

Влияние мельдония на когнитивный и клинико-функциональный статус больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией

Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»
кафедра кардиологии (зав. – д. мед. н., проф. Н.Я. Доценко)

Резюме. Обстежено 40 хворих літнього віку з діагнозом «гострий інфаркт міокарда, що розвинувся на фоні АГ». Хворі були розподілені на дві групи: основну – 20 хворих (18 чоловіків, 2 жінки), вік $70,0 \pm 1,8$ року, та контрольну – 20 хворих (19 чоловіків, 1 жінка), вік $69,5 \pm 1,6$ року, які отримували стандартну терапію гострого інфаркту міокарда та артеріальної гіпертензії. «Стандартна терапія» включала ацетилсаліцилову кислоту і клопідогрель, статини, бета-блокатори та інгібітори АПФ, при необхідності, для контролю АГ, препарати, відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів. Крім того, хворим першої групи до стандартної терапії ГІМ та АГ був доданий Вазонат® протягом 15 днів внутрішньовенно у дозі 1000 мг на добу. Проводилося вивчення впливу терапії Вазонатом® (мельдонієм) на клініко-функціональний статус, толерантність до фізичного навантаження та когнітивний статус у хворих з гострим інфарктом міокарда та артеріальною гіпертензією на фоні дисциркуляторної енцефалопатії. За допомогою шкали депресії Бека вивчали психоемоційний стан хворих. Когнітивний статус оцінювали за даними нейропсихологічних тестів (таблиць Шульте, тесту Лурія на запам'ятовування 10 слів і піктограми Лурія). Показаний у динаміці позитивний вплив Вазонату® на поліпшення кардіогемодинаміки (відзначено зменшення КДР ЛШ з $55,20 \pm 1,7$ мм до $51,28 \pm 1,5$ мм ($p > 0,1$), збільшення трансмітрального кровотоку V_e/V_a з $0,98 \pm 0,03$ до $1,10 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), підвищення толерантності до фізичного навантаження (при Т6ХХ дистанція збільшилася на 12,8% в основній групі (з $289,6 \pm 12,2$ м до $326,0 \pm 13,5$ м)), збільшення швидкості активної уваги – час сенсомоторних реакцій зменшився з $68,55 \pm 6,2$ сек. до $54,35 \pm 3,52$ сек. ($p < 0,05$), підвищення продуктивності короткочасної пам'яті, збільшення кількості слів по тесту Лурія з $5,90 \pm 0,42$ до $7,25 \pm 0,38$ ($p < 0,05$), помірну антидепресивну дію та здатність до поліпшення загального самопочуття у цієї групи хворих порівняно з контрольною групою. Доведена добра переносимість та безпечність застосування Вазонату®. Наведені нами результати досліджень свідчать про багатогранність фармакодинаміки препарату Вазонат®. Унікальні властивості Вазонату® як універсального цитопротектора є основою його здатності поліпшувати прогноз після перенесеного інфаркту міокарда в осіб похилого віку після стабілізації стану та підбору базисної терапії.

Summary. 40 elderly patients with a diagnosis of acute myocardial infarction developed on the background of arterial hypertension were examined. The patients were divided into two groups: the main – 20 patients (18 men, 2 women), age 70.0 ± 1.8 years, and the control group – 20 patients (19 men, 1 woman), age 69.5 ± 1.6 years, who received the standard treatment of acute myocardial infarction and hypertension. "Standard therapy" included acetylsalicylic acid and clopidogrel, statins, beta-blockers and ACE inhibitors, if necessary, drugs to control hypertension, according to the recommendations of the Ukrainian Society of Cardiologists. In addition, the first group of patients undergoing standard therapy of AMI and hypertension was administered Vazonat® for 15 days intravenously at a dose of 1000 mg per day. Effect of Vazonat® (meldonium) therapy on the clinical and functional status, exercise capacity, and cognitive status in patients with acute myocardial infarction and hypertension against the background of dyscirculatory encephalopathy was studied explored. Psycho-emotional state of patients was studied by Beck's depression scale. Cognitive status was assessed by neuropsychological tests (Schulte tables, Luria's test for memorizing of 10 words and Luria's pictograms). In was shown dynamics a positive effects of Vazonat® therapy on the improvement of cardiohemo- dynamics (noted reduction in LVED with 55.20 ± 1.7 mm to 51.28 ± 1.5 mm ($p > 0.1$), an increasing transmittal flow V_e/V_a from 0.98 ± 0.03 to 1.10 ± 0.04 ($p < 0.05$)), an increasing exercise tolerance (at 6MWT distance increased by 12.8% in the main group (from 289.6 ± 12.2 m to 326.0 ± 13.5 m)), an increasing the speed of active attention – time of sensorimotor reactions decreased from 68.55 ± 6.2 sec to 54.35 ± 3.52 sec ($p < 0.05$), increasing productivity of short-term memory, increasing the number of words in the Luria test from 5.90 ± 0.42 to 7.25 ± 0.38 ($p < 0.05$), moderate antidepressant effects and the ability to improve overall health in this group of patients compared with the control group. Good tolerance and safety of Vazonat® was proven. Studies presented show multiple properties of the pharmacodynamics of Vazonat®. The unique properties of Vazonat® as a universal cytoprotector are the basis of its ability to improve outcomes after myocardial infarction in elderly persons after stabilization and selection of basic therapy.

Ключові слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, пожилой возраст

Key words: myocardial infarction, arterial hypertension, cognitive disorders, elderly age

Внимание исследователей продолжает привлекать применение средств метаболического типа действия. Им посвящаются отдельные сессии на конгрессах Европейского кардиологического общества. На наш взгляд, такое положение обусловлено определенным пессимизмом в отношении повышения эффективности «классических» средств для лечения сердечно-сосудистой патологии. Показано, что метаболические цитопротекторы (МЦ) позволяют получить дополнительный клинически

выраженный эффект, величина которого до сих пор окончательно не определена. С точки зрения доказательной медицины важно, что данные препараты начали включаться в официальные рекомендации международного уровня.

Основными ожидаемыми эффектами МЦ являются улучшение переносимости клетками периодов ишемии и сохранение в условиях гипоксии их функциональной активности за счет усиления естественных адаптационных процессов [5, 9].

Группа МЦ включает многих представителей. Одни из них применяются преимущественно в кардиологии, другие – в неврологии, офтальмологии и пр. МЦ, улучшая внутриклеточный энергетический метаболизм, обладают мультифакторным действием и проявляют свою активность в отношении многих органов и систем, что позволяет применять их при сочетанной патологии.

Для пациентов пожилого возраста, составляющих основной контингент кардиологических больных, существенное значение имеет снижение когнитивных способностей. Именно снижение последних, например, у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), часто играет большую роль в социальной и трудовой дезадаптации, чем прямые последствия самого ОИМ. Для когнитивной дисфункции характерно прогрессирующее снижение памяти, внимания, интеллекта вплоть до деменции [11, 12]. Этим определяется актуальность проблемы параллельной фармакологической коррекции дисфункции миокарда и когнитивных, психопатологических нарушений. Важно отметить, что фармакокинетика (системы инактивации и элиминации) многих лекарственных препаратов меняется у пожилых, что приводит, как известно, к большей частоте побочных действий и осложнений [13].

Ранее снижение когнитивных функций объяснялось наличием «дисциркуляторной энцефалопатии». К настоящему времени пришло понимание, что причины развития последней не укладываются в рамки «хронической ишемии головного мозга», они лежат глубже. На повестку дня ставится вопрос конкретного повышения когнитивных функций, повышения качества жизни. И в этом плане представляет интерес применение препаратов, одновременно воздействующих на миокард и функцию центральной нервной системы.

Одним из широко используемых цитопротекторов является мельдоний. Эффекты мельдония реализуются через подавление гамма-бутиробетаин-гидроксилазы со снижением синтеза карнитина и транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны клеток, он препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот. В условиях повышенной нагрузки он восстанавливает равновесие доставки кислорода и его потребления в клетках, устраняет накопление токсических продуктов обмена. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Наряду с этим мельдоний стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Мельдоний восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки. Таким образом, мельдоний в определенной степени является средством фармакологического прекодиционирования, способным оптимизировать окисление глюкозы.

При приеме мельдония, в отличие от триметазида, в митохондриях не возрастает концентрация промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые могут служить источником токсических липопероксидов [7]. Таким образом, мельдоний является метаболически более «чистым» препаратом, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен, что является обосно-

ванием его применения при ишемической болезни сердца для коррекции метаболических нарушений со стороны органов-мишеней у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ).

Цель исследования – изучить влияние терапии мельдонием (Вазонат® АО «OlainFarm», Латвия) на клинико-функциональный статус, толерантность к физической нагрузке и когнитивный статус у больных ОИМ, развившемся на фоне АГ у лиц пожилого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное открытое контролируемое клиническое исследование были включены лица пожилого возраста с подтвержденным диагнозом (тропонин и ЭКГ-изменения) первичного ОИМ, развившегося на фоне АГ. У всех пациентов отмечались нарушения высших мозговых функций, которые укладывались в клинику дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). После стабилизации состояния и отработки базисной терапии на 14-15 день от начала ОИМ больные случайным образом распределялись на две группы:

1 группа, основная – 20 больных (18 мужчин, 2 женщины), возраст $70,0 \pm 1,8$ года, получавших в дополнение к стандартной терапии ОИМ и АГ Вазонат® в течение 15 дней внутривенно в дозе 1000 мг в сутки. Длительность АГ $18,3 \pm 2,1$ года. Распределение больных по ДЭП в зависимости от стадии заболевания было следующим: I стадия - 4 пациента, II стадия – 16.

2 группа, контроля – 20 больных (19 мужчин, 1 женщина), возраст $69,5 \pm 1,6$ года, получавших только стандартную терапию ОИМ и АГ. Длительность АГ $16,3 \pm 2,4$ года. I стадия ДЭП имела у 3 пациентов, II стадия – у 17. «Стандартная терапия» включала ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, статины, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, при необходимости, для контроля АГ, препараты, в соответствии с рекомендациями Украинского общества кардиологов.

Больные были сопоставимы по уровню исходного артериального давления (АД), по функциональному классу сердечной недостаточности (СН) по NYHA, основным гемодинамическим параметрам.

До развития ОИМ ни у одного больного не отмечалась стенокардия. Критериями исключения явились кардиогенный шок на момент поступления в стационар, застойная СН IV функционального класса по NYHA, рефрактерная АГ, гиперфункция щитовидной железы, цирроз печени, тяжелая почечная недостаточность.

Исходно, а также через 2 недели наблюдения осуществлялись клиническая оценка состояния больного, нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), эхокардиография. Методом эхокардиографии, прежде всего, оценивали диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР), соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВВВР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Когнитивный статус оценивали по данным нейропсихологических тестов (таблиц Шульце, тесту Лурия на запоминание 10 слов и пиктограммы Лурия) [14]. Анализ психоэмоционального состояния проводился с помощью шкалы депрессии Бека [2].

Динамика показателей когнитивных функций у наблюдаемых больных на фоне терапии Вазонатом®

Показатели	Группы больных	До лечения	После лечения	P
Скорость сенсомоторных реакций (сек)	Основная	68,55±6,2	54,35±3,52	<0,05
	Контрольная	65,75±4,53	59,0±4,11	>0,05
Кратковременная память (количество слов) по тесту Лурия	Основная	5,90±0,42	7,25±0,38	<0,05
	Контрольная	5,85±0,37	6,75±0,30	>0,05
Долговременная память (количество слов) по тесту Лурия	Основная	6,65±0,44	8,20±2,76	>0,05
	Контрольная	6,25±0,33	7,5±0,34	>0,05
Опосредствованное запоминание по пиктограмме Лурия	Основная	7,10±0,50	8,40±0,37	<0,05
	Контрольная	7,35±0,35	8,25±0,36	>0,05
Уровень депрессивности по шкале Бека (баллы)	Основная	12,05±1,70	8,0±1,66	>0,1
	Контрольная	12,2±1,59	10,6±1,62	>0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующего течения ИМ и других осложнений при лечении Вазонатом® зарегистрировано не было. Ни в одном случае не обнаружено побочных эффектов препарата, в том числе аллергических реакций. Терапия Вазонатом® хорошо переносится больными.

При лечении Вазонатом® его существенного влияния на ЧСС не наблюдалось ($p > 0,05$). Обнаружена тенденция к более выраженному снижению АД в основной группе по сравнению с контрольной (систолического на 8,9%, диастолического на 6,5%), но достоверной разницы в динамике АД зарегистрировано не было. В основной группе отмечено более существенное снижение числа пациентов, у которых отмечалась экстрасистолия. Так, в группе лечения Вазонатом® экстрасистолия сохранялась у 5 из 18 пациентов (27,8%), во 2-й группе – у 7 из 17 (41,2%), причем степень градации экстрасистол после лечения не превышала II класс по Лауну.

Физическая толерантность – величина пройденной дистанции при Т6МХ – увеличилась на 12,8% в основной группе (с $289,6 \pm 12,2$ до $326,0 \pm 13,5$ м), а в группе контроля – лишь на 9,8% (с $298,0 \pm 11,3$ до $327,5 \pm 10,6$ м).

При изучении кардиогемодинамики установлено, что у пациентов группы лечения Вазонатом® имеется тенденция к уменьшению КДР ЛЖ с $55,20 \pm 1,7$ мм до $51,28 \pm 1,5$ мм ($p > 0,1$), тогда как у пациентов контрольной группы подобная динамика отсутствовала.

ФВ ЛЖ к концу наблюдения в обеих группах существенно не увеличилась ($p > 0,05$). Вместе с тем анализ показателей трансмитрального кровотока у лиц первой группы выявил достоверное увеличение на фоне терапии Вазонатом® величины коэффициента V_e/V_a с $0,98 \pm 0,03$ до $1,10 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) в отличие от 2-й группы больных, где подобная динамика отсутствовала ($p > 0,05$).

При оценке симптомов ДЭП у большинства пациентов 1-й группы после лечения выявлена более значительная позитивная динамика по сравнению со 2-й: головные боли уменьшились у 60% и 33,3% больных соответственно; уменьшение головокружения отмечалось у 5 из 18 пациентов (27,8%) и 3 из 17 пациентов (17,6%) соответственно; шаткость при ходьбе исчезла у 5 из 8 (62,5%) и 2 из 8 (25%) паци-

ентов соответственно; шум в ушах уменьшился у 12 из 18 (67,7%) и 6 из 17 пациентов (35%); сон улучшился у 8 из 20 (40%) и 5 из 17 пациентов (29,4%) соответственно.

Динамика показателей когнитивных функций у больных на фоне терапии Вазонатом® после стабилизации состояния и отработки базисной терапии на 14-15 день от начала ОИМ с коморбидностью по АГ у лиц пожилого возраста представлена в таблице. Так, обнаружено достоверное увеличение скорости активного внимания и повышение производительности кратковременной памяти у больных, которые принимали Вазонат®. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии Вазоната® на внимание, мнестические функции, что способствовало улучшению общего самочувствия, снижению утомляемости.

Следует подчеркнуть, что за столь короткий период наблюдения, который использован в нашем исследовании, отмечена тенденция к уменьшению депрессивности по шкале Бека у пациентов, принимавших Вазонат®. При проведении корреляционного анализа нам не удалось установить значимых связей между динамикой показателей кардиогемодинамики, Т6МХ и показателями когнитивного статуса.

О благоприятном влиянии Вазоната® у пациентов кардиологического профиля указывает ряд авторов. Так, отмечено, что включение в комплексную терапию мельдония потенцирует гипотензивное (64,2-73,3% случаев), антиангинальное (45,2-92,1% случаев) действие базисной терапии [1, 10, 15, 16], позволяет быстрее контролировать сердечную недостаточность и продлить стабильный период, позитивно влияет на аритмический синдром и пр. [8].

В соответствии с результатами нашей работы терапия с включением Вазоната® приводит к более быстрому улучшению показателей кардиогемодинамики, чем без него. Такое положение может быть ассоциировано с тенденцией к улучшению диастолического наполнения полости ЛЖ. Подобная быстрая динамика восстановления диастолической функции ЛЖ была продемонстрирована и в других исследованиях у пациентов с ОИМ, но без артериальной гипертонии [6, 17].

Таким образом, установленное нами положительное влияние Вазоната® на показатели кардиогемодинамики подтверждается и другими авторами. Наш клинический опыт свидетельствует, что лечение Вазонатом® приводит к повышению психоэмоциональной и физической активности пациентов. Это наблюдение нам удалось подтвердить в данном исследовании. Эффект мельдония относительно астенической симптоматики, повышения работоспособности и уменьшения симптомов психического и физического перенапряжения отмечает Гусев В.В. (2009) у больных, перенесших легкую черепно-мозговую травму [4]. Развитие симптомов когнитивной дисфункции, ДЭП традиционно связывают с циркулярной гипоксией мозга [3]. Приходит понимание, что процессы вовлечения в патологический процесс головного мозга при атеросклерозе, артериальной гипертензии нельзя связывать только с недостаточным поступлением крови, как при ишемической болезни сердца. Механизмы поражения в данном случае включают нарушения ауторегуляции, снижение регионального АД, развитие воспалительно-аутоиммунного компонента, нарушение цитокинов и чувствительности к ним.

При ИБС в целом и при инфаркте миокарда в частности основной точкой приложения действия Вазоната® является кардиомиоцит, и его действие связано со снижением степени выраженности митохондриальной дисфункции. В отношении влияния на головной мозг, на наш взгляд, нельзя однознач-

но сказать, что мельдоний воздействует на нейрон. Необходимо учитывать, что строение, функции нейронов отличаются, как и концентрации биоактивных веществ в различных отделах головного мозга [3]. В этом плане мы приходим к выводу, что необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния мельдония на головной мозг.

ВЫВОДЫ

1. Назначение Вазоната® (внутривенно в дозе 1000 мг в сутки, в течение 15 дней) в острый период ИМ у лиц пожилого возраста оказывает положительное влияние на когнитивный статус, на проявления ДЭП, оказывает активизирующее и умеренное антидепрессивное действие.
2. Применение Вазоната® на фоне базисной терапии в ранний период реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших ОИМ с сопутствующей АГ, приводит к дополнительному клинически значимому улучшению кардиогемодинамики (уменьшению КДР ЛЖ, увеличению трансмитрального кровотока), повышению толерантности к физической нагрузке.
3. Учитывая эффективность, хорошую переносимость и безопасность Вазоната®, его воздействие на многие органы и системы, он может быть рекомендован как метаболический цитокорректор лицам пожилого возраста в острый период ИМ после стабилизации состояния и отработки базисной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Укр. кардиол. журнал. – 2000. – №4. – С. 85-92.
2. Галерник И. Роль семейного врача в диагностике, профилактике и лечении депрессий / И. Галерник // Новая медицина. – 2003. – №3 (8). – С. 25-28.
3. Головченко Ю.И. Патогенетические особенности развития циркулярной гипоксии мозга при артериальной гипертензии / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Новости медицины и фармации. – 2012. – №10. – С. 11-13.
4. Гусев В.В. Опыт применения препарата Кардионат при цереброброгенной астении / В.В. Гусев // Consilium medicum. Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 10, – С. 29-30.
5. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // РМЖ. – 2012. – № 4, – С. 137-141.
6. Зуева О.Н. Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот – милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда / О.Н. Зуева http://fissl.narod.ru/download/text/fissi/2004/number_04/02_thesises/01_Mezhdi-stsiplin/01_jmedical/Zueva.rar
7. Кальвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Кальвинш. – Рига, 2002. – 39 с.
8. Курята О.В. Ефективність метаболічної терапії під час комплексного лікування хворих на ІХС у поєднанні з ХХН I-II стадії / О.В. Курята, Є.О. Фролова, В.М. Ключко // Артеріальна гіпертензія. – 2012, – №3. – С. 14-16.
9. Меньшикова Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. – 58 с.
10. Михин В.П. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. журнал. – 2010, – №4. – С. 158-168.
11. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику / Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова // Здоровье Украины. – 2006. – №15-16 (148-149). – С. 16-18.
12. Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений / Н.Ю. Бачинская, В.А. Холин, К.Н. Полетаева [и др.] // Укр. вестник психоневрологии. – 2007. – Т. 15, Вып. 1 (50), дополнение. – С. 18.
13. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике / М.Н. Михайлова, И.П. Красильникова М.А. Костромина [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 9 – С. 20-23.
14. Полищук И. А. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека / И.А. Полищук, И. А. Видренко – 2-е изд. – К.: Здоров'я, 1980. – 156 с.
15. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот / В.К. Серкова // Здоров'я України. – 2008. – №1. – С. 15-17.
16. Хлебодаров Ф.Е. Сравнительная эффективность кардиоцитопротекторов в комплексном лечении гипертонической болезни / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин, А.В. Горлова // Рос. кардиол., журнал. – 2009. – №4(78). – С. 37-42.
17. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда / Н.Н. Ярошно, А.А. Рифель, А.А. Бураков [и др.] // Бюллетень РАМН. 2006. – №3 (121). – С. 107-111.