросклеротических бляшек и стенозов (свидетельствуют о начальных атеросклеротических поражениях сосудов головного мозга) у обследованных больных.

Следует отметить, что под влиянием Капикора и Милдроната не отмечено статистически достоверных изменений структурно-морфологических характеристик экстракраниальных каротидных сосудов мозга (КИМ, частоты атеросклеротических бляшек, размеры стенозов) у больных ДЭ I-II ст. Сравнительный анализ курсового влияния Капикора и Милдроната на мозговое кровообращение у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. свидетельствует о том, что Капикор оказывает более выраженное, чем Милдронат, влияние на скоростные показатели кровотока и периферическое сопротивление в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов. под влиянием Капикора статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в двух ВСА, в правой ПМА и СМА (табл. 4), снижается периферическое сопротивление: пульсаторный индекс (Pi) в двух ОСА, СМА, правых ВСА и ПА в левой ПА и ОА и индекс резистентности в левой ОСА и правых ВСА и СМА (табл. 5).

У больных ДЭ I-II ст. Милдронат увеличивает ЛССК только в левой ВСА и правой СМА и статистически достоверно снижается периферическое сопротивление (Ri) в правой ПА (табл. 4-6).

**Таблица 4** Динамика ЛССК у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора и Милдроната

		КАПИКОР		МИЛДРОНАТ	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Правая	74,3±4,6	71,5±2,6	68,3±3,9	66,1±3,5
	Левая	75,4±3,7	78,2±3,3	80,3±5,6	76,3±4,2
ВСА	Правая	<b>67,2±2,6</b>	<b>78,7±2,1*</b>	67,5±3,8	70,6±3,1
	Левая	<b>69,5±2,4</b>	<b>76,9±2,1*</b>	<b>68,2±3,4</b>	<b>75,4±3,2</b>
ПА	Правая	37,7±2,7	39,3±3,1	39,0±2,5	38,6±2,8
	Левая	44,6±1,9	45,6±2,1	41,4±2,9	38,9±2,7
ПМА	Правая	<b>78,9±3,9</b>	<b>89,5±3,3*</b>	84,9±4,8	84,4±3,6
	Левая	85,8±4,1	83,0±3,5	76,2±5,3	78,1±4,5
СМА	Правая	<b>87,4±2,6</b>	<b>96,7±3,0*</b>	89,6±6,6	88,3±5,1
	Левая	89,7±3,3	94,6±3,9	87,9±4,7	87,6±4,3
ЗМА	Правая	55,2±2,1	56,8±3,5	<b>52,4±3,2</b>	<b>65,3±3,1</b>
	Левая	57,1±3,3	56,7±2,5	55,8±3,4	57,0±3,2
ОА		55,7±2,8	54,6±3,9	50,6±3,8	50,8±3,5



**а 5** Динамика пульсаторного индекса (Pi) ух ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема за и Милдроната

	КАПИКОР		МИЛДРОНАТ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
авая	1,71±0,1	1,46±0,08*	1,48±0,1	1,46±0,1
вая	1,51±0,07	1,35±0,07*	1,42±0,08	1,35±0,08
авая	1,04±0,05	0,93±0,04*	0,84±0,03	0,88±0,06
вая	0,97±0,05	0,88±0,04	0,87±0,04	0,85±0,04
авая	1,18±0,09	1,05±0,07	1,24±0,1	1,11±0,08
вая	1,14±0,07	0,99±0,05*	0,96±0,06	1,03±0,05
авая	0,95±0,09	0,79±0,07*	0,87±0,07	0,72±0,06*
вая	0,92±0,12	0,86±0,04	0,77±0,1	0,74±0,05
авая	0,88±0,03	0,74±0,03*	0,79±0,07	0,74±0,04
вая	0,86±0,05	0,74±0,03*	0,72±0,03	0,74±0,05
авая	0,80±0,05	0,77±0,05	0,77±0,03	0,78±0,04
вая	0,83±0,05	0,78±0,03	0,72±0,03	0,72±0,04
	0,84±0,05	0,75±0,05*	0,73±0,03	0,76±0,03

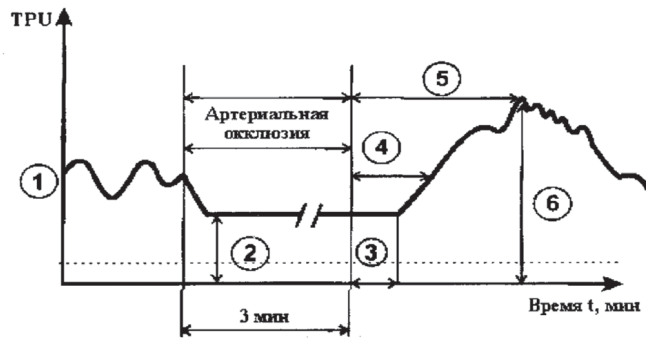
**а 6** Динамика индекса резистентности (Ri) ух ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема за и Милдроната

	КАПИКОР		МИЛДРОНАТ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
авая	0,73±0,02	0,70±0,02	0,71±0,02	0,72±0,02
вая	0,72±0,01	0,67±0,01*	0,66±0,02	0,65±0,03
авая	0,61±0,02	0,57±0,01*	0,55±0,01	0,56±0,03
вая	0,58±0,02	0,56±0,02	0,55±0,02	0,55±0,02
авая	0,66±0,02	0,62±0,02	0,65±0,03	0,63±0,02
вая	0,63±0,02	0,61±0,02	0,59±0,03	0,62±0,02
авая	0,59±0,02	0,56±0,04	0,56±0,01	0,52±0,02*
вая	0,58±0,04	0,56±0,04	0,54±0,05	0,52±0,02
авая	0,56±0,01	0,51±0,01*	0,52±0,02	0,51±0,02
вая	0,55±0,02	0,52±0,02	0,52±0,02	0,52±0,02
авая	0,54±0,03	0,52±0,02	0,53±0,02	0,51±0,02
вая	0,55±0,02	0,55±0,02	0,51±0,01	0,50±0,02
	0,55±0,02	0,52±0,02	0,51±0,02	0,51±0,02

ечение к табл. 4-6. \* — Статистически достоверные между показателями до и после лечения препарата-ор и Милдронат.

мирование атеросклеротического проассоциируется с эндотелиальной дисией. Эндотелиальная дисфункция претует адекватной регуляции мозгового обращения. Нарушение ауторегуляции альной перфузии является предиктоазвития дисциркуляторной атеросклероской энцефалопатии [16].

лиз функционального состояния эндопо данным объемной скорости кожногоока в покое и при проведении пробы



**Рисунок 4** Схема измерений показателей лазерной доплеровской флоуметрии при постишемической пробе, где: 1 — объемная скорость кожного кровотока в исходном состоянии; 2 — биологический ноль; 3 — время до начала постишемического ответа; 4 — время восстановления до исходного кровотока; 5 — время максимального постишемического кровотока; 6 — максимальный постишемический кровоток

с постокклюзионной гиперемией (рис. 4) показал, что у больных ДЭ I-II ст. снижена объемная скорость кожного кровотока (ОСКК) как в исходном состоянии (в покое), так и на пике реактивной гиперемии по сравнению с контрольной группой пожилого возраста.

Так, в группе больных ДЭ I-II ст. показатель объемной скорости кожного кровотока в исходном состоянии составляет  $1,0 \pm 0,1$  мл/(мин·100 г), у здоровых лиц того же возраста (КГ) —  $1,31 \pm 0,04$  мл/(мин·100 г) ( $p < 0,05$ ). После окклюзии максимальные цифры ОСКК составляли: у больных ДЭ I-II ст. —  $5,6 \pm 0,4$  мл/(мин·100 г), в КГ —  $6,10 \pm 0,24$  мл/(мин·100 г) ( $p < 0,05$ ). Показатели прироста ОСКК составили соответственно  $4,20 \pm 0,20$  и  $4,8 \pm 0,44$  мл/(мин·100 г). Восстановительный период также достоверно меньше у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с КГ, что указывает на уменьшение вазорелаксации, которая может быть обусловлена пониженной секрецией NO.

Итак, представленные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с практически здоровыми лицами соответствующего возраста.

Было проведено исследование влияния Капикора и Милдроната на функциональное состояние эндотелия у больных ДЭ I-II ст. (табл. 7).

Анализ динамики показателей объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ДЭ I-II ст. после приема Капикора и Милдроната показал статистически достоверное по-



**Таблица 7** Показатели объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора и Милдроната

Показатель	Период исследования	Милдронат	Капикор
Исходная ОСКК, мл/(мин·100 г)	До лечения	1,0±0,1	0,9±0,1
	После лечения	1,1±0,1	1,1±0,1
	Δ	0,1±0,1	0,3±0,1*
ОСКК на пике реактивной гиперемии, мл/(мин·100 г)	До лечения	5,4±0,5	5,0±0,8
	После лечения	6,1±1,1	5,7±0,6
	Δ	1,8±0,8	1,0±0,4
Время наступления пика реактивной гиперемии, с	До лечения	11,3±1,8	13,5±0,9
	После лечения	8,6±1,5	10,3±1,5
	Δ	3,8±1,3	3,4±1,4
Время восстановления, с	До лечения	98,0±9,4	101,7±11,7
	После лечения	130,6±15,8	142,5±19,6
	Δ	30,1±4,8	46,2±5,4*

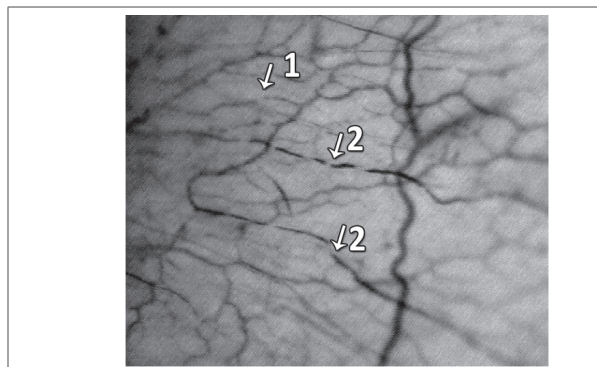
Примечание. \* — Статистически достоверные различия между показателями в группе Капикора и Милдроната.

вышение ОСКК в исходном состоянии, более выраженное при приеме Капикора. Такая же закономерность получена и при сопоставлении показателей времени наступления пика реактивной гиперемии и продолжительности восстановления ОСКК к исходному уровню, что может свидетельствовать о нормализации функционального состояния эндотелия (табл. 7).

У больных ДЭ I-II ст. изучалось также влияние препарата на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы. На фоне терапии Капикором у больных ДЭ I-II ст. отмечается улучшение капиллярного кровотока, характеризующееся дилатацией артериол и гомогенизацией капиллярного кровотока. Пример капилляроскопии бульбарной конъюнктивы до и после лечения Капикором пациентки В., 64 года, представлен на рис. 5.

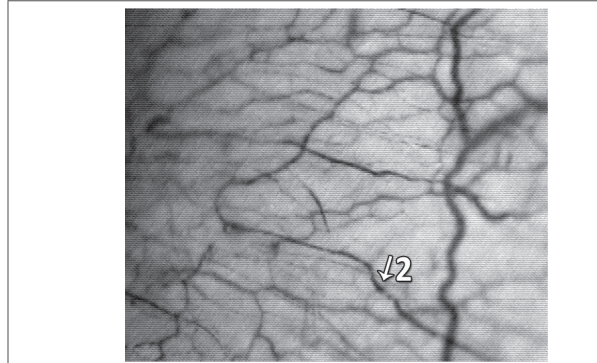
Таким образом, Капикор у больных ДЭ I-II ст. улучшает эндотелиальную функцию (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) и капиллярный кровоток (по данным капилляроскопии бульбарной конъюнктивы).

Тесные взаимосвязи метаболизма и церебральной гемодинамики и влияние Капикора на различные уровни функционирования гемодинамики (от системного до эндотелиального) определило целесообразность проведения анализа действия Капикора на



#### До лечения

Соотношение диаметров артериол и соответствующи венул 1:4. Выражена сетевидная структура сосудов, многочисленные артериоло-венулярные анастомозы, выраженный периваскулярный отек в 1 кв. мм. 10 функционирующих капилляров, (1) кровотоков гомогенно-зернистый, в венулах определяется сладж-феномен



#### После лечения

Соотношение диаметров артериол и соответствующих венул 1:3. Выражена сетевидная структура сосудов, жесткие артериоло-венулярные анастомозы, слабо выражен периваскулярный отек в 1 кв. мм. 10 функционирующих капилляров, кровотоков гомогенный, сладж-феномен определяется только в венулах (2)

**Рисунок 5** Капилляроскопия бульбарной конъюнктивы пациентки В., 64 года

структуру биоэлектрической активности головного мозга [25].

У больных ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора и Милдроната вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга (табл. 8-10).

Следует отметить, что под влиянием Капикора более выраженные изменения мощности в диапазоне дельта-, альфа 1-, бета 2-ритм и частоты альфа-ритма отмечаются преимущественно в правом полушарии (табл. 8). Так, снижается мощность дельта-ритма во областях правого полушария, а в левом полушарии только в височной области.

В правом полушарии Капикор увеличивает в височной области мощность в диапазоне альфа 2- (до лечения — 0,59±0,04 мкВ после лечения — 0,68±0,03 мкВ), бета 1- ритмов (0,41±0,06 мкВ и 0,60±0,05 мкВ соот

**ца 8** Динамика мощности дельта-ритма у больных г. под влиянием терапии Капикором, мкВ

сти га	До лечения		После лечения	
	правое	левое	правое	левое
	0,78±0,09	0,62±0,05	0,61±0,05*	0,61±0,03
	0,79±0,09	0,59±0,04	0,62±0,04*	0,61±0,04
	0,54±0,1	0,46±0,04	0,43±0,03	0,45±0,03
ьная	0,76±0,1	0,60±0,05	0,63±0,04	0,58±0,04
	0,74±0,08	0,57±0,06	0,59±0,04*	0,53±0,03
зя	0,55±0,09	0,47±0,05	0,45±0,04	0,51±0,04
	0,63±0,07	0,68±0,07	0,48±0,04*	0,50±0,04*
нная	0,71±0,06	0,67±0,05	0,59±0,04*	0,56±0,06

**ца 9** Динамика мощности альфа 1-ритма у больных г. под влиянием терапии Капикором, мкВ

и	До лечения		После лечения	
	правое	левое	правое	левое
	1,12±0,15	1,1±0,12	1,12±0,15	1,14±0,13
	1,21±0,16	1,2±0,14	1,26±0,18	1,29±0,16
	0,81±0,12	0,82±0,11	0,80±0,12	0,87±0,08
ьная	1,15±0,13	1,18±0,17	1,48±0,14*	1,39±0,12
	1,54±0,18	1,44±0,16	2,14±0,17*	1,85±0,16*
зя	0,92±0,17	0,93±0,15	1,11±0,19	1,05±0,18
	1,57±0,15	1,24±0,12	1,93±0,16*	1,64±0,15*
нная	1,83±0,12	1,67±0,17	2,33±0,13*	2,16±0,19*

мечание к табл. 8-9. \* — Статистически достоверные и между показателями до и после лечения препаратом г.

ю), мощность бета 2-ритма в височной чения — 0,16±0,02 мкВ, после лече- 0,25±0,06 мкВ) и затылочной (0,17±0,01 4±0,04 мкВ соответственно) областях шшает частоту альфа-ритма в лобной об- (до лечения — 9,47±0,31 Гц, после лече- 10,58±0,26 Гц).

яние Милдроната на биоэлектрическую юсть головного мозга менее выраже- характеризуется снижением мощности -ритма в лобной области двух полуша- права: до лечения — 0,80±0,06 мкВ, по- чения — 0,65±0,07 мкВ; слева: 0,76±0,02 ±0,06 мкВ соответственно). Под влияни- лдроната снижается мощность в диапа- ета-ритма в центральной области двух арий, в правом полушарии в лобной, юй и затылочной областях и в левом по- ии в височной области (табл. 10).

стистически достоверных изменений юсти в диапазоне других ритмов под ием терапии Милдронатом у боль- Э I-II ст. не отмечается. Увеличивается а альфа-ритма в центральных обла- рх полушарий (справа: до лечения

**Таблица 10** Динамика мощности тета-ритма у больных ДЭ I-II ст. под влиянием терапии Милдронатом, мкВ

Области мозга	До лечения		После лечения	
	правое	левое	правое	левое
Лобная	0,73±0,06	0,74±0,05	0,72±0,06	0,75±0,06
	0,88±0,06	0,86±0,07	0,76±0,04*	0,80±0,06
	0,55±0,06	0,57±0,05	0,51±0,05	0,55±0,05
Центральная	0,97±0,03	1,0±0,04	0,74±0,07*	0,77±0,06*
	1,0±0,04	0,77±0,07	0,79±0,08*	0,59±0,05*
Височная	0,70±0,07	0,69±0,11	0,57±0,05*	0,69±0,08
	0,72±0,08	0,82±0,06	0,65±0,05	0,65±0,06*
Затылочная	0,88±0,05	0,78±0,08	0,74±0,06*	0,70±0,07

Примечание. \* — Статистически достоверные разли- чия между показателями до и после лечения препаратом Милдронат.

9,65±0,2 Гц, после лечения — 10,16±0,18 Гц; сле- ва: 9,74±0,13 Гц и 10,22±0,18 Гц соответственно).

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется мощность основных ритмов ЭЭГ в правом полушарии в 13 областях, в левом — в 6 областях. У боль- ных ДЭ I-II ст. Милдронат изменяет мощность в 7 и 5 областях соответственно. Направлен- ность изменений мощности основных ритмов ЭЭГ под влиянием Капикора и Милдроната одностипна и характеризуется снижением в ди- апазоне медленных ритмов (дельта- и тета-) и ростом мощности в диапазоне альфа- и бе- та-ритмов в отдельных областях на фоне повы- шения частоты альфа-ритма.

Для оценки влияния Капикора на сердеч- но-сосудистую систему у больных ДЭ I-II ст. исследовалась динамика показателей вариа- бельности ритма сердца и структурно-функ- ционального состояния сердца. Значения показателей суточной динамики ЧСС у паци- ентов с ДЭ I-II ст. находились в пределах до- пустимой нормы, регламентируемой Евро- пейскими рекомендациями по амбулаторному мониторингованию. После лечения Капикором наблюдалось статистически значимое сни- жение максимальной ЧСС в дневное время (до лечения — 118±4 уд/мин, после лечения — 106±3 уд/мин) и снижение циркадного индек- са (ЦИ — отношение средней дневной ЧСС к средней ночной, норма — 122-142) (до лече- ния — 147±2, после лечения — 122±3). Извест- но, что ЦИ является фундаментальной, «жест- кой константой», отражающей формирование и регуляцию суточного ритма сердца, не зави- ской от уровня автоматизма и циркадиал

ного источника водителя ритма. Изменения ЦИ характерны для больных с выраженными нарушениями центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца. Повышение ЦИ отмечается при заболеваниях, в патогенезе которых задействовано прогрессирующее поражение интракардиального нервного аппарата сердца, повышение вагосимпатической регуляции. Клинически это ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий.

У больных ДЭ I-II ст. оценивали такой показатель холтеровского мониторирования, как время удлинения QTс, причем принята во внимание его суточная динамика, а также средние, максимальные и минимальные значения. Нормальными значениями длительности интервала QT принято считать 320-440 мс. С интервалом QT связывают такие нарушения, как развитие электрической нестабильности миокарда, аритмий, идиопатической фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти. Так, Капикор у больных ДЭ I-II ст. вызывает снижение длительности среднего QTс (до лечения — 455±16 мс, после лечения — 373±19 мс), среднего QTс днем и ночью (до лечения — 460±7 мс, после лечения — 390±11 мс и до лечения — 462±13 мс, после лечения — 396±8 мс соответственно).

Для больных с атеросклеротической ДЭ I-II ст. характерно снижение физиологической вегетативной регуляции, повышение уровня функциональной активности симпатoadrenalовой системы, что повышает риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [27].

Гипоксия мозга приводит к изменениям автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, нарушению variability ритма сердца, повышению уровня катехоламинов плазмы и увеличению инцидентности кардиальных аритмий. Исследование variability ритма сердца позволяет определить состояние вегетативной нервной системы, риск развития кардиальной патологии и дать объективную характеристику адаптивному потенциалу больных [27].

Установлена связь между предрасположенностью к летальным аритмиям и наличием признаков повышенной симпатической или пониженной вагусной активности, что стимулирует поиск дальнейших исследований количественных показателей обеспечения

вегетативной регуляции. Variability сердечного ритма (BPC) — один из наиболее многообещающих показателей такого рода заключается в колебаниях интервала между последовательными ударами сердца, а также колебаниях между последовательными сотами сердечных сокращений. Обнаружена взаимосвязь нарушений BPC с поражением корковых и подкорковых структур мозга, таламуса, других центров вегетативной регуляции [27].

Для оценки влияния Капикора на вегетативный статус был проведен анализ variability ритма сердца до и после применения данного препарата. Рассчитывали временные и спектральные показатели BPC. У больных ДЭ I-II ст. до лечения Капикором отмечено снижение спектральных показателей, в частности, низких частот  $531 \pm 112$  (нормальное значение —  $1170 \pm 416$ ) и высоких частот  $249$  (норма —  $975 \pm 203$ ), что может свидетельствовать о недостаточной суммарной BPC. Данное снижение общей BPC может быть связано со снижением всех вегетативных влияний на сердце. Необходимо отметить, что при этом показатель НЧ/ВЧ до лечения Капикором был выше нормальных значений ( $2,2 \pm 0,18$  норме  $1,5-2,0$ ), что характерно для смещения симпатопарасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активизации подкоркового симпатического центра. После лечения Капикором у больных ДЭ I-II ст. показатель НЧ/ВЧ нормализовался ( $1,78 \pm 0,16$ ), свидетельствует о гармонизации симпатопарасимпатического баланса.

У больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется временная структура ритма сердца: увеличивается триангулярный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности ВНС (до лечения —  $112 \pm 13$ , после лечения —  $159 \pm 19$ ).

Таким образом, изменения структуры ритма сердца при спектральном и временном анализе BPC под влиянием Капикора свидетельствуют о гармонизации симпатикопарасимпатического баланса вегетативной нервной системы у больных ДЭ, что обусловлено холиномиметическим эффектом данного препарата.

У больных ДЭ I-II ст. на фоне лечения Капикором не изменялись и находились в



нормальных значений показатели кардиальной (КДО, КСО, УО) и центральной (ОПСС, СИ, МОК и ФВ) гемодинамики (табл. 11).

**табл. 11** Параметры интракардиальной гемодинамики у пациентов ДЭ I-II ст. в лечении Капикором

Показатель	До лечения	После лечения
ЧСС	44,0±2,39	43,78±2,56
ЧД	118,2±7,44	118,4±7,86
ЧД/м <sup>2</sup>	74,4±5,41	74,9±5,72
СИ	750,8±61,25	781,3±65,42
МОК	2,72±1,3	2,83±1,6
УО	5,77±3,3	5,56±3,2
ФВ	62,3±1,2	62,6±1,1

определении механизмов влияния Капикора на функциональное состояние мозга у больных ДЭ I-II ст. важным является анализ структуры кардио-церебральных связей. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебрального бассейнов с показателями центральной и кардиальной гемодинамики. На рисунке представлены эти статистически достоверные корреляционные связи.

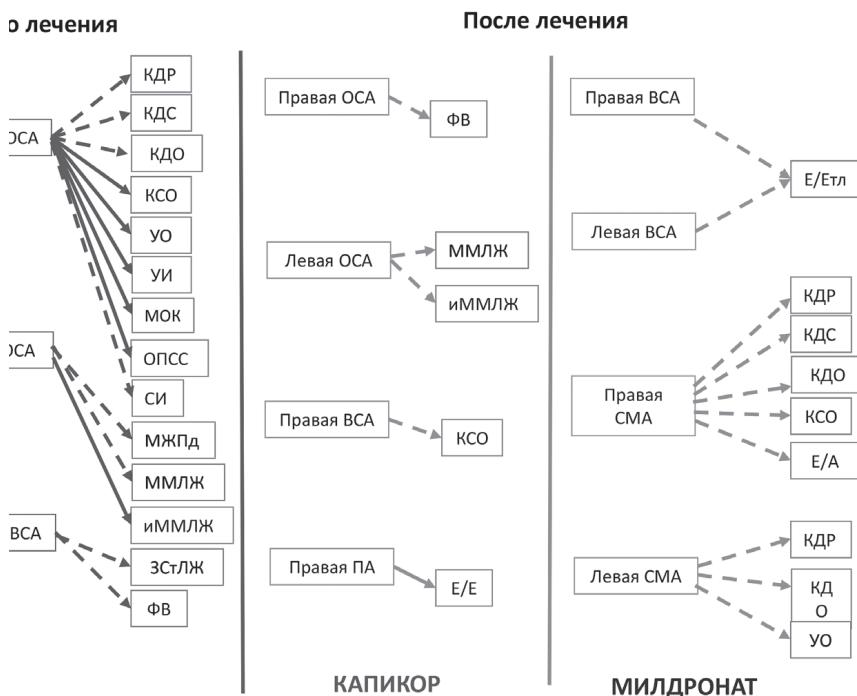
У больных ДЭ I-II ст. статистически достоверные корреляционные связи характерны для ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна (ОСА, ВСА) с показателями

кардиальной и системной гемодинамики. У больных ДЭ I-II ст. констатируются корреляционные связи между ЛССК в правой ОСА с 9 показателями, ЛССК в левой ОСА с 3 показателями и ЛССК в правой ВСА с 2 показателями системной и интракардиальной гемодинамики. Под влиянием Капикора уменьшается количество корреляционных связей между ЛССК в правой и левой ОСА и в правой ВСА до 4 связей и формируется 1 статистически достоверная корреляционная связь между ЛССК в правой ПА и Е/Е. У больных ДЭ I-II ст. Милдронат также уменьшает количество корреляционных связей между показателями кардиальной и системной гемодинамики и ЛССК в каротидных сосудах до 10, но формируются корреляционные связи с ЛССК в интракраниальных сосудах (правой и левой СМА).

Итак, у больных ДЭ I-II ст. отмечается сужение диапазона автономности ауторегуляции мозга, так как эндотелиальная дисфункция препятствует регуляции мозгового кровотока. Под влиянием Капикора повышается функциональная активность процессов ауторегуляции мозгового кровообращения.

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора улучшается долговременная память, внимание, церебральная гемодинамика за счет увеличения ЛССК преимущественно в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна и уменьшения индексов периферического сопротивления в отдельных сосудах головного

мозга, а также вследствие улучшения капиллярного кровообращения. Капикор повышает функциональную активность эндотелия, вызывает реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга, уменьшая мощность медленных ритмов на фоне увеличения частоты и мощности в диапазоне альфа-ритма. Капикор нормализует вегетативную регуляцию сердца за счет активизации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровообращения.



**табл. 12** Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень инновационной терапии





**Коваленко О. М.**, асист.

**Родіонова В. В.**, д-р мед. наук, проф.

Кафедра внутрішньої медицини № 2 та профпатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна

## Корекція ендотеліальної дисфункції в терапевтичній стратегії серцево-судинної патології

**Резюме.** Хронічна серцево-судинна патологія залишається провідною причиною смерті від хвороб, в основі яких є атеросклеротичне ураження судин. Ендотеліальна дисфункція є тригерною ланкою розвитку атеросклерозу.

З урахуванням NO-подібного впливу на судинний ендотелій цитопротекторного препарату Капікор вивчали його ефективність у комплексному лікуванні хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонічної хвороби та порівнювали терапевтичний ефект препаратів Капікор і Мілдронат.

У дослідження було включено 114 пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу (основна група – 57 хворих, контрольна – 57). У 40 осіб (70,2 %) основної групи та в 38 хворих (66,7 %) контрольної групи ІХС була сполучена з гіпертонічною хворобою 2 і 3 стадій. На тлі базової терапії пацієнти основної групи отримували Капікор внутрішньовенно 10 мл один раз на добу, пацієнти контрольної групи – Мілдронат внутрішньовенно 10 мл один раз на добу. Тривалість лікування була 14 днів. До початку та після закінчення лікування проводили велоергометрію (ВЕМ) з визначенням потужності порогового навантаження (Вт), тривалості виконуваного навантаження (хвилини), загальне клінічне обстеження. Контроль лікування оцінювали також за допомогою щоденника хворого. Наприкінці лікування в обох групах, особливо в основній, зазначали достовірний позитивний ефект за рахунок суттєвого зниження добової кількості нападів стенокардії, потреби у прийомі нітрогліцерину, покращення велоергометричних показників.

Таким чином, застосування препаратів Капікор і Мілдронат у складі комбінованої терапії хронічної ІХС і гіпертонічної хвороби підвищує її ефективність. Швидкість дії та терапевтичний ефект у Капікору вищі, ніж у Мілдронату. Препарат Капікор за 14-денного внутрішньовенного призначення добре сприймають пацієнти, він не викликає суттєвих побічних ефектів.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, дисфункція ендотелію, цитопротекторна терапія, NO-залежна вазодилатація, лікування, Капікор.

### ВСТУП

Хронічна серцево-судинна патологія залишається провідною причиною смерті від хвороб, серед яких переважає атеросклеротичне ураження судин: у 2012 р. ішемічна хвороба серця (ІХС) стала причиною смерті в 7,4 млн людей (13,2 %), інсульт – у 6,7 млн (11,9 %) [1]. В Україні за останні 30 років розповсюдження хвороб системи кровообігу зросло в 3,5 рази, смертність від них – на 46 %.

Середній вік виникнення серцево-судинних хвороб зменшився завдяки поширенню впливу низки факторів ризику. На тлі зростання тривалості життя в країнах із високим і середнім рівнем доходів, у тому числі у зв'язку з упродовженням ефективних інтервенційних і консервативних методів лікування

Хронічна ішемія призводить до прогресування зменшення функціонального коронарного резерву, глибоких морфологічних змін органа, що клінічно проявляється зниженням толерантності до фізичного навантаження.

гострих серцево-судинних захворювань, має місце збільшення розповсюдженості хронічних судинних кардіоваскулярних уражень [1]. Хронічна ішемія призводить до прогресування зменшення функціонального коронарного резерву, глибоких морфологічних змін органа, що клінічно проявляється зниженням толерантності до фізичного навантаження [2]. Розвиток подальших ускладнень сприяє як погіршенню якості життя, так і накопиченню економічного та соціального навантаження, пов'язаного з медичним забезпеченням і реабілітацією пацієнтів. Тому вдосконалення підходів до комплексної терапії серцево-судинних захворювань є досить актуальним.

Протягом останніх років зростає зацікавленість до застосування препаратів із безпосереднім впливом на клітинний метаболізм, функціонування судинного ендотелію, тобто таких, які сприяють оптимізації енергетичного обміну клітин в умовах тканинної ішемії, їх стійкості до впливу продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Пошкодження ендотелію спричиняють такі добре відомі чинники, як артеріальна гіпертензія, паління, дисліпідемія, цукровий діабет та інсулінорезистентність, а також запальні процеси різної етіології. Саме ендотеліальна дисфункція, що виникає за системного ураження ендотелію, згідно з серцево-судинним континуумом є безумовною тригерною ланкою подальшого розвитку атеросклерозу [6, 7].

До національних і європейських стандартів терапії серцево-судинної патології включено препарати, що мають високу доказову базу ефективності та впливають на нейрогуморальні ланки патогенезу (блокатори симпато-адреналової системи та інгібітори активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи), антитромбоцитарні, гіполіпідемічні препарати та нітрати [3]. Проте вплив на стан судинного ендотелію та кардіоцитопротективний ефект у більшості з цих препаратів є опосередкованим.

Як відомо, головним субстратом енергозабезпечення міокарда є вільні жирні кислоти, на метаболізм яких у спокої витрачається 60 % кисню, що поглинається міокардом; за фізичного навантаження метаболізм вільних жирних кислот підвищується. У цитоплазмі жирні кислоти під час взаємодії з коензимом А (КоА) перетворюються в ацетил-КоА, що завдяки «транспортній» молекулі карнітину надходить до мітохондрій як високоенергомісткий субстрат аеробного окиснення в циклі Кребса. В умовах гіпоксії та ішемії субстратом для утворення ацетил-КоА стає переважно глюкоза, яка надходить до клітини з плазми або утворюється шляхом анаеробного гліколізу. Метаболізм глюкози в кінцевому результаті є значно біднішим на синтез аденозинтрифосфату (АТФ), ніж метаболізм вільних жирних кислот (1 молекула глюкози – 38 молекул АТФ, 1 молекула, наприклад, стеаринової кислоти – 138 молекул АТФ), але й менше залежним від забезпечення киснем. Виключені з ефективного «метаболічного ланцюга» вільні жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі та в криптах мітохондрій і стають джерелом утворення агресивних сполук, що пошкоджують як клітинні, так і субклітинні мембрани [4].

Вплив на метаболізм ендотеліоцитів і міоцитів, резистентність до вільнорадикального пошкодження їх мембран, оптимізацію енергетичного потенціалу цих клітин в умовах ішемії здійснюють так звані цитопротекторні препарати (триметазидін, тіотриазолін, армадін). До цієї групи препаратів належить мельдоній (з 1984 р. використовують у медичній практиці під назвою Мілдронат).

Механізм дії мельдонію ґрунтується на блокаді карнітин-залежного транспорту вільних довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальні мембрани. Мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідрозиній)), синтетичний аналог  $\gamma$ -бутиро-

бетаїну, шляхом зворотного зв'язку інгібує  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилазу, яка перетворює  $\gamma$ -бутиробетаїн у карнітин. Поступове (приблизно протягом 10 днів) зменшення концентрації карнітину (під впливом мельдонію) приводить до зменшення внутрішньоклітинної концентрації вільних жирних кислот. Тобто підвищується стійкість клітинних і субклітинних структур до функціонування в умовах оксидативного стресу.

Мельдоній можна розглядати як препарат, що позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, бо ефір  $\gamma$ -бутиробетаїну має структуру, подібну до ацетилхоліну, і здатний активувати відповідні рецептори; під його впливом відбувається виділення ендотеліоцитами монооксиду азоту, що викликає NO-залежну вазодилатацію [4].

Таким чином, комплексні цитопротективні та NO-залежні ефекти мельдонію стали підґрунтям для подальших досліджень і розробки нового лікарського засобу Капікор, до складу якого входить мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідразиній)) і  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрат. Прискорення часу початку дії препарату до майже негайного за рахунок ацетилхоліноподібного впливу на NO-залежну вазодилатацію та більш швидке зниження внутрішньоклітинної концентрації карнітину в умовах ішемії зумовлено саме комбінацією вищеназваних компонентів [5].

## **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Метою роботи було вивчення ефективності та безпечності лікарського засобу Капікор у комплексному лікуванні хронічної ІХС і гіпертонічної хвороби та порівняння терапевтичного ефекту препаратів Капікор і Мілдронат.

## **КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Клінічне дослідження було проведено на базі відділення профпатології КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради. У дослідження було включено 114 пацієнтів із ІХС і клінічними проявами стабільної стенокардії напруги II–III функціонального класу (ФК), з них у основну групу було включено 57 хворих, у контрольну – теж 57. В основній групі було 42 чоловіки та 15 жінок віком від 44 до 67 років (середній вік –  $54,3 \pm 1,3$  роки). Стабільну стенокардію напруги II ФК було діагностовано в 45 осіб, III ФК – у 12 хворих. У контрольну групу було включено 39 чоловіків і 18 жінок віком від 40 до 66 років (середній вік –  $53,9 \pm 1,4$  роки). Стабільну стенокардію напруги II ФК було діагностовано у 42 осіб, III ФК – у 15 хворих. Тривалість захворювання в основній групі становила в середньому  $6,9 \pm 0,7$  років, у контрольній –  $7,1 \pm 0,5$  років.

У 40 хворих (70,2 %) основної групи та в 38 хворих (66,7 %) контрольної групи ІХС була сполучена з гіпертонічною хворобою. Гострий інфаркт міокарда в анамнезі був у 16 хворих (28,1 %) основної та в 21 хворого (36,8 %) контрольної групи. Екстрасистолічну аритмію було зафіксовано в 8 хворих основної групи та в 10 осіб контрольної групи. Клінічну характеристику основної та контрольної груп хворих подано в таблиці 1.

Критерії включення в дослідження:

– наявність у пацієнтів будь-якої статі підтвердженого діагнозу ІХС, стабільної стенокардії напруги II і III ФК (діагноз встановлено відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 03.07.2006 р. № 436 «Про погодження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»» та Рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування стабільної стенокардії 2006 р.);



– прийом протягом не менше трьох останніх місяців стандартної базової терапії, що передбачає: β-адреноблокатори, антиагреганти, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нітрати (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”»);

– отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- підвищена чутливість до досліджуваного препарату та його компонентів;
- нестабільна стенокардія;
- гіперкаліємія;
- атріовентрикулярна блокада;
- наявність протипоказань для виконання велоергометрії (ВЕМ);
- наявність супутньої хронічної патології в стадії декомпенсації та будь-яких гострих захворювань;
- прийом протягом попередніх 14 днів і на час дослідження препаратів, що містять солі аргініну, калію, магнію, триметазидін, тіотриазолін.

**Таблиця 1**  
**Клінічна характеристика обстежених хворих**

Група	n	Вік, роки	Стать		Тривалість захворювання, роки
			Чоловіча, n (%)	Жіноча, n (%)	
Основна	57	54,3 ± 1,3	42 (73,7 %)	15 (26,3 %)	6,9 ± 0,71
Контрольна	57	53,9 ± 1,4	39 (68,4 %)	18 (31,6 %)	7,1 ± 0,56
Група	Стенокардія напруги II ФК, n (%)	Стенокардія напруги III ФК, n (%)	ПІКС, n (%)		ГХ, n (%)
Основна	45 (78,9 %)	12 (21,1 %)	16 (28,1 %)		40 (70,2 %)
Контрольна	42 (73,7 %)	15 (26,3 %)	21 (36,8 %)		38 (66,7 %)

Примітка. ПІКС – післяінфарктний кардіосклероз; ГХ – гіпертонічна хвороба.

Методи обстеження: загальне клінічне обстеження, включно з вимірюванням офісного артеріального тиску (АТ) (визначали як середнє з трьох вимірювань), частоти серцевих скорочень (ЧСС); загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові (визначення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, загального білірубину, глюкози, загального білка, електролітів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, загального холестерину, тригліцеридів). Усім пацієнтам до початку дослідження та після закінчення лікування проводили електрокардіографію у спокої в 12 відведеннях із подальшою оцінкою серцевого ритму, зміщення сегмента ST (мм), амплітуди зубця Т, ВЕМ із визначенням потужності порогового навантаження (Вт), тривалості виконаного навантаження (хвилини). Критеріями позитивної проби ВЕМ вважали напад стенокардії і/або появу депресії сегмента ST на 1 mV тривалістю не менше 0,08 секунд. Час до початку депресії сегмента ST було визначено як найперший час появи в будь-якому відведенні, крім aVR, 1 мм горизонтальної або косонисхідної депресії ST. Якщо не було депресії ST, критерієм припинення навантаження був напад болю такої інтенсивності, яка у звичайних умовах життя змушує хворого вдатися до сублінгвального прийому нітрогліцерину (НГ). Облік кількості нападів стенокардії на добу та кількості споживаного НГ пацієнти проводили самостійно з використанням щоденника.

Критеріями ефективності терапії визначали збільшення тривалості виконаного навантаження під час проведення тесту ВЕМ до появи депресії сегмента ST або збільшення приросту тривалості навантаження до розвитку ангінозного болю не менше ніж на 2 хвилини та зменшення кількості нападів стенокардії за 14 днів і/або кількості споживаного НГ на 50 %.

Статистичний аналіз виконано з застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики, порівняння між групами за динамікою клінічних показників виконано за допомогою критеріїв Манна – Уїтні, Вілкоксона.

Пацієнти основної групи на тлі базової терапії отримували Капікор (5 мл розчину для ін'єкцій містить мельдонію дигідрат – 500 мг, γ-бутиробетаїну дигідрат – 182,5 мг; виробництва АО «Олайнфарма», Латвія) внутрішньовенно 10 мл один раз на добу, пацієнти контрольної групи – Мілдронат (5 мл розчину для ін'єкцій містить мельдоній (триметилгідразинію пропіонат) – 500 мг; виробництва фірми «Grindex», Латвія) внутрішньовенно 10 мл один раз на добу. Тривалість лікування становила 14 днів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування випробуваними препаратами в стані спокою АТ складав у основній і контрольній групах  $138,4 \pm 1,4 / 88,4 \pm 2,0$  і  $137,2 \pm 1,5 / 86,1 \pm 1,9$  мм рт. ст. відповідно ( $p > 0,05$ ), ЧСС –  $65,0 \pm 2,0$  і  $66,0 \pm 2,0$  ударів на хвилину. Показники АТ і ЧСС як у основній, так і в контрольній групах суттєво не змінилися в процесі лікування ні у стані спокою, ні на етапах навантаження, за винятком порогового рівня, що пов'язано зі збільшенням потужності порогового навантаження.

В обох групах до початку лікування кількість нападів стенокардії достовірно не відрізнялася та становила в основній групі  $1,93 \pm 0,19$  нападів на день, у контрольній –  $2,0 \pm 0,15$  нападів на день; споживання НГ у середньому в основній групі становило  $2,0 \pm 0,21$  таблеток, у референтній –  $1,98 \pm 0,18$  таблеток. У результаті лікування в обох групах спостерігалася позитивна динаміка клінічних показників, які достовірно знизилися, при цьому ефект був більш вираженим у хворих основної групи, які отримували препарат Капікор. До кінця лікування кількість нападів стенокардії становила  $0,17 \pm 0,07$  нападів на добу ( $-92,7\%$ ) у основній групі та  $1,11 \pm 0,06$  нападів на добу ( $-45\%$ ) – у контрольній. Таку ж динаміку зазначали і в добовій потребі прийому таблеток НГ: зменшення на  $93\%$  у основній групі та на  $63,6\%$  – у контрольній (таблиця 2).

**Таблиця 2**  
Динаміка клінічних проявів стенокардії на тлі терапії

Група	Кількість нападів стенокардії (п/добу)		Вживання НГ (таблеток/добу)	
	До початку лікування	Наприкінці лікування	До початку лікування	Наприкінці лікування
Основна	$1,93 \pm 0,19$	$0,17 \pm 0,07$	$2,0 \pm 0,21$	$0,14 \pm 0,05$
Контрольна	$2,0 \pm 0,15$	$1,11 \pm 0,06$	$1,98 \pm 0,18$	$0,72 \pm 0,04$

Примітка. За значення  $p < 0,005$ .

Потужність порогового навантаження в основній групі до початку терапії становила  $76,6 \pm 3,2$  Вт, у контрольній –  $75,8 \pm 3,4$  Вт, тривалість фізичного навантаження (тривалість педалювання) –  $9,2 \pm 0,2$  хвилини та  $9,3 \pm 0,3$  хви-

лини відповідно. За цими показниками на початку групи між собою майже не відрізнялися.

Застосування в комплексній терапії хворих на ІХС препарату Капікор (розчин для ін'єкцій) сприяло підвищенню ефективності лікування: в основній групі потужність порогового навантаження зросла до  $97,2 \pm 3,3$  Вт, що суттєво перевищувало вихідний рівень, збільшилася і тривалість виконання фізичного навантаження – з  $9,2 \pm 0,2$  до  $11,5 \pm 0,3$  хвилин. Під час індивідуального аналізу виявлено, що до включення в комплекс лікування препарату Капікор у 17 хворих проба була припинена через виникнення ангінозного болю. У 19 пацієнтів навантаження припинили через депресію сегмента ST за ішемічним типом (на 1 мм більше), причому в 12 з них депресія супроводжувалася нападом стенокардії. Після лікування з включенням до складу терапії препарату Капікор у 4 хворих потужність фізичного навантаження збільшилася з 50 до 75 Вт, у 11 – з 75 до 100 Вт, у 6 – зі 100 до 125 Вт. Час педалювання в кожного з них зростав на 3 хвилини. У 5 хворих було зазначено приріст тривалості навантаження менше ніж на 2 хвилини, тобто менше одного шабля. Збільшення виконаної роботи супроводжувалося зменшенням кількості нападів стенокардії та зменшенням кількості споживаного НГ на 50 % і більше. У контрольній групі, в комплексній терапії якої застосовували розчин мідронату, також зазначали позитивну динаміку цих показників, потужність виконання фізичного навантаження зросла з  $75,81 \pm 3,4$  до  $85,02 \pm 2,2$  Вт, а тривалість виконання фізичного навантаження – з  $9,1 \pm 0,3$  до  $10,21 \pm 0,8$  хвилин (таблиця 3).

Оцінку ефективності терапії проводили на основі вивчення клінічних показників, що були виражені кількісно: кількість нападів стенокардії (n на добу), кількість споживаних таблеток НГ (n на добу), час виконання фізичного навантаження до появи депресії сегмента ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії (хвилини), потужність фізичного навантаження (Вт). Відносні зміни досліджуваних показників у обстежених хворих основної та контрольної груп розраховували за формулою:  $dX = \frac{T_{\text{візит 5}} - T_{\text{візит 2}}}{T_{\text{візит 2}}} \times 100 \%$ , де dX – відносна зміна кількісних значень досліджених клінічних показників від моменту початку терапії ( $T_{\text{візит 2}}$ ) до моменту її закінчення ( $T_{\text{візит 5}}$ ) (таблиця 4).

**Таблиця 3**  
Динаміка показників велоергометрії на тлі терапії

Група	Потужність порогового навантаження (Вт)	
	До початку лікування	Наприкінці лікування
Основна	$76,61 \pm 3,2$	$97,19 \pm 3,3$
Контрольна	$75,81 \pm 3,4$	$85,02 \pm 2,2$
Група	Тривалість фізичного навантаження (хвилини)	
	До початку лікування	Наприкінці лікування
Основна	$9,20 \pm 0,2$	$11,49 \pm 0,3$
Контрольна	$9,14 \pm 0,3$	$10,21 \pm 0,8$

**Таблиця 4**  
Відносні зміни досліджених показників у хворих основної та контрольної груп

Показник	Група	dX, %
Кількість нападів стенокардії за добу	Основна	-92,7 %
	Контрольна	-45,0 %
Кількість таблеток НГ, прийнятих за добу	Основна	-93,0 %
	Контрольна	-63,6 %
Потужність порогового навантаження	Основна	+26,9 %
	Контрольна	+12,1 %
Тривалість фізичного навантаження	Основна	+24,9 %
	Контрольна	+11,7 %

Примітка. За значення  $p < 0,01$ .

## ВИСНОВКИ

1. Застосування цитопротекторних препаратів у складі комбінованої терапії хронічної ІХС і гіпертонічної хвороби позитивно впливає на клінічні та параклінічні показники в досліджуваних пацієнтів; не виявлено негативного впливу на рівень АТ і ЧСС.

2. Використання комбінованого препарату Капікор приводить до зниження кількості нападів стенокардії за добу та відповідно – потреби в застосуванні НГ.

3. Застосування препарату Капікор сприяє достовірному збільшенню сприйняття потужності та тривалості фізичного навантаження.

4. За рахунок вмісту  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату та його впливу на NO-залежну вазодилатацію швидкість дії та терапевтичний ефект Капікору достовірно вищі, ніж у Мілдронату.

5. Препарат Капікор за 14-денного внутрішньовенного призначення добре сприймається пацієнтами, не спричиняє серйозних побічних ефектів і суттєвих негативних змін лабораторних показників і може бути рекомендований у комплексній терапії ІХС і в поєднанні її з ГХ як достатньо ефективний.

6. Використання щоденника пацієнта є простим і ефективним методом контролю та самоконтролю за перебігом захворювання та дозволяє вчасно коригувати призначену терапію.

Застосування цитопротекторних препаратів у складі комбінованої терапії хронічної ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби позитивно впливає на клінічні та параклінічні показники в досліджуваних пацієнтів.



# СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАПИКОР В УСЛОВИЯХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Розова Е. В.<sup>1</sup>, Карасевый Н. В.<sup>2</sup>, Маньковская И. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев

<sup>2</sup>ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМИ Украины», Киев

Болезнь Паркинсона (БП) является мультисимптомным хроническим неврологическим заболеванием, связанным с разрушением и гибелью нейронов, вырабатывающих нейромедиатор дофамин - прежде всего в черной субстанции, а также и в других отделах центральной нервной системы (Яхно Н. Н., Штульман Д. Р., 2001). По современным представлениям, БП, являющаяся прогрессирующей нейродегенеративной патологией, обязана своим возникновением и развитием оксидативному стрессу, который, в свою очередь, развивается на фоне внутримитохондриальных функциональных и структурных перестроек, формирующихся в соответствии со свободно-радикальной теорией Хармана и приводящих к митохондриальной дисфункции (Skulachev V. P. et al., 2009; Пилипенко Д. И., 2010). Для изучения ультраструктуры митохондрий (МХ), как и других клеточных органелл, у человека единственными объектами (при отсутствии оперативного вмешательства) могут служить клетки крови, в частности, тромбоциты (Т). Поскольку Т являются высокоспециализированными безъядерными клетками (по мнению некоторых исследователей (Колосова Е. Н. и др., 2011; Fujimi S. et al., 2006) - клеточными фрагментами, образовавшимися из клеток - предшественников - мега-кариоцитов), их исследование дает общее представление о морфологических нарушениях, развивающихся в тканях и клетках у пациентов с БП. В связи с этим для выяснения ультраструктурных основ развития БП достаточно распространенными являются эксперименты с моделированием паркинсоноподобных состояний (ПС) у животных, в частности с использованием ротенона (Р) (Панина Ю. А. и др., 2009; Sherer T. B. et al., 2003), подавляющего электрон-транспортную цепь митохондрий путем блокады переноса электрона с железосерного кластера в комплексе I на убихинон (Mehta S., Suresh B., 2014).

Сдругой стороны, адекватное функционирование митохондриального аппарата клеток любых тканей организма определяется уровнем доставки кислорода, что приобретает исключительное значение при патологических состояниях, связанных с развитием оксидативного стресса. Кислород поступает к клеткам благодаря сосудам различного калибра, и обеспечение оптимального соотношения доставки O<sub>2</sub> к его потреблению прямо зависит от состояния сосудистой стенки, особенно от внутренней выстилки - эндотелиального слоя. В качестве одного из звеньев патогенеза БП в настоящее время обсуждается дисфункция эндотелия (ЭД). В течение длительного времени эндотелий (Э) считали барьером, отделяющим кровь от околососудистого пространства. Со временем сформировалось понимание того, что клетки Э являются метаболически активными и играют важную, часто ведущую, роль в большинстве физиологических процессов. Целостность Э обеспечивает антиатерогенную, антитромботическую активность сосудистой стенки, и нарушение одной либо нескольких функций Э приводит к развитию различных патологических состояний. Таким образом, ЭД является, с одной стороны, одним из возможных патогенетических механизмов БП, с другой - самостоятельным фактором риска заболевания, хотя прямая связь между БП и патологией сосудов остается не до конца выясненной (Иллариошкин С. Н., 2004; Левин О. С., 2006; Zesiewicz T et al., 2003).

Нами было проведено изучение изменений ультраструктуры тромбоцитов у пациентов с БП, а также клеток продолговатого мозга, легких и миокарда (в модельных экспериментах с применением ротенона на половозрелых крысах-самцах линии Вистар).

Обследованные пациенты (n=12) имели установленный диагноз БП со стадией болезни 3,0 по

Хен-Яру, находились на базисной терапии леводопасодержащими препаратами в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами (агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин, холинолитики).

Электронно-микроскопическое (с помощью электронного микроскопа ПЕМ-124С, Украина) и морфометрическое (с помощью компьютерной программы Image Tool Version 3, США) изучение Т у пациентов с БП выявило следующее. Т были представлены преимущественно зрелыми и старыми клетками. В них было снижено количество плотных  $\delta$ -гранул, которое составляло  $4,2 \pm 0,3$  шт. в клетке (у здоровых лиц -  $7,5 \pm 0,8$  шт. в клетке;  $p < 0,05$ ). Плотные гранулы содержат серотонин (С), а также аккумулируют  $Ca_2+$ , содержат АДФ та АТФ. Известно, что важной функцией тромбоцитов является их участие в метаболизме С, причем количество плотных гранул зависит именно от его количества (Вашкинель В. К., 1981; Коваленко В. Н. и др., 2001). Т - практически единственные клеточные элементы крови, в которых сосредотачиваются резервы С. Поскольку Т являются резервуарами С, поступающего из плазмы крови, его количество, накопленное в  $\delta$ -гранулах, опосредованно свидетельствует об обмене С, который у обследованных пациентов существенно снижен. Сниженный уровень С обуславливает наличие аффективных расстройств при БП и может указывать на дисфункцию серотонинергической системы, а также может свидетельствовать о нарушениях регуляторных эффектов С относительно сократительной способности сосудистой стенки (Drevets W. C., 1998; Дзяк Г. В. и др., 2011; Федорова Н. В., Мирецкая А. В., 2012). Количество крупных  $\alpha$ -гранул, содержащих различные белки и гликопротеины, принимающие участие в процессах свертывания крови, факторы роста, протеолитические ферменты, в Т было выше, чем у здоровых людей и достигало  $9,6 \pm 0,8$  шт. в клетке (у здоровых лиц -  $4,9 \pm 1,1$  шт. в клетке;  $p < 0,05$ ). Можно предположить, что столь значительное количество гранул, содержащих антигепариновый фактор тромбоцитов 4, тромбоцитарный ростовой фактор, тромбоспондин (гликопротеин С) способствующие агрегации Т, указывает на повышение риска тромбообразования у пациентов с БП (Александров А. А., 2007). Значительные нарушения были выявлены в ультраструктуре МХ в Т у больных. Часто помимо потери четкости МХ мембран (внешней и/или внутренней, кристообразующей) наблюдалось образование септированных органелл (сМХ). Механизмы и причины образования сМХ до настоящего времени не изучены. Предполагают, что этот процесс подобен ретенции, вызванной

нарушениями транспорта метаболитов между внутренней мембраной МХ и цитоплазмой, кроме того, считают, что сМХ способны аккумулировать  $Ca_2+$  (Сударикова Ю.В., 2000). Поскольку известно, что аккумуляция  $Ca_2+$  и синтез АТФ - альтернативные процессы, связанные с переносом электронов, то усиление  $Ca$ -аккумулирующей способности МХ может указывать на уменьшение синтеза АТФ в них. Кроме того, существует мнение, что появление сМХ свидетельствует о парциальном некрозе клетки (Постнов Ю. В. и др., 2000). Указанные изменения ультраструктуры МХ являются свидетельством формирования в Т митохондриальной дисфункции (МД).

Полученные при обследовании пациентов с БП результаты могут опосредованно указывать на механизмы, принимающие участие в формировании и течении у них патологического процесса.

Для непосредственного исследования изменений, происходящих в ультраструктуре митохондриального аппарата и сосудистой стенки в тканях организма, у белых лабораторных крыс ( $n=10$ ) было воспроизведено паркинсоноподобное состояние с помощью длительного введения ротенона (с/к, ежедневно в течение 2-х недель в дозе  $0,3$  мг/100 г массы тела). Поскольку при ротенон-токсической модели невозможно предположить наличие структурных нарушений лишь в структурах мозга, изучали также состояние тканей сердца и легких, как органов, принимающих непосредственное участие в доставке кислорода.

Развитие ПС сопровождалось наиболее выраженной МД, а следовательно, и оксидативным стрессом, именно в ткани продолговатого мозга поскольку Р способен накапливаться в МХ мозга, нарушая перенос электронов в МХ дыхательной цепи и ингибируя активность комплекса I, вызывая накопление свободных радикалов, что наряду с оксидативным стрессом, приводит к изменениям внутриклеточного баланса  $Ca_2+$ , уменьшению образования АТФ, нарушению процессов синтеза белков, деполимеризацию микротрубочек (Малиновская Н. А. и др., 2012). Все это может в последующем стать непосредственной причиной повреждения нервной ткани с гибелью клеток по апоптотическому и/или некротическому типу. Также наблюдалась выраженная компарментализация МХ, что указывает на активную очаговую дегенерацию клеток в продолговатом мозге. В целом МХ с нарушенной ультраструктурой выявлялось более 40% от общего количества органелл. Наряду с этим наблюдалось и развитие ЭД - эндотелиальная выстилка капилляров продолговатого мозга подвергалась частичной либо тотальной гипергидратации (толщина слоя

возрастала на 35-40%), деструкции (особенно в участках тотального отека). Выявлены также значительные области нарушения ультраструктуры миелина - отек, деструкция миелиновых волокон, что является характерным признаком развития ПС.

Изучение ткани легких и миокарда выявило, что развитие ПС сопровождается также и значительными структурными нарушениями в них. При данной экспериментальной модели в ткани легких наблюдались значительные изменения в митохондриальном аппарате с повреждением структуры МХ (до 20-25% поврежденных органелл): частичная вакуолизация, образование септированных МХ, митоптоз (повреждения по некротическому типу не были преобладающими), иногда образование в МХ миелиноподобных структур, что считают признаком формирования МД (Судакова Ю. В. и др., 1999). Наблюдалось также развитие ЭД - гипергидратация и признаки деструкции захватывали не только эндотелий капилляров, но и весь аэрогематический барьер. Однако в целом ткань легких под влиянием Р повреждалась меньше, чем миокард. В последнем изменения ультраструктуры были подобны, но более выражены: поврежденных МХ выявлялось более 30%, участков с деструкцией эндотелия капилляров также было больше.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при развитии ПС нарушения ультраструктуры тканей и развитие МД и ЭД наблюдаются не только в структурах мозга, но и в других тканях организма - более выражено в миокарде, менее - в ткани легких. Данные факты указывают на то, что при поиске эффективных путей коррекции ПС и лечения БП необходим системный подход и использование

комбинированных препаратов достаточно широкого спектра действия.

К таким препаратам можно отнести Капикор (мельдония дигидрат + гамма-бутиробетаина дигидрат). Такая комбинация обеспечивает кардио- и церебропротекторное действие препарата. В соответствии с фармако-логическим спектром действия компоненты, входящие в состав Капикора, обуславливают выраженную и быстрые NO-зависимые эффекты: сосудорасширяющий, антиагрегантный, антикоагулянтный, антиоксидантный; влияют на регуляцию апоптоза и пролиферации, поддержание сосудистого гомеостаза. Гамма-бутиробетаина дигидрат влияет на индукцию биосинтеза NO, защищает клетки от токсического воздействия свободных радикалов, нормализует про- и антиоксидантный гомеостаз на клеточном уровне, положительно влияет на функцию эндотелия. Мельдония дигидрат тормозит транспорт длинноцепочечных жирных кислот и их метаболитов в митохондриях, благодаря снижению биосинтеза карнитина, что сохраняет аэробный путь метаболизма в условиях тканевой гипоксии, предотвращает истощение запасов АТФ и креатинфосфата в клетках. В соответствии с этим, Капикор является перспективным препаратом, который, по-видимому, может эффективно снижать выраженность как ЭД, так и МД, влияя тем самым, на механизмы, способствующие развитию болезни Паркинсона и улучшая качество жизни пациентов. Полученные в настоящей работе данные могут служить структурными предпосылками для дальнейших исследований применения Капикора в клинике паркинсонизма.

# СТРАТЕГИЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Кузнецова С. М., Кузнецов В. В., Шульженко Д. В., Егорова М. С.

ГУ «Институт геронтологии им.Д. Ф. Чеботарева НАМИ Украины», Киев

Важным звеном в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии является энергетическая и эндотелиальная дисфункции. Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию концепции об эндотелии, как о мишени для профилактики и лечения процессов, формирующих сердечно-сосудистую патологию. Дисфункция эндотелия является ранней фазой повреждения сосудистой стенки и в дальнейшем - развития атеросклероза, артериальной гипертензии. Эндотелиальная дисфункция - это дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, обеспечивающих гомеостаз и регулирующих тонус сосудов, поэтому коррекция дисфункции эндотелия - важное направление терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2000-х годах создана инновационная комбинация мельдония и гам-ма-бутиробетаина (ГББ) с торговым названием Капикор (содержит мельдония дигидрат - 180 мг, гамма-бутиробетаинадигидрата - 60 мг). Механизм действия Капикора обусловлен быстрым накоплением высоких концентраций эфиров ГББ, эфиры ГББ связываются с М-ацетилхолиновыми рецепторами, происходит активация эндотелиального синтеза оксида азота, вызывающая вазорелаксацию и другие NO-зависимые механизмы, что обеспечивает более мощное кардио- и церебропротекторное влияние Капикора по сравнению с действием только мельдония.

**Цель работы:** анализ влияния Капикора на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у лиц с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

**Материал и методы исследования.** Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 25 пациентов пожилого возраста (средний возраст 64,3±3,8 года) с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией I-II ст. (ДЭ) до и после курсового приема препарата Капикор по 2 капсулы 2 раза в день (30 дней).

Программа обследования включала: клинико-неврологический осмотр; нейро-психологическое тестирование; компьютерную ЭЭГ на 16-канальном электроэнцефалографе «Neurofax EEG-1100K» («NINONKONDEN», Япония); УЗДС экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий

головы и шеи на приборе PhilipsEnVisor (PHILIPS); изучение функции эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии (BLF-21D, TransonicSystemsInc., США) по методике, разработанной в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов института геронтологии НАМИ Украины; холтеровское мониторирование ЭКГ на ап-парате «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт»), эхокардиография на приборе ToshibaAplio 300.

## Результаты и обсуждение.

Установлено, что под влиянием Капикора отмечается улучшение кратковременной и долговременной памяти, снижение реактивной и личностной тревоги. У 40 % больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора нормализуются показатели внимания.

Анализ курсового влияния Капикора на мозговое кровообращение у больных ДЭ I-II ст. показал, что под влиянием Капикора статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в правой (до лечения - 67,2±2,6 см/с, после - 78,7±2,1 см/с) и левой (69,5±2,4 см/с и 76,9±2,1 см/с соответственно) ВСА, в правой ПМА (до лечения - 78,9±3,9 см/с, после - 89,5±3,3 см/с) и правой СМА (87,4±2,6 см/с и 96,7±3,0 см/с соответственно), на фоне снижения пульсаторного индекса (Ri) в правой и левой ОСА, правой и левой СМА, правой ВСА и правой ПМА, в левой ПАи ОА, а также индекса резистентности (Ri) в левой ОСА, в правой ВСА и правой СМА.

При анализе функционального состояния эндотелия установлено, что в группе больных ДЭ I-II ст. показатель объемной скорости кожного кровотока в исходном состоянии составляет 1,0±0,1 мл/(мин\*100 г), у здоровых лиц того же возраста (КГ) - 1,31±0,04 мл/(мин\*100 г) (p < 0,05). После окклюзии максимальные цифры ОССК составляли: у больных ДЭ I-II ст. - 5,6±0,4 мл/(мин\*100 г), в КГ - 6,10 ± 0,24 мл/(мин\*100 г) (p < 0,05). Показатели прироста ОССК составили соответственно 4,20±0,20 и 4,8±0,44 мл/(мин\*100 г). Восстановительный период также достоверно меньше у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с КГ, что указывает на уменьшение вазорелаксации, которая может быть обусловлена пониженной секрецией NO. После приема Капикора статистически достоверно повышается ОССК как в исходном состоянии, так и на пике реактивной



гиперемии, а также увеличивается время наступления пика реактивной гиперемии и продолжительности восстановления ОСКК к исходному уровню, что может свидетельствовать о нормализации функционального состояния эндотелия.

У больных с ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга. Следует отметить, что под влиянием Капикора снижается мощность дельта-ритма во всех областях правого полушария и в левом полушарии только в височной области, а также увеличивается мощность в диапазоне альфа-1-ритма в центральной, затылочной и височной областях двух полушарий. В правом полушарии Капикор увеличивает в височной области мощность в диапазоне альфа-2-, бета-1-ритмов, мощность бета-2-ритма в височной и затылочной областях и повышает частоту альфа-ритма в лобной области (до лечения -  $9,47 \pm 0,31$  Гц, после лечения -  $10,58 \pm 0,26$  Гц).

Для оценки влияния Капикора на сердечно-сосудистую систему у больных ДЭ I-II ст. исследовалась динамика показателей variability ритма сердца и структурно-функционального состояния сердца. Максимальное ЧССу пациентов с ДЭ I-II ст. до лечения Капикором составляло  $118 \pm 4$  уд/мин, после лечения -  $106 \pm 3$  уд/мин и снижение циркадного индекса: до лечения -  $147 \pm 2$ , после -  $122 \pm 3$ .

У больных с ДЭ I-II ст. оценивали такой показатель холтеровского мониторинга, как время удлинения ОТс. Капикор у больных с ДЭ I-II ст. вызывает снижение длительности среднего ОТс (до лечения -  $455 \pm 16$  мсек, после -  $373 \pm 19$  мсек), среднего ОТс днем и ночью (до лечения -  $460 \pm 7$  мсек, после -  $390 \pm 11$  мсек и до -  $462 \pm 13$  мсек, после -  $396 \pm 8$  мсек соответственно). Для оценки влияния Капикора на вегетативный статус также был проведен анализ variability ритма сердца до и после применения данного препарата. У больных ДЭ I-II ст. до лечения Капикором отмечено снижение спектральных показателей, в частности, низких частот  $531 \pm 112$  (нормальное значение =  $1170 \pm 416$ ) и высоких частот  $249 \pm 86$  (норма =  $975 \pm 203$ ), что может свидетельствовать о недостаточной суммарной ВРС, что может быть связано со снижением всех вегетативных влияний на сердце. Необходимо отметить, что при этом показатель НЧ/ВЧ до лечения Капикором был выше нормальных значений ( $2,2 \pm 0,18$  при норме  $1,5-2,0$ ), что характерно для смещения симпато-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активизации подкоркового симпатического центра. После лечения Капикором у больных ДЭ I-II ст. показатель НЧ/ВЧ нормализовался ( $1,78 \pm 0,16$ ), что свидетельствует о гармонизации симпатико-парасимпатического баланса. У больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется

временная структура ритма сердца: увеличивается триангулярный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности ВНС (до лечения -  $112 \pm 13$ , после -  $159 \pm 19$ ). Итак, установлено влияние Капикора на уровень церебральной, кардиальной и системной гемодинамики.

Информативным для оценки фармакологических эффектов Капикора является анализ структуры кардио-церебральных взаимосвязей. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов с показателями системной и кардиальной гемодинамики. Установлено, что для больных ДЭ I-II ст. статистически достоверные корреляционные связи с показателями кардиальной и системной гемодинамики характерны только для ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна: между ЛССК в правой ОСА с 9 показателями, ЛССК в левой ОСА с 3 показателями и ЛССК в правой ВСА с 2 показателями. Под влиянием Капикора уменьшается количество корреляционных связей между ЛССК в правой и левой ОСА и в правой ВСА до 4 связей и формируется 1 статистически достоверная корреляционная связь между ЛССК в правой ПА и Е/Е. Итак, для больных с ДЭ I-II ст. характерно сужение диапазона автономной ауторегуляции мозга. Под влиянием Капикора повышается функциональная активность процессов ауторегуляции мозгового кровообращения.

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора улучшается долговременная память, внимание, церебральная гемодинамика за счет увеличения ЛССК преимущественно в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна, уменьшения периферического сопротивления в отдельных сосудах головного мозга и улучшения капиллярного кровообращения. Капикор вызывает реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга (уменьшается мощность медленных ритмов на фоне увеличения частоты и мощности в диапазоне альфа-ритма), нормализует вегетативную регуляцию сердца за счет активизации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровообращения. Мультиmodalное действие Капикора на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой системы дает основание рекомендовать применение этого препарата в терапии больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В НЕВРОЛОГИИ

**Карбань И. Н.**

*ГУ «Институт геронтологии им.Д. Ф. Чеботарева НАМИ Украины», Киев*

Достижения фундаментальной медицины, экспериментальной и клинической фармакологии позволяют рассматривать эндотелий как высокоспециализированную, метаболически активную систему, продуцирующую значительное число биологически активных веществ, являющихся конечным звеном нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, его анти-тромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функции. В настоящее время нормальная работа эндотелия рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза, а эндотелиальная дисфункция считается неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

Морфологическая и биохимическая специфичность клеток сосудистого эндотелия определяет микроангиальную гетерогенность сосудистого ложа в зависимости от фенотипа, генной экспрессии, размера и роста клеток эндотелия.

Дисфункцию эндотелия (ЭД) сосудов можно рассматривать как дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов.

Традиционно считают, что ЭД связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид типа C) и констрикции (эндотелин-1, простагландин F<sub>2a</sub>).

В качестве основных причин, приводящих к формированию ЭД рассматривают АГ, СД, возраст, гиперлипидемию, генетические дефекты и т. д.

Значительную роль в нормальном функционировании эндотелия играют не только состояние самой сосудистой стенки, но и образующийся в эндотелии оксид азота (NO).

NO, как ведущий регулятор физиологических процессов, происходящих в ЦНС, принимает участие в регуляции мозгового кровотока, мнестических процессов, уровня сна и бодрствования [Furchgott, Zovadzki 1998].

Эндотелий сосудистого русла, осуществляя локальный синтез медиаторов, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунных реакций, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и

их ингибиторов, осуществляет барьерные функции.

Отмечают различия функции эндотелиоцитов в зависимости от расположения, что особенно касается эндотелия мозговых сосудов, выполняющих одну из функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и регулирующих интрацеребральный транспорт лекарственных препаратов. Морфологические субстраты ГЭБ, астроциты, способствуют процессам пиноцитоза, обеспечивающего транспорт веществ из крови к нейронам.

ГЭБ способствует активному взаимодействию между кровотоком и ЦНС: с одной стороны, ограничивает транспорт из крови в мозг потенциально токсичных и опасных веществ, а с другой - обеспечивает транспорт газов, питательных веществ к мозгу и удаление метаболитов.

Известно, что физиологическая проницаемость ГЭБ значительно отличается от патологической при различных видах патологии ЦНС (ишемия, гипоксия головного мозга, травмы, нейродегенеративные заболевания), ее изменения избирательны и зачастую становятся причиной неэффективной фармакотерапии (Alyautdin et. all., 2014).

Анатомические элементы структуры ГЭБ - это функционально и анатомически взаимосвязанные эндотелиоциты капилляров головного мозга, астроциты, нейроны и перициты, объединяемые понятием «нейроваскулярная единица» (Nawkins et. all., 2005). Эндотелиоциты капилляров головного мозга принципиально отличаются от эндотелиоцитов других органов и тканей организма, определяют основную роль в формировании ГЭБ, непосредственно регулируя его проницаемость. Нейроны, входящие в состав ГЭБ, оказывают серотонинергическое, холинергическое, ГАМК-аднергическое и норадренергическое влияние на эндотелий капилляров головного мозга, регулируют просвет его сосудов и проницаемость ГЭБ.

Именно поэтому эндотелий рассматривается как самостоятельная мишень терапевтического воздействия с целью профилактики и лечения сосудистых осложнений и снижения риска прогрессивности течения различных неврологических заболеваний.

Установлено, что NO обладает широким спектром биологического действия, являясь одним из вторичных мессенджеров в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации практически

во всех тканях человеческого организма.

В связи с этим становится достаточно актуальным и оправданным назначение препаратов, которые могли бы обеспечить воздействие на эндотелий сосудов на раннем этапе эндотелиальной дисфункции. К основным классам препаратов, обладающим эндотелийпротекторным действием, относятся:

- заместительные органические протекторные вещества (аналоги простаглицина и нитрогазодилататоры);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных газодилататоров (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных газоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбосансинтеза и тромбосана);
- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

В последние годы все больше обращает на себя внимание относительно новая группа препаратов - цитопротекторы. К ним относится хорошо известный препарат мельдоний, который имеет мультимодальное цито- протекторное действие. Комбинация 180 мг мельдония и 60 мг  $\gamma$ -бутиробетина способствует в большей степени физиологическому образованию эфиров  $\gamma$ -бутиробетина и в результате более быстрого синтеза оксида азота (Зупанец И. А. и соавт., 2015; Сьяксте Н. И., Калвиньш И. Я., 2012).

Так, установлена ключевая роль эндотелио-

протекторных препаратов, в частности Капикора, для оптимизации выработки NO и восстановления функции эндотелия при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях ЦНС.

В связи с этим представляет значительный интерес применение комбинированного препарата Капикора в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона с целью уменьшить проявления окислительного стресса и тем самым улучшить функцию эндотелия и транспорт лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер к мозгу.

Есть веские основания полагать, что исследование механизма действия Капикора на сосудистый эндотелий будет иметь глубокое фундаментальное значение в условиях экспериментального моделирования дисфункции эндотелия и последующего морфологического анализа его ультраструктуры непосредственно в тканях лабораторных животных (крыс), находящихся в ротеноновой модели паркинсонизма.

Эта идея явилась основанием для определения целей исследования - изучение и оценка эффективности и переносимости препарата Капикор (комбинация  $\gamma$ -бутиробетина 60 мг и мельдония дигидрата 180 мг), капсулы, производство АО «Олайнфарм» (Латвия) в комплексном лечении пациентов с болезнью Паркинсона с двигательными флюктуациями и дискинезиями.

Этот научно-исследовательский проект реализуется в настоящее время в Отделе клинической физиологии и патологии нервной системы Института геронтологии, а его результаты планируется опубликовать в конце 2016 года.

# Стратегия коррекции эндотелиальной дисфункции у больных дисциркуляторной энцефалопатией

С.М. Кузнецова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

**Резюме.** В статье представлены результаты комплексного клиничко-инструментального обследования 25 пациентов пожилого возраста (средний возраст — 64,3±3,8 года) с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. до и после курсового приема Капикора (содержит мельдония дигидрат — 180 мг, гамма-бутиробетаина дигидрат — 60 мг) по 2 капсулы 2 раза в день — 30 дней. Установлено, что Капикор улучшает память, внимание, церебральную гемодинамику, повышает функциональную активность эндотелия, вызывает реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга, нормализует вегетативную регуляцию сердца и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровотока. Мульти-modalное действие Капикора на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем дает основание рекомендовать применение этого препарата в терапии больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

**Ключевые слова:** атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия, церебральная гемодинамика, биоэлектрическая активность головного мозга, функциональная активность эндотелия, Капикор.

Цереброваскулярная болезнь, приводящая к острым и хроническим формам сосудистой мозговой недостаточности, в настоящее время перерастает из отдельной «чисто» медицинской проблемы клинической неврологии в социальную проблему общества [19]. Эпидемиологическую ситуацию по цереброваскулярной патологии характеризует повсеместная распространенность и прогнозируемое увеличение частоты цереброваскулярных заболеваний, связанное с «постарением» населения и с прогрессирующим ростом в обществе экстремальных психоэмоциональных и климато-экологических воздействий [11, 20]. У большинства людей старше 60 лет процессы так называемого «физиологического» старения [27] часто трансформируются в патологические состояния, характеризующиеся недостаточностью мозгового кровообращения, эндотелиальной дисфункцией, изменениями реологии крови, нейротрансмиттерной активности и нейроэндокринной регуляции [29]. Клинически системные дисрегуляции проявляются различными симптомокомплексами

ми хронической ишемии головного мозга, которые необходимо корригировать [18, 29]. Наиболее частое проявление хронической ишемии головного мозга — дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Для дисциркуляторной энцефалопатии характерны комплексные функционально-метаболические нарушения, где главную роль играет снижение уровня макроэргических соединений — аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата [14]. Изменение функции дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования [7]. Параллельно происходит активация гликолиза, который является альтернативным компенсаторным процессом. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии нарушаются его транспорт и утилизация [24]. Важным звеном в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии является энергетическая и эндотелиальная дисфункции [3, 6, 9].

Согласно современным представлениям, эндотелиальные клетки — автономный сердечно-сосудистый эндокринный орган с выраженной метаболической активностью, выполняющий ряд важнейших функций [5, 15, 34, 35, 38].



Эндотелий участвует:

1. В регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, высвобождении сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов, модулировании сократительной активности гладкомышечных клеток.
2. В поддержании гемостаза (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, факторов фибринолиза, про- и антикоагулянтов).
3. В регуляции функционирования иммунной системы (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляция сосудистой проницаемости, активности Т-лимфоцитов).
4. В процессах ремоделирования сосудов (синтез и ингибирование факторов пролиферации, ангиогенез).

Биологически активным веществом, вырабатываемым эндотелием, является оксид азота, характеризующийся широким спектром биологического действия. Эндотелийзависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: монооксида азота (NO), эндотелиального гиперполяризующего фактора (ED HF) и простациклина [22, 26]. Ацетилхолин, АТФ, гипоксия, механическое воздействие вызывают стимулированную секрецию NO, опосредованную системой вторичных мессенджеров. NO является мощным вазодилататором и тормозит процессы ремоделирования стенок сосудов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов [2, 4, 30, 33, 37]. Одним из важных механизмов, определяющих эндотелиальную дисфункцию, является недостаточная продукция NO. NO обладает антиоксидантным действием и участвует во многих процессах в нервной и иммунной системах [25].

Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию концепции об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения процессов, формирующих сердечно-сосудистую патологию. Дисфункция эндотелия является ранней фазой повреждения сосудистой стенки и в дальнейшем — развития атеросклероза, артериальной гипертензии [4]. Эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, обеспечивающих гомеостаз и регулирующих тонус сосудов. Поэтому коррекция дисфункции эндотелия — важное

направление терапии сердечно-сосудистых заболеваний [12, 21].

Фармакологические методы коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической ишемией мозга предусматривают устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемия, снижение АД, гипергликемия и др.) и нормализацию синтеза эндотелиального NO [30, 39].

В середине 70-х годов в Латвийском Институте органического синтеза профессором И.Я. Калвиньшем с сотрудниками был разработан лекарственный препарат с международным названием мельдоний. Механизм действия мельдония обусловлен ингибированием гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая превращает  $\gamma$ -бутиробетаин (ГББ) в карнитин. В результате этого постепенно (в течение 10 дней) происходит снижение концентрации карнитина и накопление ГББ, что приводит к снижению  $\beta$ -окисления жирных кислот и оптимизации энергопроизводства в зонах ишемии за счет активации аэробного синтеза энергии. ГББ активирует процессы биосинтеза NO [13, 32].

Эфиры ГББ, взаимодействуя с рецепторами эндотелия кровеносных сосудов, вызывают индукцию биосинтеза NO-радикалов. Структура этилового эфира  $\gamma$ -бутиробетаина в определенной степени напоминает структуру ацетилхолина. Эфиры ГББ связываются с ацетилхолиновыми рецепторами и являются мощными агонистами М-ацетилхолиновых рецепторов [32]. Молекулярная структура ГББ позволяет связываться с активным центром ацетилхолинэстеразы, что увеличивает содержание ацетилхолина и активирует холинергическую систему [23].

В 2000-х годах создана инновационная комбинация мельдония и ГББ с целью быстрого комплексного воздействия на различные звенья патогенеза ишемических состояний. В 2013 году препарат с торговым названием Капикор (содержит мельдония дигидрат — 180 мг, гамма-бутиробетаина дигидрат — 60 мг) зарегистрирован в Украине [19]. Механизм действия Капикора обусловлен быстрым накоплением высоких концентраций эфиров ГББ, т.к. мельдоний блокирует гидроксилирование ГББ. Эфиры ГББ связываются с М-ацетилхолиновыми рецепторами, происходит активация эндотелиального синтеза оксида азота и биосинтез оксида азота. Окись

азота вызывает вазорелаксацию и другие NO-зависимые механизмы. Таким образом, комбинация мельдония и  $\gamma$ -бутиробетаина способствует в большей степени физиологическому образованию эфиров ГББ и более активному синтезу оксида азота, что обеспечивает более мощное кардио- и церебропротекторное влияние Капикора по сравнению с действием только мельдония [8, 10, 23, 32]. Итак, биохимический механизм действия Капикора:

- Угнетение гидроксирования  $\gamma$ -бутиробетаина в карнитин (уменьшается количество фермента  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы).
- Увеличивает образование эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина (действие на М-холинорецепторы, эстераза ГББ гидролизует связанные с рецепторами эфиры подобно антихолинэстеразе).
- Эфиры  $\gamma$ -бутиробетаина — мощные NO-зависимые вазорелаксанты.
- Усиливает вазорелаксанный эффект  $\gamma$ -бутиробетаина.
- Увеличивает синтез NO.

**Цель работы** — провести анализ влияния Капикора на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у лиц с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

## Материалы и методы

Проведено комплексное клинично-инструментальное обследование 25 пациентов пожилого возраста (средний возраст —  $64,3 \pm 3,8$  года) с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией I-II ст. (ДЭ) до и после курсового приема препарата Капикор по 2 капсулы 2 раза в день — 30 дней.

Для анализа влияния Капикора на функциональное состояние мозга, кардиальную гемодинамику и эндотелиальную функцию у больных ДЭ I-II ст. проводилось комплексное обследование, включающее:

- клинично-неврологический осмотр;
- нейро-психологическое тестирование (тест Лурия, тест Мюнстерберга, шкала тревоги Спилберга-Ханина);
- анализ биоэлектрической активности мозга методом компьютерной ЭЭГ на 16-канальном электроэнцефалографе Neurofax EEG-1100K; NIHON KONDEN, Япония;
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканиро-

вания экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Philips EnVisor (PHILIPS);

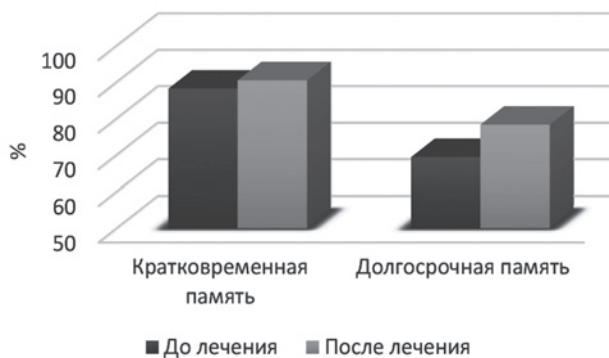
- изучение функции эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии (BLF-21D, Transonic Systems Inc., США) по методике, разработанной в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов института геронтологии НАМН Украины [16];
- определение состояния центральной и кардиальной гемодинамики (холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт»), эхокардиография на приборе Toshiba Aplio 300);
- статистическая обработка данных с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 StatSoft USA.

## Результаты и их обсуждение

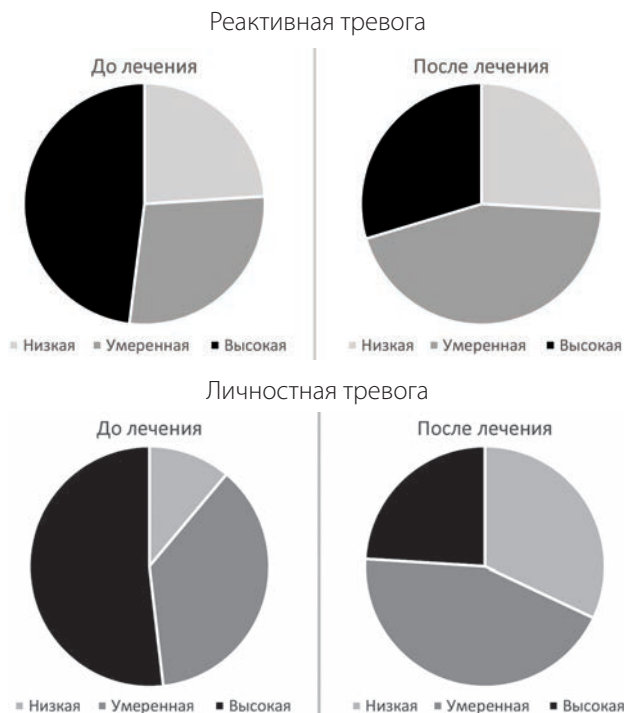
Одним из проявлений хронической ишемии мозга являются эмоционально-мнестические изменения [1, 28]. При ДЭ I-II ст. отмечаются функционально-метаболические нарушения, где ведущую роль играет снижение уровня макроэргов — АТФ и креатинфосфата и снижение функциональной активности холинергической системы. Учитывая энергокорректирующее и холинергическое действие Капикора, проведен анализ влияния препарата на нейропсихологическое состояние у больных ДЭ I-II ст.

Установлено, что под влиянием Капикора отмечается улучшение кратковременной и долговременной памяти (рис. 1).

У больных ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора вызывает некоторое снижение реактивной и личностной тревоги (рис. 2).



**Рисунок 1** Динамика показателей теста Лурия у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором



**Рисунок 2** Динамика показателей шкалы тревоги Спилберга-Ханина у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором

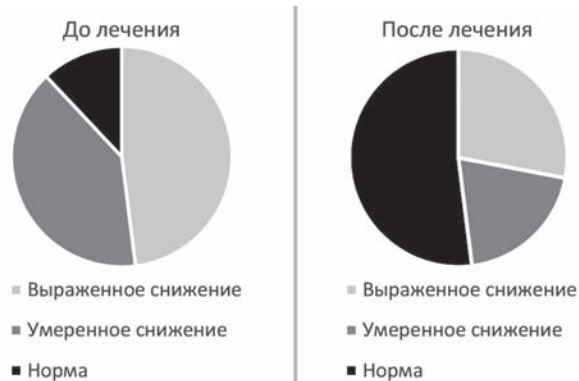
Важным показателем интенсивности формирования мнестических процессов является уровень внимания. Установлено, что курсовой прием Капикора нормализует показатели внимания у 40% больных ДЭ I-II ст. (рис. 3).

Проведен анализ влияния Капикора на различные уровни регуляции и функционирования церебральной и кардиальной гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

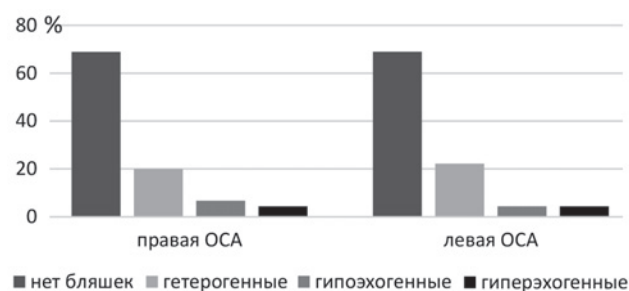
Влияние Капикора на мозговое кровообращение оценивалось по данным морфофункционального состояния церебральных сосудов и скоростным показателям. Анализ размеров комплекса «интима-медиа» (КИМ) общей сонной артерии свидетельствует о том, что размеры КИМ у больных ДЭ I-II ст. составляют в среднем  $0,94 \pm 0,05$  мм, что соответствует нормальным показателям.

У 31% больных диагностированы атеросклеротические бляшки различных типов (рис. 4) и стенозы преимущественно до 50%, не влияющие на кровоток, и только у 1 больного — стеноз 60%.

Характеристика размеров КИМ, частота атеросклеротических бляшек и стенозов ОСА свидетельствуют о начальных атеросклеротических поражениях сосудов головного мозга у обследованных больных.



**Рисунок 3** Динамика показателей внимания (тест Мюнстерберга) у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором



**Рисунок 4** Частота и характеристика атеросклеротических бляшек у больных с ДЭ I-II ст.

Следует отметить, что под влиянием Капикора не отмечено статистически достоверных изменений структурно-морфологических характеристик экстракраниальных каротидных сосудов мозга (КИМ, частота атеросклеротических бляшек, размеры стенозов) у больных ДЭ I-II ст.

Анализ курсового влияния Капикора на мозговое кровообращение у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. свидетельствует о том, что Капикор оказывает выраженное влияние на скоростные показатели кровотока и периферическое сопротивление в сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов.

Так, под влиянием Капикора статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в правой (до лечения —  $67,2 \pm 2,6$  см/с, после —  $78,7 \pm 2,1$  см/с) и левой ( $69,5 \pm 2,4$  см/с и  $76,9 \pm 2,1$  см/с соответственно) ВСА, в правой ПМА (до лечения —  $78,9 \pm 3,9$  см/с, после —  $89,5 \pm 3,3$  см/с) и правой СМА ( $87,4 \pm 2,6$  см/с и  $96,7 \pm 3,0$  см/с соответственно), снижается периферическое сопротивление: пульсаторный индекс (Pi) в правой (до лечения —  $1,71 \pm 0,1$ , после —  $1,46 \pm 0,08$ ) и левой ОСА ( $1,51 \pm 0,07$  и  $1,35 \pm 0,07$  соответственно), правой (до ле-



чения —  $0,88 \pm 0,03$ , после —  $0,74 \pm 0,03$ ) и левой СМА ( $0,86 \pm 0,05$  и  $0,74 \pm 0,03$  соответственно), правой ВСА (до лечения —  $1,04 \pm 0,05$ , после —  $0,93 \pm 0,04$ ) и правой ПМА (до лечения —  $0,95 \pm 0,09$ , после —  $0,79 \pm 0,07$ ), в левой ПА (до лечения —  $1,14 \pm 0,07$ , после —  $0,99 \pm 0,05$ ) и ОА ( $0,84 \pm 0,05$  и  $0,75 \pm 0,05$  соответственно), а также индекс резистентности ( $R_i$ ) в левой ОСА (до лечения —  $0,72 \pm 0,01$ , после —  $0,67 \pm 0,01$ ), в правой ВСА (до лечения —  $0,61 \pm 0,02$ , после —  $0,57 \pm 0,01$ ) и правой СМА ( $0,56 \pm 0,01$  и  $0,51 \pm 0,01$  соответственно) — см. рис. 5.

Формирование атеросклеротического процесса ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция препятствует адекватной регуляции мозгового кровообращения. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии [17].

Анализ функционального состояния эндотелия по данным объемной скорости кожного кровотока в покое и при проведении пробы с постокклюзионной гиперемией показал, что у больных ДЭ I-II ст. снижена объемная скорость кожного кровотока (ОСКК) как в исходном состоянии (в покое), так и на пике реактивной гиперемии по сравнению с контрольной группой пожилого возраста.

Так, в группе больных ДЭ I-II ст. показатель объемной скорости кожного кровотока в исходном состоянии составляет  $1,0 \pm 0,1$  мл/(мин $\times$ 100 г), у здоровых лиц того же возраста (КГ) —  $1,31 \pm 0,04$  мл/(мин $\times$ 100 г) ( $p < 0,05$ ). После окклюзии максимальные цифры ОСКК составляли: у больных ДЭ I-II ст. —  $5,6 \pm 0,4$  мл/

**Таблица** Показатели объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора

Показатель	До лечения	После лечения
Исходная ОСКК, мл/(мин $\times$ 100 г)	$0,9 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$
ОСКК на пике реактивной гиперемии, мл/(мин $\times$ 100 г)	$5,0 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,6$
Время наступления пика реактивной гиперемии, с	$13,5 \pm 0,9$	$10,3 \pm 1,5^*$
Время восстановления, с	$101,7 \pm 11,7$	$142,5 \pm 19,6^*$

Примечание. \*Статистически достоверные различия между показателями до и после лечения.

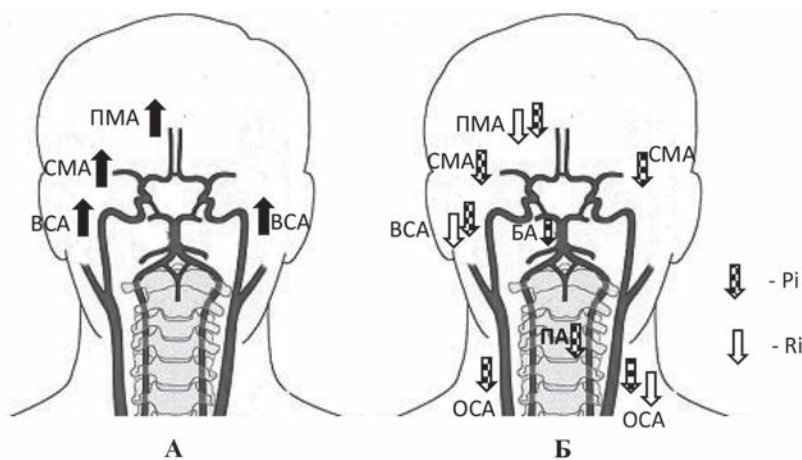
(мин $\times$ 100 г), в КГ —  $6,10 \pm 0,24$  мл/(мин $\times$ 100 г) ( $p < 0,05$ ). Показатели прироста ОСКК составили соответственно  $4,20 \pm 0,20$  и  $4,8 \pm 0,44$  мл/(мин $\times$ 100 г). Восстановительный период также достоверно меньше у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с КГ, что указывает на уменьшение вазорелаксации, которая может быть обусловлена пониженной секрецией NO.

Итак, представленные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с практически здоровыми лицами соответствующего возраста.

Было проведено исследование влияния Капикора на функциональное состояние эндотелия у больных ДЭ I-II ст. (табл.).

Анализ динамики показателей объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ДЭ I-II ст. после приема Капикора показал повышение ОСКК как в исходном состоянии, так и на пике реактивной гиперемии, а также статистически достоверно увеличилось время наступления пика реактивной гиперемии и продолжительность восстановления ОСКК к исходному уровню, что может свидетельствовать о нормализации функционального состояния эндотелия (табл.).

У больных с ДЭ I-II ст. изучалось также влияние препарата на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы. На фоне терапии Капикором у больных с ДЭ I-II ст. отмечается улучшение капиллярного кровотока, характеризующееся дилатацией артериол и гомогенизацией капиллярного кровотока. Пример капилляро-



**Рисунок 5** Динамика ЛССК (А) и индексов периферического сопротивления (Б) у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора



скопии бульбарной конъюнктивы до и после лечения Капикором представлен на рисунке 6.

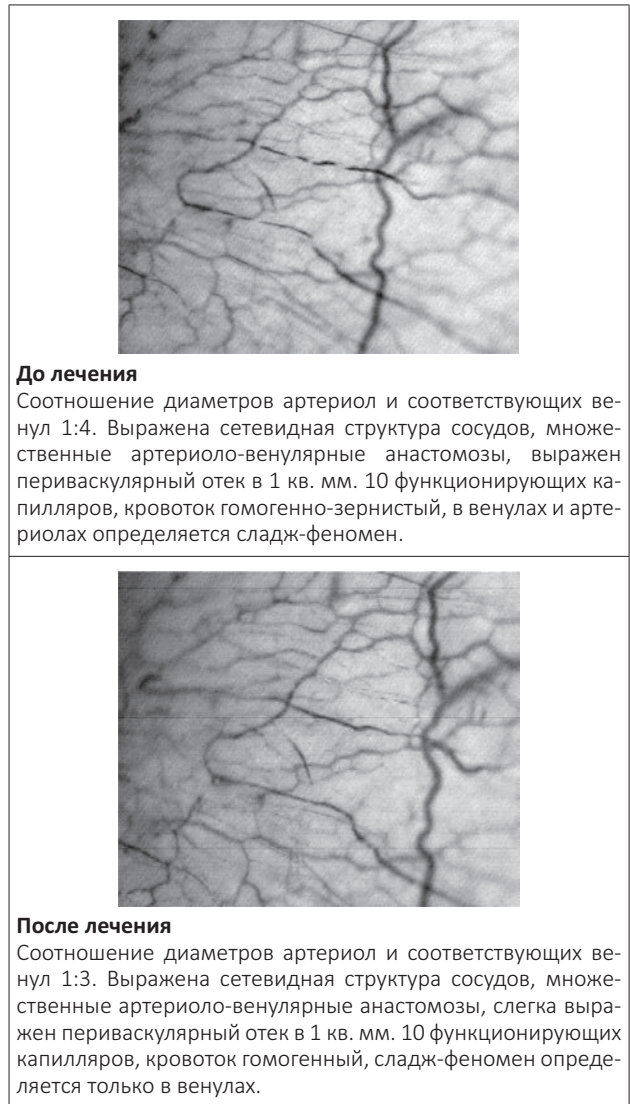
Тесные взаимосвязи метаболизма и церебральной гемодинамики и влияние Капикора на различные уровни функционирования гемодинамики (от системного до эндотелиального) определило целесообразность проведения анализа действия Капикора на структуру биоэлектрической активности головного мозга [31].

У больных с ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга (рис. 7).

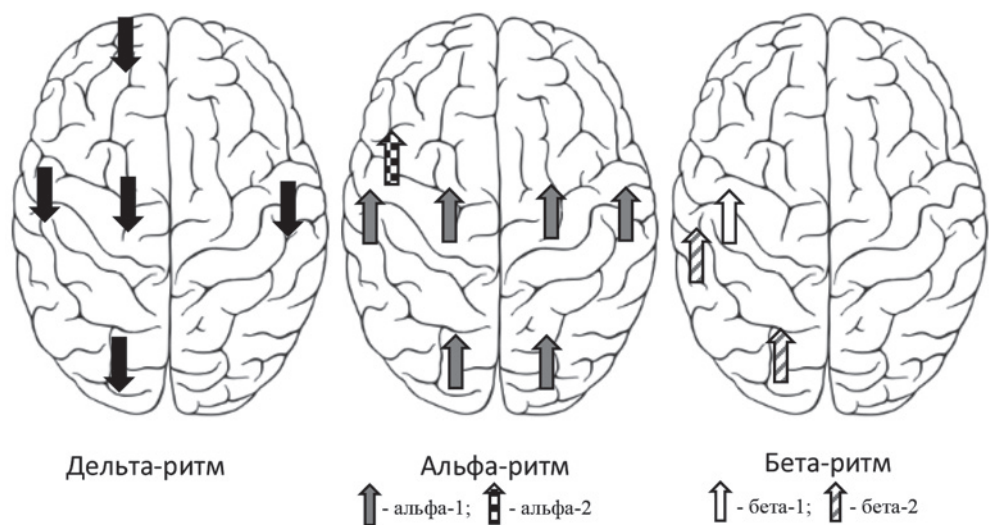
Следует отметить, что под влиянием Капикора снижается мощность дельта-ритма во всех областях правого полушария и в левом полушарии только в височной области, а также увеличивается мощность в диапазоне альфа-1-ритма в центральной, затылочной и височной областях двух полушарий. В правом полушарии Капикор увеличивает в височной области мощность в диапазоне альфа-2-, бета-1-ритмов, мощность бета-2-ритма в височной и затылочной областях и повышает частоту альфа-ритма в лобной области (до лечения —  $9,47 \pm 0,31$  Гц, после лечения —  $10,58 \pm 0,26$  Гц).

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется мощность основных ритмов ЭЭГ в правом полушарии в 13 областях, в левом — в 4 областях и характеризуется снижением в диапазоне медленных ритмов (дельта-ритма) и ростом мощности в диапазоне альфа- и бета-ритмов в отдельных областях на фоне повышения частоты альфа-ритма.

Для оценки влияния Капикора на сердечно-сосудистую систему у больных ДЭ I-II ст. исследовалась динамика показателей variability ритма сердца и структурно-функционального состояния сердца. Значения показателей суточной динамики ЧСС у пациентов с ДЭ I-II ст. находились в пределах допустимой нормы, регламентируемой Европейскими рекомендациями по



**Рисунок 6** Капилляроскопия бульбарной конъюнктивы пациентки В., 64 года



**Рисунок 7** Направленность статистически достоверных изменений мощности основных ритмов ЭЭГ у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора

амбулаторному мониторингованию. После лечения Капикором наблюдалось статистически значимое снижение максимальной ЧСС в дневное время (до лечения —  $118 \pm 4$  уд./мин, после —  $106 \pm 3$  уд./мин) и снижение циркадного индекса (ЦИ — отношение средней дневной ЧСС к средней ночной, норма = 122-142) (до лечения —  $147 \pm 2$ , после —  $122 \pm 3$ ).

Известно, что ЦИ является фундаментальной, «жесткой константой», отражающей формирование и регуляцию суточного ритма сердца, не зависящей от уровня автоматизма интракардиального источника водителя ритма. Изменения ЦИ характерны для больных с выраженными нарушениями центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца. Повышение ЦИ отмечается при заболеваниях, в патогенезе которых задействовано прогрессирующее поражение интракардиального нервного аппарата сердца, повышение вагосимпатической регуляции. Клинически это ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий.

У больных с ДЭ I-II ст. оценивали такой показатель холтеровского мониторингования, как время удлинения QTc, причем принята во внимание его суточная динамика, а также средние, максимальные и минимальные значения. Нормальными значениями длительности интервала QT принято считать 320-440 мс. С интервалом QT связывают такие нарушения, как развитие электрической нестабильности миокарда, аритмий, идиопатической фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти. Так, Капикор у больных с ДЭ I-II ст. вызывает снижение длительности среднего QTc (до лечения —  $455 \pm 16$  мс, после —  $373 \pm 19$  мс), среднего QTc днем и ночью (до лечения —  $460 \pm 7$  мс, после —  $390 \pm 11$  мс и до —  $462 \pm 13$  мс, после —  $396 \pm 8$  мс соответственно).

Для больных с атеросклеротической ДЭ I-II ст. характерно снижение физиологической вегетативной регуляции, повышение уровня функциональной активности симпатoadrenalовой системы, что повышает риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [36].

Вариабельность сердечного ритма (ВРС) — колебания интервала между последовательными ударами сердца, а также колебания между последовательными частотами сердечных сокращений. Обнаружена взаимосвязь нарушений ВРС с поражением корковых и подкор-

ковых структур мозга, гипоталамуса, других центров вегетативной регуляции [36].

Для оценки влияния Капикора на вегетативный статус был проведен анализ вариабельности ритма сердца до и после применения данного препарата. Рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. У больных ДЭ I-II ст. до лечения Капикором отмечено снижение спектральных показателей, в частности низких частот —  $531 \pm 112$  (нормальное значение =  $1170 \pm 416$ ) и высоких частот —  $249 \pm 86$  (норма =  $975 \pm 203$ ), что может свидетельствовать о недостаточной суммарной ВРС. Данное снижение общей ВРС может быть связано со снижением всех вегетативных влияний на сердце. Необходимо отметить, что при этом показатель НЧ/ВЧ до лечения Капикором был выше нормальных значений ( $2,2 \pm 0,18$  при норме 1,5-2,0), что характерно для смещения симпато-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активизации подкоркового симпатического центра. После лечения Капикором у больных ДЭ I-II ст. показатель НЧ/ВЧ нормализовался ( $1,78 \pm 0,16$ ), что свидетельствует о гармонизации симпато-парасимпатического баланса.

У больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется временная структура ритма сердца: увеличивается триангулярный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности ВНС (до лечения —  $112 \pm 13$ , после —  $159 \pm 19$ ).

Таким образом, изменения структуры ритма сердца при спектральном и временном анализе ВРС под влиянием Капикора свидетельствуют о гармонизации симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы у больных ДЭ, что обусловлено холиномиметическим эффектом данного препарата.

В определении механизмов влияния Капикора на функциональное состояние мозга и сердца у больных с ДЭ I-II ст. важным является и анализ структуры кардиоцеребральных взаимосвязей. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов с показателями системной и кардиальной гемодинамики. На рисунке 8 представлены эти статистически достоверные корреляционные связи.



**Рисунок 8** Корреляционные портреты между церебральной, системной и кардиальной гемодинамикой у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. до и после лечения Капикором

Как видно из представленных данных, для больных ДЭ I-II ст. статистически достоверные корреляционные связи с показателями кардиальной и системной гемодинамики характерны только для ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна (ОСА, ВСА). Так, установлены корреляционные связи между ЛССК в правой ОСА с 9 показателями, ЛССК в левой ОСА — с 3 показателями и ЛССК в правой ВСА — с 2 показателями системной и интракардиальной гемодинамики. Под влиянием Капикора уменьшается количество корреляционных связей между ЛССК в правой и левой ОСА и в правой ВСА до 4 связей и формируется 1 статистически достоверная корреляционная связь между ЛССК в правой ПА и Е/Е.

Итак, у больных с ДЭ I-II ст. отмечается сужение диапазона автономности ауторегуляции мозга, так как эндотелиальная дисфункция препятствует регуляции мозгового кровотока. Под влиянием Капикора повышается функциональная активность процессов ауторегуляции мозгового кровообращения.

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора улучшается долговременная память, внимание, церебральная гемодинамика за счет увеличения ЛССК преимущественно в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна, уменьшения периферического сопротивления в отдельных сосудах головного

мозга и улучшения капиллярного кровообращения. Капикор повышает функциональную активность эндотелия, вызывает реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга (уменьшается мощность медленных ритмов на фоне увеличения частоты и мощности в диапазоне альфа-ритма), нормализует вегетативную регуляцию сердца за счет активизации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровообращения. Мультиmodalное действие Капикора на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем дает основание рекомендовать применение этого препарата в терапии больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

### Список использованной литературы

1. Бачинська Н.Ю., Полетаєва К.М., Демченко О.В. та ін. Діагностика легких та помірних когнітивних порушень: Методичні рекомендації. — 2012. — 49 с.
2. Бувальцев В.И. Вазодилатирующая функция эндотелия и возможные пути ее коррекции у больных артериальной гипертензией // Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. — М., 2003. — 222 с.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 202-208.
4. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Український медичний часопис. — 2000. — № 4 (18). — С. 23-33.
5. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. — 2008. — № 11. — С. 38-40.
6. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). — М.: Медицина, 2005. — Т. 105, № 2. — С. 13-17.
7. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал АМН Украины. — 2008. — 14 (1). — С. 51-62.
8. Зупанец И.А., Шебеко С.К., Отришко И.А. Значение элементов политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор // Therapia. — 2015. — № 5 (98). — С. 2-4.
9. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 232 с.
10. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и возможности фармакологической коррекции // Новости медицины и фармации. — 2015. — № 5 (534). — С. 1-7.
11. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Данич Е.И., Шульженко Д.В., Лукач О.И. Новые возможности в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Українська медична газета. — 2007. — № 11. — С. 5-6.



12. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В., Чижова В.П. Роль коррекции эндотелиальной дисфункции в терапевтической стратегии дисциркуляторной энцефалопатии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (12-13 листопада, м. Київ). — С. 5-6.
13. Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат в неврологии. — Рига, 2012. — 53 с.
14. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. — 2014. — № 4. — С. 76-80.
15. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Врач. — 2005. — № 8. — С. 51-53.
16. Пат. 46415А Украины, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Способ определения функционального состояния эндотелия микрососудов у лиц пожилого возраста — № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002. — Бюл. № 5, 2002.
17. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с.
18. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Оганов Р.Г., Сирина Е.В. Рациональная фармакотерапия при сосудистой патологии. — М — СПб.: Медицинская книга, 2014. — 339 с.
19. Скворцова В.И., Епифанов В.А. Нарушение мозгового кровообращения // Медицинская реабилитация. — М.: Медпресс-информ, 2005. — С. 75-91.
20. Скоромец А.А. Дисциркуляторная энцефалопатия (диагностика и лечение). — СПб.: Медицина, 2004. — 265 с.
21. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста // Клиническая геронтология. — 2003. — № 1. — С. 23-28.
22. Супрун Э.В. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на эффекты системы оксида азота при экспериментальном ишемическом инсульте // Архів клінічної та експериментальної медицини. — 2012. — Т. 21, № 1. — С. 11-16.
23. Сьяксте Н.И., Дзинтаре М.Я., Калвиныш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Олвазола — оригинального регулятора эндотелиальной функции // Мед. перспективы. — 2012. — Т. XVII (2). — С. 4-13.
24. Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия // Терапевтический справочник. — 2015. — Т 2. — С. 2-26.
25. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С., Миронова О.П., Абдрахманова Е.К., Старых Е.В. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 10. — С. 45-48.
26. Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В., Старых Е.В., Миронова О.П., Бадалян К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции // Медицинский научно-практический журнал «Лечащий врач». — 2015. — № 5. — С. 45-52.
27. Фролькис В.В. Старение мозга. — Ленинград: Наука, 1991. — 227 с.
28. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 2. — С. 13-17.
29. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 512 с.
30. Chhabra N. Endothelial dysfunction — a predictor of atherosclerosis // Internet J. Med. — Update. — 2009. — Vol. 4 (1). — P. 33-41.
31. Coffey E., Jeffrey M., Cummings M. Geriatric neuropsychiatry. — Washington, London, England, 2001. — 999 p.
32. Dambrova M., Daija D., Liepin'sh E., Kir'ianova O., Kalvin'sh I. Biochemical mechanisms of mildronate action during ischemic stress // Lik. Sprava. — 2004. — № 2. — С. 68-74.
33. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // Cardiovascular Diabetology. — 2006. — Vol. 5 (4). — P. 1-18.
34. Fegan P.G., Tooke J.E., Gooding K.M., Tullett J.M., MacLeod K.M., Shore A.C. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy // Hypertension. — 2003. — Vol. 41 (5). — P. 1111-1117.
35. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1431-1438.
36. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.
37. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. — 2004. — Vol. 109 (suppl II). — P. II27-II33.
38. Lind L., Granstam S.O., Millgård J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review // Blood Pressure. — 2000. — Vol. 9. — P. 4-15.
39. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // Cardiovasc. J. Afr. — 2012. — Vol. 23 (4). — P. 222-231.

Надійшла до редакції 18.02.2016 р.

## CORRECTION STRATEGY OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

S.M. Kuznetsova

### Summary

The article presents the results of a comprehensive clinical and instrumental examination of 25 elderly patients (mean age 64.3±3.8 years) with 1-3 stage atherosclerotic discirculatory encephalopathy before and after the course of Kapikor (180 mg meldonium dehydrate, 60 mg gamma-butyrobetaine dehydrate) 2 capsules twice a day during 30 days. It is found that Kapikor improves memory, attention, and cerebral hemodynamics, increases the endothelium functional activity, causes the reorganization of the structure of the brain bioelectrical activity, normalizes the heart autonomic regulation, and increases the autoregulation level of cerebral circulation. Kapikor multimodal effect on the functional state of nervous and cardiovascular systems provides a basis to recommend the use of the drug in the treatment of patients with 1-3 stage atherosclerotic discirculatory encephalopathy.

**Keywords:** atherosclerotic discirculatory encephalopathy, cerebral hemodynamic, brain bioelectrical activity, endothelium functional activity, Kapikor.



**Соломенчук Т. М.**, д-р мед. наук, професор

**Слаба Н. А.**, канд. мед. наук, доцент

**Чнгрян Г. В.**, канд. мед. наук, асистент

**Процько В. В.**, аспірант

**Бедзай А. О.**, аспірант

Кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Оптимізація лікування хворих на прогресуючу стенокардію: можливості метаболічної терапії

### РЕЗЮМЕ

**Мета.** Вивчити ефективність і переносимість метаболічної фармакотерапії в комплексі стандартного лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 65 пацієнтів із НС у віці 43–76 років (середній вік –  $59,6 \pm 1,2$  років): 43 (66,2 %) чоловіки та 22 (33,8 %) жінки, яких було рандомізовано для консервативного лікування. На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та через два тижні всім пацієнтам проводили ДМАТ, визначали рівні у плазмі крові ендотеліну (ЕТ-1) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS), малонового діальдегіду (МДА) та церулоплазміну (ЦП). Пацієнти I групи (n = 33) на тлі стандартної фармакотерапії НС отримували фіксовану комбінацію  $\gamma$ -бутиробетаїну ( $\gamma$ -ББ) дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули двічі на добу, хворі II групи (n = 32) – мельдонію дигідрат (Мілдронат, «Гріндекс», Латвія) по 500 мг двічі на добу.

**Результати.** У пацієнтів із НС у період її маніфестації виявляють виражену системну ендотеліальну дисфункцію та високу активність процесів вільнорадикального окислення (зниження активності eNOS і підвищення рівнів ЕТ-1, МДА та ЦП), наслідком чого є встановлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) (підвищення варіабельності АТ, збільшення величини ранкового наростання (ВН) АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» – індексу часу (ІЧ) у нічний час). Двотижневе лікування пацієнтів із НС фіксованою комбінацією мельдонію з  $\gamma$ -ББ (I група) порівняно з монотерапією мельдонієм (II група) істотно пришвидшує процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, про що свідчить більш інтенсивна (приблизно в 2–4 рази) позитивна динаміка середніх рівнів ЕТ-1 (на 22,54 % у I групі ( $15,93 \pm 0,89 - 12,34 \pm 0,70$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) проти 11,02 % у II групі ( $14,25 \pm 1,28 - 12,68 \pm 0,77$  пг/мл,  $p > 0,05$ )); eNOS (на 19,12 % у I групі ( $189,12 \pm 11,69 - 233,82 \pm 14,05$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) проти 4,47 % у II групі ( $201,53 \pm 12,26 - 210,96 \pm 9,23$  пг/мл,  $p > 0,05$ )), МДА і ЦП відповідно на 11,67 % ( $p < 0,05$ ) і 6,23 % ( $p < 0,05$ ) у I групі проти 8,2 % ( $p < 0,05$ ) і 0,74 % ( $p > 0,05$ ) у II групі. Коли не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоти серцевих скорочень, прийом фіксованої комбінації мельдонію з  $\gamma$ -ББ призводив до більш суттєвої порівняно з монотерапією мельдонієм оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» під час ДМАТ (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельності САТ і ДАТ, добового індексу) та швидшого клінічного антиішемічного ефекту, про що свідчить у 2,5 рази менша частота рецидивів ангінозних приступів, зниження ризику виникнення порушень ритму серця та скорочення термінів госпіталізації з приводу НС майже на 2 дні.

**Висновки.** Прийом пацієнтами із НС на тлі стандартної фармакотерапії фіксованої комбінації мельдонію з  $\gamma$ -ББ істотно пришвидшує в них процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, сприяючи зменшенню периферичного опору, збалансуванню судинного тонуусу, стабілізації системного та регіонарного кровообігу, що виявляється швидшою позитивною динамікою середніх значень показників «навантаження тиском» під час ДМАТ, істотним покращенням клінічного перебігу НС і скороченням термінів госпіталізації.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, мельдоніум,  $\gamma$ -бутиробетаїн, добове моніторування артеріального тиску.

Одним із найактуальніших завдань сучасної кардіології залишається проблема поліпшення ефективності лікування пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) через їх значну поширеність і несприятливу прогностичну значущість. Особливу увагу фахівці приділяють оптимізації ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), зокрема з нестабільною стенокардією (НС), з метою запобігання розвитку важких кардіоваскулярних ускладнень, включно з високим ризиком смерті.

Точних вітчизняних статистичних даних щодо поширеності НС немає. Однак, за даними американського Національного статистичного комітету, у США щорічно госпіталізують понад 1 млн хворих на НС. У європейських країнах (Франція, Німеччина, Італія, Іспанія) таких пацієнтів налічується близько 750 тисяч осіб. Інфаркт міокарда (ІМ) і раптова смерть за НС розвиваються приблизно в 10–15 % випадків, що майже втричі частіше, ніж за стабільної стенокардії. Госпітальна летальність сягає 3–4 %, трансформація в ІМ на госпітальному етапі – 6–8 %. Нефатальний ІМ виникає в 12–14 % хворих, а смертність упродовж року реєструють у 9–12 % хворих. Через 5 років у хворих із нестабільним перебігом ІХС маніфестує в ІМ 22–39 % випадків, у тому числі у фатальний – у 58 % із них [2].

У дестабілізації ІХС і розвитку НС бере участь багато механізмів, серед яких ключову патогенетичну роль відіграє дисфункція ендотелію. Її наслідком є зниження продукції вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних і протизапальних чинників (насамперед оксиду азоту (NO), простациклінів, тканинного активатора плазміногену, ендотелій-гіперполяризуючого фактору тощо) – з одного боку, підвищення синтезу вазоспастичних, прозапальних і протромботичних чинників (ендотеліну (ET-1), супероксид-аніону, тромбоксану A2, інгібітора тканинного активатора плазміногену) – з іншого, що сприяє втраті ендотелієм своїх захисних властивостей, активізації атеросклеротичних і запальних процесів, розвитку стійкого вазоспазму, дестабілізації атеросклеротичних бляшок та їх розриву, тромбоутворенню з наступним ураженням тканин міокарда [2].

У процесі клінічного спостереження та лікування пацієнтів із НС у госпітальних умовах важливою є оцінка ризику важких ускладнень і вибір відповідної терапії з метою його максимального зниження. Згідно з даними дослідження PURSUIT [19], отриманими в результаті проведення регресійного багатофакторного аналізу, створено модель ризиків, в яку разом із віком, маркерами некрозу міокарда, депресією сегменту ST тощо включено такі гемодинамічні показники, як частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень «офісного» артеріального тиску (АТ). Параметри добового моніторування АТ (ДМАТ) мають сильніший зв'язок із частотою розвитку ускладнень і фатальних подій, ніж «офісний» брахіальний АТ. Сильним предиктором коронарних подій та інсуль-

ту є варіабельність систолічного АТ. Результати ДМАТ дозволяють також більш адекватно оцінювати ефективність призначеної фармакотерапії [23, 13, 14], у тому числі за НС, спрямованої на максимально можливе зниження ймовірності розвитку фатальних і нефатальних ускладнень шляхом використання низки терапевтичних заходів, що покращують стан системного та коронарного кровообігу. Доведено, що в пацієнтів із м'якою артеріальною гіпертензією (АГ) і високою варіабельністю АТ (ВАТ) частота розвитку ІМ та інсульту достовірно вища, ніж у хворих зі стабільно вищим середнім рівнем АТ, але меншою його варіабельністю [31, 20, 30]. У доступній фаховій літературі трапляються поодинокі публікації, присвячені вивченню динаміки основних показників ДМАТ у пацієнтів із НС залежно від її перебігу, наявності супутніх коморбідних станів і призначеної фармакотерапії.

Під час лікування хворих із ГКС традиційно переважає гемодинамічна стратегія терапії, покликана якнайшвидше відновити порушене кровопостачання міокарда. Однак разом із вазоспастичними та прокоагуляційними процесами в коронарних артеріях на рівні кардіоміоцитів (КМЦ) виникають патологічні (часто незворотні) метаболічні зміни, кінцевим результатом яких є пошкодження та руйнування клітин міокарда [2]. Метаболічні розлади в КМЦ можуть поглиблюватися і після відновлення кровопостачання в ішемізованих ділянках міокарда внаслідок так званого «синдрому реперфузії». Нездатність клітин швидко використовувати інтенсивний потік кисню, утилізувати його в умовах спровокованого ішемією метаболічного дисбалансу в КМЦ призводить до інтенсивного накопичення активних прооксидантних сполук і вільних радикалів, активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), деструкції мембран і руйнування клітин. Тому комплекс терапії гострих ішемічних уражень міокарда повинен поєднувати дві терапевтичні стратегії: гемодинамічну та метаболічну. Остання покликана покращити енергетичне забезпечення клітин міокарда шляхом корекції та збалансування процесів утворення, використання та передавання енергії [1, 5], і може бути використана з метою посилення антиангінальної терапії за ГКС [2].

Одним із найбільш відомих метаболічних лікувальних засобів (ЛЗ) є мельдоній [1, 6], ефективність і безпеку якого було вивчено у хворих із різними клінічними формами ІХС: стабільною стенокардією (MILSS I) [21], інфарктом міокарда [10], після аортокоронарного шунтування [4] тощо. Фармакологічна дія мельдонію пов'язана з блокадою ферменту  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилази, який регулює синтез карнітину з ендогенного  $\gamma$ -бутиробетаїну ( $\gamma$ -ББ). У результаті в мітохондріях зменшується концентрація недоокислених жирних кислот, посилюється гліколіз і ефективніше використовується кисень, накопичується ендогенний  $\gamma$ -ББ. Подібно до ацетилхоліну, він впливає на відповідні рецептори в ендотелії, підвищує біосинтез NO та викликає вазодилатацію. Певним недоліком дії мельдонію є недостатня швидкість процесу накопичення ендогенного  $\gamma$ -ББ. У осіб із виразним атеросклеротичним процесом і тривалим анамнезом ІХС запаси ендогенного  $\gamma$ -ББ суттєво виснажені [5, 15].

Нині арсенал ЛЗ метаболічної дії поповнився цитопротекторним препаратом Капікор, що є фіксованою комбінацією мельдонію та  $\gamma$ -ББ. Додавання  $\gamma$ -ББ одночасно з пригніченням його перетворення в карнітин призводить до інтенсифікації процесу синтезу NO в ендотелії та прискореного розвитку низки NO-залежних ефектів: антиоксидантного, антиагрегантного, антикоагулянтного, вазодилатуючого тощо. Завдяки синергічності дії мельдонію та  $\gamma$ -ББ їх фіксована комбінація дозволяє швидко збалансувати процеси доставки та

використання кисню в тканинах міокарду, мозку та інших органів-мішеней, досягати швидкого та стійкого антиішемічного ефекту [5, 15] і виявляти виражені ангіопротективні властивості. Передбачається, що прямий і опосередкований вплив цього препарату на стан і функцію артерій (особливо дрібних) може сприяти позитивним змінам основних гемодинамічних параметрів ДМАТ і суттєво покращувати клінічний перебіг НС.

## **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Мета роботи – вивчити ефективність і переносимість метаболічної фармакотерапії в комплексі стандартного лікування пацієнтів із нестабільною (прогресуючою) стенокардією на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників ДМАТ, циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У дослідження включено 65 пацієнтів із нестабільною (прогресуючою) стенокардією у віці 43–76 років (середній вік –  $59,6 \pm 1,2$  років): 43 (66,2 %) чоловіки та 22 (33,8 %) жінки, яких було рандомізовано для консервативного лікування. Супутню АГ мали 70,8 % хворих, ІМ у анамнезі – 36,9 %, надмірну вагу тіла або ожиріння – 63,1 %, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – 12,3 %. У дослідження не включали пацієнтів із важкою та злоякісною АГ, важкою серцевою недостатністю (III–IV функціональний клас за NYHA), вадами серця, декомпенсованим ЦД, тяжкими захворюваннями печінки та органів кровотворення. На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та через два тижні всім пацієнтам проводили ДМАТ і визначали рівні циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

Добове моніторування АТ здійснювали за допомогою осцилометричного апарату ВАТ 41-1 (Україна) з плечовою манжеткою. Моніторування АТ тривало протягом 24 годин. Інтервал між вимірами АТ у денний час (06:00–21:59) складав 15 хвилин, а в нічний (22:00–05:59) – 30 хвилин. Аналізували такі показники ДМАТ: середньодобовий, середньоденний, середньонічний систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ); максимальні та мінімальні значення АТ за вказані проміжки часу; середньодобовий пульсовий АТ; ступінь нічного зниження АТ за добовим індексом (ДІ); індекс часу (ІЧ); варіабельність АТ (окремо для нічного та денного періодів). Добовий індекс у межах 10–20 % розцінювали як нормальний тип нічної зміни АТ (добовий профіль АТ типу «dipper»), менше 10 % – як недостатнє зниження АТ (типу «non-dipper»), більше 20 % – надмірне зниження нічного АТ (типу «over-dipper»), менше 0 – підвищення нічного АТ (типу «night-peaker») [3, 7, 12]. З урахуванням дискомфорту [23] для пацієнтів, пов'язаного з роботою апарату для ДМАТ (повторюване інтенсивне стискання манжеткою плеча, шум і т. п.) перше дослідження добового профілю АТ здійснювали після проведення всіх необхідних діагностично-лікувальних заходів (згідно з протоколами надання допомоги за ГКС), знеболення та відносної стабілізації самопочуття хворого.

Стан функції ендотелію досліджували шляхом визначення рівнів у плазмі крові ET-1 і ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Уміст у крові ET-1 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора Immunochem-2100 з використанням реактивів фірми Cloud-Clone Corp. (США), eNOS – з використанням реагентів компанії Wuhan Eiaab Science Co., Ltd (Китай). Активність ПОЛ встановлювали за рівнями малонового діальдегіду (МДА), що визначали за методом Гаврилова В. В. і Коробейнікової Е. Н.,



і церулоплазміну (ЦП) – за методом Ревіна Н. у модифікації Бестужева С. В. і Колб В. Г.

Усі хворі отримували стандартну фармакотерапію НС, яка містила антикоагулянти, антиагреганти, інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статини, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів тощо. Залежно від призначеної додатково метаболічної терапії методом випадкової вибірки було сформовано дві групи хворих. Першу групу ( $n = 33$ ) складали пацієнти яким до стандартної терапії додавали фіксовану комбінацію  $\gamma$ -ББ дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули двічі на добу; другу групу ( $n = 32$ ) – пацієнти, які на тлі стандартного лікування отримували мельдонію дигідрат (Мілдронат, «Гріндекс», Латвія) по 500 мг двічі на добу.

Ефективність і безпеку терапії оцінювали як відсоток змін ( $\Delta$  (%)) середніх рівнів перелічених вище показників між їх вихідними величинами та рівнями, визначеними через 2 тижні лікування. Переносимість запропонованої терапії визначали за частотою виникнення та характером побічних ефектів протягом усього періоду спостереження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA (версія 6.0). Достовірність відмінностей між групами за кількісними ознаками оцінювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента (у разі нормального розподілу) та критерію Вілкоксона – Манна – Уїтні (у разі розподілів, відмінних від нормального). Відмінності вважалися достовірними за рівня значимості  $> 95\%$  ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На початку дослідження у двох групах обстежених хворих спостерігали підвищення окремих показників ДМАТ, які відображають пресорне навантаження на артеріальну стінку. Середньодобові та середньоденні рівні САТ/ДАТ у двох групах хворих не перевищували допустимих значень (таблиця 1), бо на момент проведення першого ДМАТ пацієнти вже отримували необхідну фармакотерапію НС, що містила гіпотензивні, знеболювальні, заспокійливі ЛЗ тощо. Середній пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) коливався в межах вищих за оптимальні значення:  $48,08 \pm 2,06$  мм рт. ст. (уночі) –  $50,07 \pm 1,78$  мм рт. ст. (вдень) у хворих I групи, відповідно  $46,24 \pm 3,11$  мм рт. ст. –  $48,11 \pm 1,74$  мм рт. ст. – у пацієнтів II групи. На сьогодні нормативів для ПАТ остаточно не встановлено, однак доведено, що чим вище цей показник, тим гірше прогноз у хворого [11]. Деякі автори вважають оптимальним рівень офісного ПАТ  $< 50$  мм рт. ст., середньодобового ПАТ  $< 45$  мм рт. ст. [3].

На початку дослідження у хворих обох груп реєструвались вищі за цільові значення ( $< 120/70$  мм рт. ст.) середні рівні нічного САТ і особливо – нічного ДАТ (відповідно  $121,38 \pm 2,98 / 73,31 \pm 2,78$  (I група) і  $122,42 \pm 2,99 / 76,17 \pm 3,87$  мм рт. ст. (II група) ( $p > 0,05$ )), що свідчило про підвищення загального периферичного судинного опору, переважно в нічний час. Останнє підтверджується також і переважанням показника індексу часу (ІЧ) для ДАТ перед аналогічним показником для САТ (таблиця 2). Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями перевищення ІЧ понад 25% у лікованих хворих на АГ є показником поганого контролю АТ [3, 7, 12], що у випадку розвитку НС пояснюється симпатичною гіперактивністю на тлі вираженої системної ендотеліальної дисфункції та збільшення периферичного судинного опору. Підвищений рівень ДАТ та ІЧ САТ/ДАТ, особливо в нічний час, визнано одним із факторів ризику розвитку повторних епізодів НС або нефатального ІМ [9].

Таблиця 1

Динаміка середніх рівнів САТ, ДАТ, ПАТ і ЧСС у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та через 2 тижні спостереження

Показники	I група (n = 33)			II група (n = 32)		
	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)
<b>Середньодобові показники</b>						
САТ, мм рт. ст.	124,49 ± 2,15	115,48 ± 1,79*	-7,1	125,69 ± 2,31	117,66 ± 3,28*	-6,3
ДАТ, мм рт. ст.	74,50 ± 1,58	69,19 ± 1,45*	-7,2	77,58 ± 2,13	70,47 ± 1,89*	-9,2
ПАТ, мм рт. ст.	49,99 ± 1,69	46,28 ± 1,70*	-7,4	48,11 ± 1,74	47,19 ± 2,55	-1,9
ЧСС, уд./хв.	73,91 ± 1,85	72,94 ± 2,03	-1,31	71,96 ± 2,41	70,08 ± 2,27	-2,61
<b>Середньоденні показники</b>						
САТ, мм рт. ст.	126,27 ± 2,28	118,34 ± 1,86*	-6,3	126,17 ± 2,57	118,13 ± 3,39*	-6,4
ДАТ, мм рт. ст.	76,19 ± 1,69	70,88 ± 1,66*	-6,9	78,58 ± 2,19	71,33 ± 1,96*	-9,2
ПАТ, мм рт. ст.	50,07 ± 1,78	47,45 ± 1,65	-5,2	47,58 ± 1,60	46,80 ± 2,56	-1,6
ЧСС, уд./хв.	75,89 ± 2,21	75,22 ± 2,18	-0,88	73,83 ± 2,51	72,47 ± 2,65	-1,84
<b>Середньонічні показники</b>						
САТ, мм рт. ст.	121,38 ± 2,98	110,59 ± 2,16*	-8,9	122,42 ± 2,99	115,03 ± 3,51*	-6,1
ДАТ, мм рт. ст.	73,31 ± 2,78	65,76 ± 2,01*	-10,3	76,17 ± 3,87	69,01 ± 2,44*	-9,4
ПАТ, мм рт. ст.	48,08 ± 2,06	44,82 ± 2,49*	-6,8	46,24 ± 3,11	46,03 ± 3,08	-0,5
ЧСС, уд./хв.	64,99 ± 1,80	64,67 ± 2,46	-0,49	63,85 ± 1,92	62,39 ± 2,36	-2,29

Примітка. \*p &lt; 0,05, достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників «навантаження тиском» у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та через 2 тижні спостереження

Показники	I група (n = 33)			II група (n = 32)		
	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)
<b>Середньодобові показники</b>						
ІЧ САТ, %	27,97 ± 3,60	19,86 ± 4,75*	-28,9	30,63 ± 5,84	27,21 ± 4,35	-11,2
ІЧ ДАТ, %	28,31 ± 5,99	16,32 ± 5,67**	-42,4	33,01 ± 5,38	27,06 ± 6,47*	-18,0
Вар. САТ, мм рт. ст.	20,02 ± 6,69	14,61 ± 7,53*	-27,0	19,16 ± 4,79	16,53 ± 5,75	-13,7
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	14,82 ± 5,72	12,17 ± 6,50	-17,9	15,72 ± 6,18	14,50 ± 4,58	-7,8
ВН САТ, мм рт. ст.	64,84 ± 7,41	46,91 ± 5,84*	-27,7	57,22 ± 6,56	57,15 ± 6,12	-0,1
ВН ДАТ, мм рт. ст.	38,84 ± 8,13	33,91 ± 7,46*	-12,7	37,98 ± 6,63	35,52 ± 4,29	-6,5
ДІ САТ, %	3,88 ± 1,96	6,56 ± 2,14*	40,8	2,98 ± 2,29	2,94 ± 1,66	-1,3
ДІ ДАТ, %	3,78 ± 2,76	7,24 ± 2,98*	47,8	3,07 ± 2,59	3,25 ± 2,27	5,5
<b>Середньоденні показники</b>						
ІЧ САТ, %	26,05 ± 5,32	18,33 ± 6,91*	-29,6	28,85 ± 4,56	25,33 ± 5,83	-12,2
ІЧ ДАТ, %	20,59 ± 3,99	8,43 ± 2,08**	-59,1	23,05 ± 5,09	16,43 ± 6,44*	-28,7
Вар. САТ, мм рт. ст.	21,94 ± 6,82	16,81 ± 5,39*	-23,4	20,39 ± 6,73	18,60 ± 5,59	-8,9
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	16,25 ± 5,74	12,63 ± 4,08*	22,3	17,62 ± 5,26	15,39 ± 3,18	-12,7
<b>Середньонічні показники</b>						
ІЧ САТ, %	32,36 ± 5,81	23,64 ± 4,63*	-26,9	34,01 ± 6,82	29,93 ± 5,61	-11,9
ІЧ ДАТ, %	39,86 ± 6,45	21,84 ± 6,07*	-45,2	43,95 ± 7,64	37,13 ± 9,22	-15,5
Вар. САТ, мм рт. ст.	18,45 ± 3,23	13,72 ± 3,10*	-25,6	17,73 ± 2,76	15,51 ± 3,42	-12,5
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	13,19 ± 4,65	11,55 ± 3,51	-12,4	13,16 ± 3,39	12,98 ± 3,89	-1,4

Примітка. \*p &lt; 0,05; \*\*p &lt; 0,01, достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування; Вар. – варіабельність; ВН – величина ранкового наростання.

Відомо, що в осіб із недостатнім (< 10 %) зниженням САТ/ДАТ у нічні години (або нічною гіпертензією) істотно зростає ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема смертності від гострих форм ІХС. Профіль «non-dipper» незалежно пов'язаний із серйозними ураженнями органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка, вираженою альбумінурією, перенесеним інсультом, ІМ, ЦД тощо) [25], у хворих на ІХС – з важкістю нападів стенокардії [9], виразністю стенозів коронарних артерій [29], ендотеліальною дисфункцією та гіперкоагуляцією [27]. На початку дослідження в 78,8 % пацієнтів із НС I групи та в 75,0 % II групи реєстрували недостатнє зниження САТ і/або ДАТ під час сну (< 10 %).

Вищі за припустимі значення середні рівні варіабельності АТ, визначені у хворих двох груп на початку дослідження, слугують додатковим підтвердженням нестабільності показників кардіогемодинаміки за НС, пов'язаних із порушенням скоротливої здатності міокарда внаслідок гострого погіршення коронарного кровообігу та підвищенням периферичного судинного опору. Варіабельність АТ асоціюється з парасимпатично-симпатичним дисбалансом, порушенням продукції NO, підвищенням агрегації тромбоцитів і, відповідно, зростанням ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень [22, 26, 32, 18]. У пацієнтів I і II груп варіабельність САТ/ДАТ на початку дослідження істотно перевищувала припустимі значення: коливання САТ у денний і нічний час < 15 мм рт. ст., для ДАТ < 14 мм рт. ст. у денний і < 12 мм рт. ст. у нічний час.

Величина ранкового підйому АТ, або ВН АТ, у період від 4 до 10 години ранку, коли спостерігається різке його зростання від мінімальних нічних до максимальних денних рівнів, для САТ не повинна перевищувати 56,5 мм рт. ст., для ДАТ – 36 мм рт. ст. За результатами низки досліджень, надмірне зростання АТ зранку пов'язано з істотним збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень [28], особливо в осіб із ГКС. В обох групах пацієнтів із НС спостерігали вищі за припустимі значення ВН АТ, що є наслідком надмірної симпатoadреналової активності та системної дизрегуляції АТ, характерних для розвитку ГКС.

Таким чином, встановлені на початку дослідження результати ДМАТ демонструють виражений дисбаланс механізмів серцево-судинної регуляції в період маніфестації НС у хворих обох груп. Підвищення варіабельності та швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» (ІЧ у нічний час, що реєструються навіть на тлі стандартної невідкладної фармакотерапії) свідчать про високий ступінь активності симпатичної нервової системи, стійке зростання периферичного судинного опору та дезадаптацію механізмів регуляції АТ за НС. Головним патогенетичним підґрунтям виявлених порушень добового профілю АТ є виражена системна ендотеліальна дисфункція.

Доведено, що дисфункція ендотелію може бути самостійним чинником розвитку системних і регіонарних розладів кровообігу, які супроводжуються процесами ангіоспазму та тромбоутворення, що є в основі розвитку ГКС, зокрема НС. З іншого боку, ішемія, спровокована порушеннями кровообігу, сприяє поглибленню дисфункції ендотелію, дизрегуляції тонуусу артерій і збільшенню периферичного опору. Нами проведено оцінку стану ендотеліальної дисфункції в обстежених пацієнтів шляхом визначення активності її основних циркулюючих маркерів: ET-1 і eNOS. Зокрема, підвищений рівень ET-1 на початку спостереження було виявлено в усіх учасників дослідження, а його середнє значення в обох групах майже вдвічі перевищувало найвищу межу референтного рівня для цього показника (4,40–7,87 пг/мл) і становило  $15,93 \pm 0,89$  пг/мл у I групі та  $14,25 \pm 1,28$  пг/мл – у II групі ( $p > 0,05$ ) (таблиця 3). Відомо, що ET-1 вико-

нує роль головного вазоконстрикторного пептиду, активність якого в 10 разів перевищує таку для ангіотензину II. В умовах ішемії, коли його концентрація різко зростає та суттєво перевищує фізіологічний рівень, він стимулює стійку вазоконстрикцію та сприяє збільшенню периферичного опору [16]. На відміну від ET-1, активність експресії eNOS виявилася низькою в осіб обох груп і відповідала найнижчим припустимим значенням (180,0–350,0 пг/мл):  $189,12 \pm 11,69$  пг/мл (I група) і  $201,53 \pm 12,26$  пг/мл (II група),  $p > 0,05$ . Найважливішою причиною зниження активності eNOS та інших проявів ендотеліальної дисфункції є оксидативний стрес, виразність якого істотно зростає за ГКС. Пошкодження ендотелію вільними радикалами, дисліпідемія, гемодинамічні фактори (стрес зсуву та розтягнення), гіперглікемія, екзогенні й ендогенні інтоксикації, вікові зміни тощо посилюють активне утворення вільних радикалів і процеси ПОЛ, які перешкоджають експресії eNOS на відповідних рецепторах, інактивують NO та знижують сприйнятливості тканин до нього [1, 17]. У хворих із НС обох груп на початку дослідження рівні МДА і ЦП – основних показників ПОЛ – виявилися підвищеними та становили відповідно: МДА –  $0,60 \pm 0,01$  нмоль/мг (I група) і  $0,61 \pm 0,018$  нмоль/мг (II група),  $p > 0,05$ ; ЦП –  $410,57 \pm 12,88$  мг/л (I група) і  $391,55 \pm 12,58$  мг/л (II група),  $p > 0,05$ . Таким чином, отримані результати свідчать про високу активність вільнорадикальних процесів і виразність ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із НС у період її маніфестації, наслідком якої є виявлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції АТ.

**Таблиця 3**  
**Динаміка середніх рівнів циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та показників ПОЛ у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та через 2 тижні спостереження**

Показники	Референтні значення	I група (n = 33)		
		1 доба	14 доба	Δ (%)
ET-1, пг/мл	4,40–7,87	$15,93 \pm 0,89$	$12,34 \pm 0,70^*$	22,54
eNOS, пг/мл	180–350	$189,12 \pm 11,69$	$233,82 \pm 14,05^*$	19,12
МДА, нмоль/мг	0,21–0,45	$0,60 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,01^*$	-11,67
ЦП, мг/л	300,0–380,0	$410,57 \pm 12,88$	$384,98 \pm 10,03^*$	-6,23
Показники	Референтні значення	II група (n = 32)		
		1 доба	14 доба	Δ (%)
ET-1, пг/мл	4,40–7,87	$14,25 \pm 1,28$	$12,68 \pm 0,77$	11,02
eNOS, пг/мл	180–350	$201,53 \pm 12,26$	$210,96 \pm 9,23$	4,47
МДА, нмоль/мг	0,21–0,45	$0,61 \pm 0,018$	$0,56 \pm 0,01^*$	-8,2
ЦП, мг/л	300,0–380,0	$391,55 \pm 12,58$	$388,66 \pm 15,37$	-0,74

Примітка. \* $p < 0,05$ , достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування.

Нами проаналізовано двотижневу динаміку змін показників ДМАТ разом зі змінами рівнів циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції (ET-1 і eNOS) і показників ПОЛ у хворих на НС, яким у комплексі зі стандартною фармакотерапією призначали або фіксовану комбінацію γ-бутиробетаїну дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор) (I група), або мельдонію дигідрат (Мілдронат) (II група).

Порівняно з хворими II групи, у пацієнтів I групи через 2 тижні лікування констатовано більш інтенсивне зменшення активності вільнорадикального



окислення та відповідно – ефективніше відновлення функції ендотелію, що виявлялося більш виразною достовірною позитивною динамікою середніх рівнів показників ПОЛ і циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції. Рівні МДА та ЦП у пацієнтів I групи знизилися достовірно та більш інтенсивно, ніж у II групі. Зменшення активності оксидативного стресу супроводжувалося відповідним зниженням виразності ендотеліальної дисфункції в обох групах. При цьому концентрація у крові ET-1 у I групі достовірно знизилася на 22,54 % ( $p < 0,05$ ), а експресія eNOS зросла на 19,12 % ( $p < 0,05$ ). Водночас у II групі динаміка зазначених показників характеризувалася лише певною позитивною тенденцією, не досягаючи при цьому рівня достовірності: вміст ET-1 знизився на 11,02 % ( $p > 0,05$ ), рівень eNOS збільшився на 4,47 % ( $p > 0,05$ ). Таким чином, лікування фіксованою комбінацією мельдонію з  $\gamma$ -ББ, порівняно з мельдонієм, пришвидшує та інтенсифікує процеси відновлення функції ендотелію, сприяючи зменшенню периферичного опору та збалансуванню судинного тону, про що свідчать зміни показників ДМАТ у динаміці спостереження.

Аналіз динаміки показників ДМАТ на тлі двотижневого лікування засвідчив помірне зниження середніх значень добового, денного та нічного рівнів САТ і ДАТ приблизно на 6–10 % у пацієнтів обох груп (див. таблицю 1), при чому без досягнення достовірної різниці між ними. На відміну від хворих II групи, у яких не зареєстровано суттєвих змін ПАТ ( $\Delta = 0,5$ – $1,9$  %), у пацієнтів I групи спостерігали достовірне зниження добового рівня ПАТ на 7,4 % (до  $46,28 \pm 1,70$  мм рт. ст.), переважно за рахунок нічного компонента. Наприкінці дослідження у хворих I групи середній рівень нічного ПАТ виявився нижчим за 45 мм рт. ст. ( $44,82 \pm 2,49$  мм рт. ст.), що може свідчити про ефективніше лікування та покращення прогнозу. Зниження ПАТ пов'язують переважно із застосуванням агресивнішої ангіопротективної терапії [11, 24], яку в нашому дослідженні отримували саме пацієнти I групи.

У цій же групі хворих констатовано також і суттєвішу позитивну динаміку інших показників ДМАТ, насамперед маркерів «навантаження тиском». Зокрема, добові рівні ІЧ САТ і ДАТ у хворих I групи достовірно знизилися, відповідно на 28,9 % ( $p < 0,05$ ) і 42,4 % ( $p < 0,05$ ) – удвічі інтенсивніше, ніж аналогічні показники в II групі, де ІЧ САТ зменшився на 11,2 % ( $p > 0,05$ ), а ІЧ ДАТ – на 18,0 % ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни зареєстровано нами під час аналізу двотижневої динаміки денного та нічного ІЧ САТ і ДАТ (див. таблицю 2). Величина ранкового підйому АТ, яка на старті дослідження перевищувала припустимі значення в обох групах хворих із НС (ВН САТ  $> 56,5$  мм рт. ст. і ВН ДАТ  $> 36$  мм рт. ст.), наприкінці періоду спостереження достовірно зменшилася лише в I групі: ВН САТ – на 27,7 %, ВН ДАТ – на 12,7 %. У II групі ВН САТ практично не змінилася ( $\Delta = -0,1$  %), а ВН ДАТ знизилася лише на 6,5 %. Зниження істотно підвищених на початку дослідження показників добової, денної та нічної варіабельності САТ і ДАТ упродовж двотижневого лікування зареєстровано в обох групах хворих. Проте в пацієнтів I групи спостерігалася майже вдвічі більш інтенсивне та переважно достовірне зменшення середніх значень цих показників порівняно з хворими II групи. Зокрема, добова варіабельність САТ і ДАТ у I групі знизилася, відповідно на 27,0 і 17,9 % ( $p > 0,05$ ), у II групі – на 13,7 і 7,8 % ( $p > 0,05$ ); денна варіабельність САТ і ДАТ – на 23,4 і 22,3 % ( $p < 0,05$ ) у I групі та на 8,7 і 12,7 % ( $p > 0,05$ ) – у II групі; нічна відповідно на 25,6 і 12,4 % ( $p > 0,05$ ) у I групі та на 12,4 і 1,4% ( $p > 0,05$ ) – у II групі. Наприкінці дослідження лише у хворих I групи середні рівні денної та нічної варіабельності ДАТ ( $12,63 \pm 4,08$  і  $11,55 \pm 3,51$  %) і нічної варіабельності САТ ( $13,72 \pm 3,10$  %) не перевищували

припустимих значень: для ДАТ > 14 мм рт. ст. у денний час і > 12 мм рт. ст. – у нічний час, для САТ у денний і нічний час > 15 мм рт. ст.

Важливим позитивним результатом лікування пацієнтів I групи стало також достовірне зростання добового індексу – ступеня зниження САТ і ДАТ вночі порівняно з їх денними рівнями. Зокрема, ДІ САТ і ДІ ДАТ хоча й не досягли цільового значення (> 10 %), але зросли більше ніж на 40 % і досягли відповідно  $6,56 \pm 2,14$  % ( $p < 0,05$ ) і  $7,24 \pm 2,98$  % ( $p < 0,05$ ). У хворих II групи істотних змін цих показників упродовж двох тижнів спостереження не відбулося (див. таблицю 2). Нами не виявлено суттєвої різниці в динаміці середніх рівнів ЧСС у хворих обох груп і між групами (див. таблицю 1).

Отже, якщо не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – САТ, ДАТ і ЧСС [6, 8] – прийом фіксованої комбінації мельдонію з  $\gamma$ -ББ (I група) приводив до більш суттєвої, порівняно з монотерапією мельдонієм (II група), оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельність САТ, варіабельність ДАТ, ДІ), які характеризують переважно стан регуляції кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла: зміни периферичного судинного опору, функціональну здатність ендотелію, баланс вазоконстрикторів і вазодилаторів, рівновагу парасимпатично-симпатичних реакцій тощо. Більш виражені позитивні зміни окремих параметрів ДМАТ є наслідком здатності препарату Капikor швидко знижувати периферичний опір судин і збалансовувати судинорухові механізми регуляції АТ за рахунок активації eNOS і посилення синтезу NO  $\gamma$ -бутиробетаїном, який входить до складу цього ЛЗ, з негайною реалізацією позитивних NO-залежних ефектів: зниження активності вільнорадикального окислення, сприяння процесам вазорелаксації, стабілізації системного та регіонарного (коронарного) кровообігу, покращення тканинної (насамперед міокардіальної) перфузії тощо [15].

Поєднання сприятливих ефектів ендотеліопротектора  $\gamma$ -ББ із перевагами дії цитопротектора мельдонію дозволяє не тільки суттєво збільшувати толерантність до фізичного навантаження та поліпшувати якість життя хворих зі стабільними формами ІХС [6], а і позитивно впливати на перебіг НС, пришвидшуючи стабілізацію стану пацієнтів із гострим порушенням коронарного кровообігу. Нами встановлено, що вже на 2–3 добу госпіталізації в пацієнтів I групи в 2,5 рази рідше виникали рецидиви ангінозних нападів (2 (6,06 %) випадки (I група) проти 5 (15,63 %) (II група),  $p < 0,05$ ). При цьому зменшувалася необхідність використовувати додаткове знеболення, у тому числі наркотичні анальгетики. Знижувався ризик виникнення порушень ритму серця. Відомо, що переключення нормального метаболізму на анаеробний в умовах ішемії міокарда супроводжується накопиченням надлишку вільних жирних кислот, сприяє дестабілізації біоелектричної активності КМЦ і збільшує ризик розвитку порушень серцевого ритму. У деяких дослідженнях продемонстровано антиаритмічну ефективність мельдонію внаслідок його стабілізуючого впливу на підвищену збудливість міокарда, у тому числі викликану дисбалансом симпато-парасимпатичних впливів на серце [1]. Додавання  $\gamma$ -ББ дозволяє істотно покращити вищеописані мембраностабілізуючі ефекти мельдонію. На відміну від пацієнтів II групи, у хворих I групи впродовж усього терміну лікування не було зареєстровано жодного епізоду надшлуночкової тахікардії (0 (I група) проти 2 (6,25 %) випадків (II група),  $p < 0,05$ ). Приблизно на 38,5 % була нижчою і частота реєстрації шлуночкової екстрасистоїї (7 (21,2 %) (I група) проти 11 (34,38 %) (II група),  $p < 0,05$ ). При цьому стабілізація стану пацієнтів із НС і переведення у стабільну форму ІХС у

хворих I групи відбувалися швидше, ніж у II групі ( $8,48 \pm 0,14$  день (I група) проти  $10,28 \pm 0,17$  день (II група),  $p < 0,05$ ), відповідно майже на 2 дні зменшувався і термін госпіталізації хворих.

Лікування Капікором хворі з НС переносять задовільно. У жодного з обстежених не зареєстровано побічних ефектів, які б потребували відміни цих препаратів.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із НС у період її маніфестації виявляють виражену системну ендотеліальну дисфункцію та високу активність процесів вільнорадикального окислення (зниження активності eNOS і підвищений рівень ET-1, МДА та ЦП), наслідком чого є встановлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції АТ (підвищення варіабельності АТ, швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» – ІЧ у нічний час).

2. Двотижневе лікування пацієнтів із НС фіксованою комбінацією мельдонію з  $\gamma$ -ББ, порівняно з монотерапією мельдонієм, істотно пришвидшує процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, про що свідчить більш інтенсивна (приблизно в 2–4 рази) позитивна динаміка середніх рівнів ET-1, eNOS, МДА та ЦП.

3. Якщо не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – САТ, ДАТ і ЧСС – прийом фіксованої комбінації мельдонію з  $\gamma$ -ББ призводив до більш суттєвої, порівняно з монотерапією мельдонієм, оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельності САТ, варіабельності ДАТ, ДІ тощо) внаслідок його здатності швидко знижувати периферичний опір судин і збалансовувати судинорухові механізми регуляції АТ шляхом активації eNOS, посилення синтезу NO та негайної реалізації його позитивних NO-залежних ефектів.

4. Порівняно з мельдонієм, застосування фіксованої комбінації мельдонію з  $\gamma$ -ББ дозволяє досягати швидкого клінічного антиішемічного ефекту, про що свідчить у 2,5 рази менша частота рецидивів ангінозних нападів, зниження ризику виникнення порушень ритму серця та скорочення термінів госпіталізації з приводу НС майже на 2 дні.

**Solomenchuk T. M.**, Doctor of Medical Science, Professor

**Slaba N. A.**, Candidate of Medical Science, Assistant Professor

**Chnggrjan G. V.**, Candidate of Medical Science, Teaching Assistant

**Protsko V. V.**, post-graduate student

**Bedzay A. O.**, post-graduate student

Department of Family Medicine Faculty of Postgraduated Education,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## **The optimization of treatment unstable angina: possibilities of metabolic therapy**

### **SUMMARY**

**Objective.** To study the efficacy and tolerability of metabolic pharmacotherapy in combination of standard treatment in patients with unstable angina (UA) by analyzing the dynamics of its clinical course, indicators

of daily monitoring of blood pressure (DMBP), circulating markers of endothelial dysfunction and lipid peroxidation (LPO).

**Materials and methods.** The study included 65 patients with UA aged 43–76 years (mean age  $59.6 \pm 1.2$ ): 43 (66.2 %) men and 22 (33.8 %) women who were randomized to conservative treatment. At baseline (first day of hospitalization) and after two weeks for all patients was carried DMBP, determined the level in the blood plasma endothelin (ET-1) and endothelial NO-synthase (eNOS), malonic dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP). The I group patients ( $n = 33$ ) on a background of standard pharmacotherapy with UA received a fixed combination of  $\gamma$ -butyrobetayine ( $\gamma$ -BB) dihydrate (60 mg) and meldoniyu dihydrate (180 mg) (Kapikor, “Olaynfarm”, Latvia) 2 capsules 2 times a day, the II group patients ( $n = 32$ ) – meldonium dihydrate (Mildronat, “Hrindeks”, Latvia) 500 mg twice a day.

**Results.** In patients with UA during its manifestation period finding pronounced systemic endothelial dysfunction and high activity processes of free radical oxidation (reduced activity eNOS and increased levels of ET-1, MDA and CP), consequence of that its the signs with DMBP of increased reactivity of blood vessels and systemic disadaptation regulatory mechanisms BP (BP variability increase, increase the value a morning rise (MR) BP, insufficient the night BP lowering and almost twice as high level indicator “pressure load” – time index (TI) at night). The patients with UA two weeks treatment fixed combination of meldonium and  $\gamma$ -BB (I group), respectively with monotherapy of meldonium (II group), significantly accelerates the recovery processes of endothelial function and decrease of LPO, as evidenced by more intense (about 2–4 times) positive dynamics of mean levels of ET-1 (22.54 % in the I group ( $15.93 \pm 0.89 - 12.34 \pm 0.70$  pg/ml,  $p < 0.05$ ) compared with 11.02 % in the II group ( $14.25 \pm 1.28 - 12.68 \pm 0.77$  pg/ml,  $p > 0.05$ )); eNOS (to 19.12 % in the I group ( $189.12 \pm 11.69 - 233.82 \pm 14.05$  pg/ml,  $p < 0.05$ ) compared with 4.47 % in the II group ( $201.53 \pm 12.26 - 210.96 \pm 9.23$  pg/ml,  $p > 0.05$ ), MDA and CP, respectively, 11.67 % ( $p < 0.05$ ) and 6.23 % ( $p < 0.05$ ) in the I group vs. 8.2 % ( $p < 0.05$ ) and 0.74 % ( $p > 0.05$ ) in the II group. Without a pronounced effect on the average level indicators of central hemodynamics – systolic blood pressure (SBP), diastolic (DBP) and heart rate, receiving fixed combination of meldonium with  $\gamma$ -BB resulted in more significant compared to meldonium monotherapy, optimization of average values of “pressure load” at the DMBP (TI SBP, TI DBP, MR SBP, MR DBP, variability SBP and DBP, daily index) and rapid clinical anti-ischemic effect, as evidenced by 2.5 times received recurrence of anginal episodes, reduced risk of violations heart rate and shortening the hospitalization of UA almost 2 days.

**Conclusions.** Admission of patients with unstable angina on a fixed combination of meldonium with  $\gamma$ -BB significantly accelerates the recovery of endothelial function and decreases the activity of LPO. It helps to reduce the peripheral resistance, balancing of vascular tone as well as stabilization of regional and systemic blood flow. This in turn translates into improved average “pressure load” in daily BP monitoring, thus significantly improving the clinical course of the UA and shortening the period of hospitalization.

**Keywords:** unstable angina, meldonium,  $\gamma$ -butyrobetayine, daily monitoring of blood pressure.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Беловол А. Н. Терапевтический потенциал мeldonия при остром коронарном синдроме / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Ліки України. – 2012. – №1 (157). – С. 48–53.
2. Гелис Л. Г. Основные аспекты патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ / Л. Г. Гелис // Медицинские новости. – 2003. – № 9. – С. 27–32.
3. Гечко М. М. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря / М. М. Гечко, К. І. Чубірко, І. В. Чопей // Методичні рекомендації. – Ужгород : [б. в.], 2013. – 24 с.
4. Гордеев И. Г. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната / И. Г. Гордеев, Е. Е. Лучинкина, С. В. Хегай // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2 (76). – С. 54–58.
5. Зупанец И. А. Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор / И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко // Therapia. – 2015. – № 5 (98). – С. 48–50.



6. Корж А. Н. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных хронической ишемической болезнью сердца / А. Н. Корж, С. В. Краснокутский, Н. Н. Васькив // Серце і судини. – 2015. – № 2. – С. 50–55.
7. Краснов Л. А. Суточное мониторирование артериального давления. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине / Л. А. Краснов, В. П. Олейник. – Х. : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н. Е. Жуковского «Харьк. авиац. ин-т», 2014. – 56 с.
8. Кузнецова А. В. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. В. Кузнецова, А. Т. Тепляков // Фарматека. – 2007. – № 3. – С. 81–84.
9. Полковникова Т. Г. Особенности суточного профиля артериального давления у больных нестабильной стенокардией / Т. Г. Полковникова, Л. И. Гапон, Е. П. Гулятьева // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – № 2. – С. 104–105.
10. Посненкова О. М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде / О. М. Посненкова, А. Р. Киселев, В. А. Шварц // Concilium medicum. – 2010. – № 5. – С. 94–98.
11. Радченко Г. Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37–43.
12. Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А. Н. Рогоза, М. В. Агальцов, М. В. Сергеева. – Нижний Новгород : ДЕКОМ, 2005. – С. 64.
13. Соломенчук Т. М. Оцінка добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні застосування комбінованої антигіпертензивної терапії / Т. М. Соломенчук, Н. А. Слаба // Здоров'я України. – 2013. – № 6. – С. 34–35.
14. Соломенчук Т. М. Тривожно-депресивні розлади і контроль артеріальної гіпертензії: можливості фітотерапії / Т. М. Соломенчук, Н. А. Слаба, О. Ю. Климкович [та ін.] // Ліки України. – 2014. – № 7–8 (183–184). – С. 91–96.
15. Сьяксте Н. И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н. И. Сьяксте, М. Я. Дзинтаре, И. Я. Калвиньш // Медичні перспективи. – 2012. – № 2. – С. 4–13.
16. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71–85.
17. Тюренков И. Н. Изучение влияния сулодексида на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 3 (52). – С. 12–15.
18. Blacher J. Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? / J. Blacher, M. E. Safar, C. Ly, [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2015. – Vol. 29. – No. 2. – P. 122–126.
19. Boersma E. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients / E. Boersma, K. S. Pieper, E. W. Steyerberg, [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – No. 6. – P. 2557–2567.
20. Bliziotis I. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. Bliziotis, A. Destounis, G. Stergiou // Journal of Human Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – P. 1289–1299.
21. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I» / V. Dzerve, MILSS I Study Group // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47. – No. 10. – P. 544–551.
22. Eto M. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability / M. Eto, K. Toba, M. Akishita, [et al.] // Hypertension Research. – 2003. – Vol. 26. – No. 12. – P. 991–998.
23. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension / E. Grossman // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36. – P. 307–311.
24. Jolda-Mydłowska B. Pulse pressure as a prognostic indicator of organ damage in patients with essential hypertension / B. Jolda-Mydłowska, M. Kobusiak-Prokopowicz, A. Sławuta, [et al.] // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2004. – Vol. 111. – No. 5. – P. 527–535.

25. Ohkubo T. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study / T. Ohkubo, A. Hozawa, J. Yamaguchi, [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – P. 2183–2189.
26. Kazuomi K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? / K. Kazuomi // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 485–486.
27. Lee K. W. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction / K. W. Lee, A. D. Blann, G. Y. Lip // *American Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 18. – No. 1. – P. 104–115.
28. Li Y. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations / Y. Li, L. Thijs, T. W. Hansen, [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – No. 4. – P. 1040–1048.
29. Mousa T. Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men / T. Mousa, M. A. El-Sayed, A. K. Motawea, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol. 17. – No. 10. – P. 977–980.
30. Rothwell P. M. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan, [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9718). – P. 895–905.
31. Staessen J. A. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension / J. A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 1999. – Vol. 282 (6). – No. 11. – P. 539–546.
32. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. (2007) Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension / P. Verdecchia, F. Angeli, R. Gattobigio, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol. 20. – P. 154–161.

## REFERENCES

1. Belovol A. N., Knyazkova I. I. (2012) Terapevticheskiy potentsial meldoniya pri ostrom koronarnom sindrome [The therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome]. *Liky Ukrainy*, vol. 157, no. 1, pp. 48–53. (in Russ.)
2. Gelis L. G. (2003) Osnovnye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya ostrogo koronarnogo sindroma bez stoykogo podema segmenta ST na EKG [The main aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on the electrocardiogram]. *Meditzinskie novosti*, vol. 9, pp. 27–32. (in Russ.)
3. Ghechko M. M., Chubirko K. I., Chopei I. V. (2013) *Znachennja dobovogho monitoruvannja arterialnogho tysku u praktyci simejnegho likarja* [The value of daily monitoring of blood pressure in the practice of family doctor]. Uzhorod, 24 p. (in Ukr.)
4. Gordeev I. G., Luchinkina Ye. Ye., Khegay S. V. (2009) Korrektsiya disfunktsii miokarda u bolnykh stabilnoy stenokardiey, podvergshikhsya koronarnoy revaskulyarizatsii, na fone priema tsitoprotektora mildronata [Correction of myocardial dysfunction in patients with stable angina undergoing coronary revascularization against reception cytoprotection mildronate]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, vol. 76, no. 2, pp. 54–58. (in Russ.)
5. Zupanets I. A., Shebeko S. K., Otrishko I. A. (2015) Znachenie elementov sinergicheskoy politropnosti v mekhanizme realizatsii farmakologicheskogo potentsiala preparata Kapikor [The value of the elements in a synergetic polytropic pharmacological mechanism of realization of the potential of the drug Kapikor]. *Therapia*, vol. 98, no. 5, pp. 48–50. (in Russ.)
6. Korzh A. N., Krasnokutskiy S. V., Vaskiv N. N. (2015) Vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii disfunktsii endoteliiya u bolnykh khronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The possibilities of pharmacological correction of endothelial dysfunction in patients with chronic ischemic heart disease]. *Sertse i sudyny*, vol. 2, pp. 50–55. (in Russ.)
7. Krasnov L. A., Oleynik V. P. (2014) *Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya. Tekhnicheskie sredstva elektronnoy i kompyuternoy diagnostiki v meditsine* [Daily blood pressure monitoring. Technical means of electronic and computer diagnostics in medicine]. Kharkiv: National Aerospace University named after N. E. Zhukovsky, 56 p. (in Russ.)
8. Kuznetsova A. V., Tepyakov A. T. (2007) Otsenka vliyaniya Kardionata na effektivnost antianginalnoy terapii i funktsionalnoe sostoyanie bolnykh IBS v sochetanii s arterialnoy gipertenziey, assotsirovannoy s sakharnym diabetom 2-go tipa [Assessment of the influence efficiency of Kardionat on the antianginal therapy and functional status of patients with coronary heart disease combined with arterial hypertension associated with type-2 diabetes]. *Farmateka*, vol. 3, pp. 81–84. (in Russ.)
9. Polkovnikova T. G., Gapon L. I., Gulyaeva Ye. P. (2005) Osobennosti sutochnogo profilya arterialnogo davleniya u bolnykh nestabilnoy stenokardiey [Peculiarities of the daily blood pressure profile in patients with unstable angina].

*Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*, vol. 2, pp. 104–105. (in Russ.)

10. Posnenkova O. M., Kiselev A. R., Shvarts V. A. (2010) Vliyanie terapii preparatom Kardionat na kachestvo zhizni u bolnykh ostrym infarktom miokarda s podemom segmenta ST v rannem postinfarktnom periode [The influence of therapy with Kardionat on the quality of life in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation in the early postinfarction period]. *Concilium medicum*, vol. 5, pp. 94–98. (in Russ.)

11. Radchenko Gh. D., Sirenko Ju. M. (2009) Puljsovyy arterial'nyy tysk ta indeks zhorstkosti aorty: vplyv na prognoz u pacientiv z arterial'noju ghipertenzijeju, jaki proyshly likuvannya u specializovanomu viddilenni (rezul'taty 5-richnogho retrospektyvnogho sposterezhennja) [Pulse pressure and arterial stiffness index aorta: impact on prognosis in patients with hypertension who received treatment in a specialized unit (the results of 5-year retrospective observation)]. *Arterialna hipertenzija*, vol. 4, no. 2, pp. 37–43. (in Ukr.)

12. Rogoza A. N., Agaltsov M. V., Sergeeva M. V. (2005) *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya: varianty vrachebnykh zaklyucheniy i kommentarii* [Daily blood pressure monitoring: the options medical opinions and comments]. Nizhny Novgorod: DEKOM, p. 64 (in Russ.)

13. Solomenchuk T. M., Slaba N. A. (2013) Ocinka dobovoho profilju arterial'nogo tysku u pacientiv z arterial'noju ghipertenzijeju na foni zastosuvannya kombinovanoji antyhipertenzivnoji terapiji [Evaluation of daily blood pressure in hypertensive patients during treatment with antihypertensive combination therapy]. *Zdorovia Ukrainy*, vol. 6, pp. 34–35. (in Ukr.)

14. Solomenchuk T. M., Slaba N. A., Klymkovych O. Yu., Protsko V. V., Besedina A. S. (2014) Tryvogno-depresyvni rozlady i control arterial'noju ghipertenziji: moglivosty phitoterapiji [Anxiety-depressive disorder and control of arterial hypertension: opportunities of phytotherapy]. *Liky Ukrainy*, vol. 7–8, pp. 91–96. (in Ukr.)

15. Syakste N. I., Dzintare M. Ya., Kalvinsh I. Ya. (2012) Rol induksii NO v mekhanizme deystviya tsitoprotektora Kapikora – original'nogo regulatora endotelial'noy funktsii [The role of NO in the induction mechanism in action cytoprotector Kapikor – as a as original regulator of endothelial function]. *Medychni perspektyvy*, vol. 17, no. 2, pp. 4–13. (in Russ.)

16. Titov V. N. (2008) Anatomicheskie i funktsionalnye osnovy endoteliiy-zavisimoy vazodilatatsii, oksid azota i endotelin [Anatomical and functional bases of endothelium-dependent vasodilation, the nitric oxide and endothelin]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, vol. 1, pp. 71–85. (in Russ.)

17. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Slietsans A. A. (2011) Izuchenie vliyaniya sulodeksida na endoteliiy-zavisimuyu vazodilatatsiyu mozgovykh sosudov u zhivotnykh so streptozototsin-indutsirovannym sakharnym diabetom [Studying of influence of sulodexide in the endothelium-dependent vasodilation of cerebral vessels in animals with streptozototsin induced diabetes]. *Sakharnyy diabet*, vol. 52, no. 3, pp. 12–15. (in Russ.)

18. Blacher J., Safar M. E., Ly C., Szabo de Edelenyi F., Hercberg S., Galan P. (2015) Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? *Journal of Human Hypertension*, vol. 29, no. 2, pp. 122–126.

19. Boersma E., Pieper K. S., Steyerberg E. W., Wilcox R. G., Chang W. C., Lee K. L., Akkerhuis K. M., Harrington R. A., Deckers J. W., Armstrong P. W., Lincoff A. M., Califf R. M., Topol E. J., Simoons M. L. (2000) Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*, vol. 101 (22), no. 6, pp. 2557–2567.

20. Bliziotis I., Destounis A., Stergiou G. (2012) Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*, vol. 30, pp. 1289–1299.

21. Dzerve V., MILSS I Study Group (2011) A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*, vol. 47, no. 10, pp. 544–551.

22. Eto M., Toba K., Akishita M., Kozaki K., Watanabe T., Kim S., Hashimoto M., Sudoh N., Yoshizumi M., Ouchi Y. (2003) Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertension Research*, vol. 26, no. 12, pp. 991–998.

23. Grossman E. (2013) Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care*, vol. 36, pp. 307–311.

24. Jołda-Mydłowska B., Kobusiak-Prokopowicz M., Sławuta A., Witkowska M. (2004) Pulse pressure as a prognostic indicator of organ damage in patients with essential hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, vol. 111, no. 5, pp. 527–535.

25. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., Kikuya M., Ohmori K., Michimata M., Matsubara M., Hashimoto J., Hoshi H., Araki T., Tsuji I., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y. (2002) Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *Journal of Hypertension*, vol. 20, pp. 2183–2189.

26. Kazuomi K. (2005) Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? *Hypertension*, vol. 45, pp. 485–486.
27. Lee K. W., Blann A. D., Lip G. Y. (2005) High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *American Journal of Hypertension*, vol. 18, no. 1, pp. 104–115.
28. Li Y., Thijs L., Hansen T. W., Kikuya M., Boggia J., Richart T., Metoki H., Ohkubo T., Torp-Pedersen C., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Ibsen H., Imai Y., Wang J., Staessen J. A. (2010) Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*, vol. 55, no. 4, pp. 1040–1048.
29. Mousa T., El-Sayed M. A., Motawea A. K., Salama M. A., Elhendy A. (2004) Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men. *American Journal of Hypertension*, vol. 17, no. 10, pp. 977–980.
30. Rothwell P. M., Howard S. C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J. E., Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. (2010) Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, vol. 375, pp. 895–905.
31. Staessen J. A., Thijs L., Fagard R., O'Brien E. T., Clement D., de Leeuw P. W., Mancia G., Nachev C., Palatini P., Parati G., Tuomilehto J., Webster J. (1999) Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, no. 11, pp. 539–546.
32. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. (2007) Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American Journal of Hypertension*, vol. 20, pp. 154–161.

Статья поступила в редакцию 17.05.2016 г.





# КАПІКОР®

**180 мг мельдонія дигидрата и  
60 мг γ-бутиробетаїна дигидрата  
капсулы №20, №60**



P.C. \P\UA\12399\01\01 від 16.11.12

**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, внутрішньочерепних пухлинах). Органічні ураження центральної нервової системи (ЦНС).

**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 центральної 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 підчас 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-бутиробетаїну 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 ґенезу (оксидативного у тому числі).

*Гамма-бутиробетаїну 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-бутиробетаїну дигідрату.

Ці сукупні механізми забезпечують оптимальний рівень гамма-бутиробетаїну 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 імунорегулюючий 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 гідроксипропілметилцелюлозою (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.

P.C. \P\UA\12399\01\01 від 16.11.12

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





CAPICOR®



# OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ  
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ  
тел. (044) 530-11-38  
[www.olfa.ua](http://www.olfa.ua)