

Г.С. Попік, О.О. Мардашко, Л.І. Колотвіна,  
М.О. Постоленко, В.В. Кобзарев

## Патогенетичне обґрунтування терапії стабільної стенокардії

Одеський державний медичний університет,  
ДЗ «Дорожня лікарня ДП «Одеська залізниця», Одеса

**Ключові слова:** ішемія міокарда, терапія стабільної стенокардії, «Вазонат», вищі жирні кислоти.

Серцево-судинні хвороби (ССХ) займають чільне місце серед причин захворюваності і летальності і є важливою медико-соціальною проблемою. Україна входить до десятки країн світу з найвищим рівнем смертності від ССХ та їхніх ускладнень [5]. За даними ВООЗ, у 2005 р. у світі від ССХ померли 17,5 млн людей (30% випадків смерті). За прогнозами, до 2030 р. ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт залишаться головними причинами інвалідності і смерті, а показник летальності збільшиться до 23,4 млн чоловік. У структурі загальної смертності в Україні, за даними 2008 р., частка ССХ перевищує частку онкологічної патології та шлунково-кишкових захворювань разом узятих [5], а в структурі кардіоваскулярної летальності ІХС становить 65% [1]. Серед хронічних форм ІХС найпоширеніша стабільна стенокардія (СС).

Стратегія лікування хворих на СС передбачає вплив на чинники ризику, медикаментозну терапію і ревазуляризаційні втручання. Останнім часом клінічні результати у хворих на СС на тлі медикаментозної терапії і ревазуляризації переглянуто. Дослідження продемонстрували, що через 12 міс. спостереження напади стенокардії спостерігали у 59% хворих, яких лікували медикаментозно, у 52% після ангіопластики і у 40% після аортокоронарного шунтування. Через 2,5 роки смерть від усіх причин або нефатальний інфаркт міокарда спостерігали у 17% хворих, що отримували медикаментозну терапію, у 12% після ангіопластики і у 8% після аортокоронарного шунтування. Це свідчить про доцільність медикаментозного лікування, попри проведення ревазуляризації міокарда. Під час вибору тактики лікування СС напруження перевагу нада-

ють медикаментозній терапії перед інвазивним втручанням [7].

Алгоритм лікування СС передбачає дві головні мети: зменшення виявів симптомів і терапію, спрямовану на поліпшення прогнозу захворювання. Протягом багатьох років з цією метою використовували препарати, що поліпшують гемодинаміку, але фактично не захищають клітини міокарда від ішемічних ушкоджень. Нині все ширше використовують фармакологічну корекцію порушень метаболічних процесів у міокарді, методи відновлення енергетичного ресурсу. Метаболічна терапія спрямована на поліпшення ефективності утилізації кисню міокардом в умовах ішемії. Характерною особливістю метаболічних цитопротекторів є їхня спроможність підвищувати енергозберігальну або енергосинтезуючу функцію клітин без змін коронарної та системної гемодинаміки, а також захист кардіоміоцитів від дії недоокиснених продуктів, передусім від вільних радикалів.

У 2006 р. в Європейському посібнику з лікування СС вперше визначили місце метаболічних препаратів у фармакотерапії стенокардії. Ці препарати зараховані до класу II b, рівень доказовості В. Призначають їх з метою зменшення виявів симптомів та/або зниження ішемії у пацієнтів зі СС. Застосовують додатково до базисного лікування або як альтернативу у випадках, коли пацієнт не сприймає традиційні антиангінальні лікарські засоби [9].

**Мета роботи.** Відомо, що у здорової людини метаболізм міокарда базується головним чином на залученні до окиснення вищих жирних кислот (ВЖК). Воно відбувається у мітохондріях, і ВЖК із цитоплазми транспортується через мембрану мітохондрій за участю

ацилкарнітинтрансферази, і акцептором ВЖК виступає карнітин [2]. Окиснення ВЖК — високоефективний енергетичний процес, але потребує значної кількості кисню, вміст якого за умов гіпоксії значно зменшується. Це призводить до появи недоокиснених форм ВЖК, які порушують цілісність клітинних мембран, блокують надходження АТФ до компартментів клітин і призводять до загибелі клітин. Однією з умов ліквідації гіпоксії є блокування надходження ВЖК до мітохондрій і переведення клітин міокарда на споживання глюкози, окиснення якої потребує меншої кількості кисню, тобто переведення міокарда на незалежні від кисню шляхи метаболізму.

Ми оцінювали ефективність і переносимість мельдонію дигідрату («Вазонат», капсули по 250 мг №40) хворими на стабільну стенокардію напруження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження залучені пацієнти з діагнозом ІХС, СС напруження II—III ФК, СН I, вік ( $56,2 \pm 1,4$ ) року. Всім хворим під час первинного обстеження проведено загальноклінічні дослідження, визначали ліпідогрामу, активність амінотрансфераз, вміст глюкози, креатиніну та СРБ у крові, виконували ЕКГ, холтеровське моніторування ЕКГ та ехокардіографічне дослідження.

Під час добового моніторування ЕКГ визначали кількість больових та безбольових епізодів ішемії, сумарну їхню тривалість протягом доби, середню тривалість кожного епізоду. Згідно із записами у щоденнику пацієнта, визначали кількість нападів стенокардії і кількість таблеток нітрогліцерину, що приймали за добу на початку і в кінці спостереження. У дослідження залучено 28 хворих, яких розподілили на дві групи: I група (14 пацієнтів) отримувала  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ, статини, антитромботичні препарати у визначених дозах (контрольна група); II група (14 пацієнтів), окрім базисної терапії, отримувала «Вазонат» по 250 мг 2 рази на добу (зранку і в обід). Термін лікування — 6 тиж. По закінченні курсу лікування проведено повторне обстеження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом базисної терапії у хворих на СС у 2,4 рази знизилася кількість нападів стенокардії за добу, понад удвічі зменшилася їх тривалість, кількість больових епізодів ішемії скоротилася у 3,25 рази (таблиця). Водночас кількість безбольових епізодів ішемії скоротилася, але ці зміни невірогідні. Хворі після лікування утричі менше вживали таблеток нітрогліцерину, порівняно з початком лікування.

У хворих на СС, які, окрім базисної терапії, отримували «Вазонат», поліпшився клінічний

Таблиця

Динаміка клінічних показників у хворих на СС до і після лікування

Терапія	Показник	До лікування	Після лікування	P
<b>Базисна терапія (I група)</b>	Кількість нападів стенокардії за добу	$3,43 \pm 0,41$	$1,43 \pm 0,11$	$p_1 < 0,05$
	Тривалість нападів	$17,3 \pm 2,2$	$7,7 \pm 0,9$	$p_1 < 0,05$
	Кількість больових епізодів ішемії за добу	$3,81 \pm 0,52$	$1,17 \pm 0,12$	$p_1 < 0,05$
	Кількість безбольових епізодів ішемії за добу	$2,38 \pm 0,31$	$1,72 \pm 0,13$	$p_1 > 0,05$
	Кількість таблеток нітрогліцерину за добу	$6,40 \pm 0,40$	$2,10 \pm 0,10$	$p_1 < 0,05$
<b>Базисна терапія + «Вазонат» (II група)</b>	Кількість нападів стенокардії за добу	$3,32 \pm 0,35$	$1,14 \pm 0,09$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	Тривалість нападів, хв	$17,1 \pm 2,1$	$5,3 \pm 0,7$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	Кількість больових епізодів ішемії за добу	$3,71 \pm 0,43$	$0,82 \pm 0,1$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	Кількість безбольових епізодів ішемії за добу	$2,46 \pm 0,26$	$1,39 \pm 0,12$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Кількість таблеток нітрогліцерину за добу	$6,50 \pm 0,50$	$1,64 \pm 0,18$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

**Примітка:**  $p_1$  — вірогідність різниці у кожній групі порівняно з початком лікування;  
 $p_2$  — вірогідність різниці між групами після лікування.

стан, спостерігалось не тільки вірогідне зменшення кількості нападів стенокардії на добу (від  $3,32 \pm 0,35$  до  $1,14 \pm 0,09$ ;  $p < 0,05$ ), а й зниження тривалості ангінозних нападів — від ( $17,1 \pm 2,1$ ) до ( $5,3 \pm 0,7$ ) за 1 хв ( $p < 0,05$ ). Зменшилася кількість таблеток нітрогліцерину для купірування нападів з ( $6,50 \pm 0,50$ ) до ( $1,64 \pm 0,18$ ) на добу, тобто у 4 рази. Аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ показав зменшення кількості епізодів больової (від  $3,71 \pm 0,43$  до  $0,82 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) та безбольової ішемії міокарда (від  $2,46 \pm 0,26$  до  $1,39 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ).

Порівнюючи результати досліджень I і II груп хворих на СС, слід зазначити, що в обох групах досліджувані показники до початку лікування були практично однаковими, оскільки під час розподілу на групи використовували принцип випадковості. В обох групах динаміка змін показників під час лікування була також ідентична. Виняток становить кількість безбольових епізодів ішемії, яка зменшувалася невірогідно у I групі й вірогідно знижувалася у II.

Особливу цікавість викликає порівняння результатів дослідження в обох групах після лікування. Статистичний аналіз засвідчив, що у групі хворих, які отримували, окрім базисної терапії, «Вазонат», по закінченню лікування переважна кількість показників вірогідно відрізняється від показників групи хворих, що отримували лише базисну терапію. Тільки кількість безбольових епізодів ішемії в обох групах істотно не відрізняється.

Під час аналізу динаміки біохімічних показників у процесі лікування не виявлено істотних змін між контрольною та дослідною групами, лише вміст креатиніну в крові хворих дослідної групи істотно зменшувався після застосування базисної терапії і «Вазонату».

Можна припустити, що участь ВЖК у розвитку ішемії міокарда відбувається таким чином: ішемія спричинює гострий больовий синдром, що призводить до збільшення вмісту катехоламінів, які активують ліполіз і мобілізують ВЖК. Внаслідок цього гальмується гліколіз, блокується транспорт АТФ, пошкоджуються мембрани, що призводить до поглиблення ішемії і загибелі клітин. Аналізуючи вплив «Вазонату» на метаболізм міокардіоцитів, слід

зазначити, що мельдонію дигідрат, інгібуючи активність гамма-бутиробетаїнгідроксилази, знижує біосинтез карнітину і пов'язаний з ним транспорт ВЖК через мембрану мітохондрій, перешкоджаючи нагромадженню у клітинах ацилкарнітину і ацилкоензиму А, запобігаючи їхньому негативному впливу. В умовах ішемії мельдонію дигідрат відновлює рівновагу між постачанням кисню і потребою у ньому клітини, усуває порушення транспорту АТФ, одночасно активізує альтернативний механізм енергопостачання за рахунок переважного залучення до окиснення вуглеводів, що відбувається без додаткового споживання кисню і сприяє стабілізації енергетичного балансу клітини. Завдяки гальмуванню утворення карнітину нагромаджується гамма-бутиробетаїн, який виявляє судинорозширювальні властивості і сприяє зв'язуванню вільних радикалів.

Препарат має антиішемічний і цитопротекторний ефекти у складі комплексної терапії хронічних серцево-судинних захворювань, а при серцевій недостатності посилює скорочуваність міокарда, підвищує толерантність до фізичних навантажень, знижує частоту нападів стенокардії.

Препарат можна комбінувати з антиангінальними, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами, серцевими глікозидами, діуретичними засобами, він може посилювати дію нітрогліцерину, ніфедипіну,  $\beta$ -адреноблокаторів, антигіпертензивних засобів і периферичних вазодилататорів [3]. Згідно з результатами проведеного в Україні дослідження біоеквівалентності і біодоступності препаратів «Вазонат» і «Мілдронат», можна стверджувати, що, з точки зору доказової медицини та фармації, вони мають однакову ефективність та переносимість [4].

Таким чином, «Вазонат» поліпшує клінічний перебіг стабільної стенокардії за рахунок зменшення частоти і виразності ангінозних нападів, не виявляючи при цьому негативного впливу на показники гемодинаміки, атріовентрикулярну та синоатріальну провідність. Його можна застосовувати для лікування пацієнтів зі СС у комбінації з гемодинамічними антиангінальними препаратами для підвищення антиішемічної ефективності.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Горбась І.М. Аналіз 25-літньої динаміки профілактики ризику серцево-судинних захворювань у дорослого населення України // Здоров'я України. — 2008. — № 15—16. — С. 22—23.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — К. — Вінниця: Нова книга, 2007. — 656 с.
3. Інструкція до медичного застосування препарату «Вазонат». Затверджено Наказом МОЗУ 11.03.09 №147.
4. Зупанець І.А., Безугла Н.П., Подружников Ю.В. Изучение биоэквивалентности препаратов Вазонат и Милдронат: основа доказательной медицины и фармации // Ліки України. — 2009. — № 5 (131). — С. 72—75.
5. Коваленко В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания: новый шаг на пути к решению проблемы // Здоров'я України. — 2009. — № 19. — С. 10.
6. Приходько В.Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Ліки України. — 2009. — №5(131). -С. 61-64.
7. Поливода С.Н., Черепок А.А., Рекалов Д.Г. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии. Роль метаболических средств // Укр. кардіол. журн. — 2005, — № 5.
8. Hueb W. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery trial (MASS-П): a randomized, controlled, clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. One-year results // J. Amtr. Coll. Cardiology. — 2004. — Vol. 43. — P. 1743-1751.
9. Guidelines on management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology, 2006.

***Г.С. Попик, А.А. Мардашко, Л.И. Колотвина, М.А. Постоленко, В.В. Кобзарев***  
***Патогенетическое обоснование терапии стабильной стенокардии***

«Вазонат» улучшает клиническое течение стабильной стенокардии за счет уменьшения частоты и выраженности ангинозных приступов, не влияя при этом отрицательно на показатели гемодинамики, атриовентрикулярную и синоатриальную проводимость. Его можно применять для лечения пациентов со стабильной стенокардией в комбинации с базисной терапией для повышения антиишемической эффективности лечения.

***G.S. Popik, O.O. Mardashka, L.I. Kolotvina, M.O. Postoleuko, V.V. Kobzarev***  
***Pathogenetic grounds for the treatment of stable angina pectoris***

It has been shown that Vazonat improves clinical course of stable angina pectoris by reducing the frequency and severity of attacks without negative impact on hemodynamic indices, atrio-ventricular and sino-atrial conduction. It can be used in patients with stable angina pectoris in combination with basic therapy to increase the effectiveness of anti-ischemic treatment.