

О.В. Курята, Ю.С. Кушнір,  
Д.Л. Чвора\*

ДЗ «Дніпропетровська медична  
академія МОЗ України»,  
\* КЗ «Обласна клінічна лікарня  
ім. І.І. Мечнікова»,  
м. Дніпропетровськ

# ДИНАМІКА КЛІНІЧНОГО ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

## Резюме

У статті наведено результати дослідження 35 хворих (22 чоловіки і 13 жінок) віком від 50 до 75 років на ішемічну хворобу серця (ІХС) із ХСН II-III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду більше 45%). Додавання мельдонію до стандартної терапії в добовій дозі 1000 мг обумовлює додатковий позитивний клінічний ефект щодо скарг хворих і толерантність до фізичного навантаження (показники тесту з 6-хвилинною ходою). У групі хворих, які застосовували мельдоній, встановлено підвищення швидкості клубочкової фільтрації. Призначення мельдонію в добовій дозі 1000 мг сприяє зменшенню тривожних і депресивних розладів у хворих на ІХС із ХСН і збереженою фракцією викиду. За час лікування препарат у вказаній вище дозі продемонстрував добру переносимість і безпечність при його курсовому застосуванні в цієї категорії хворих.

## Ключові слова

Ішемічна хвороба серця зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, вегетативні й тривожно-депресивні розлади, депресія, мельдоній (Тризіпін, компанія ТОВ «НВФ Мікрохім», Україна).

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є заключним етапом розвитку всіх кардіологічних захворювань. Проте, результати досліджень, які демонструють зниження смертності на тлі лікування хворих із ХСН зі збереженою фракцією викиду, відсутні, й цей синдром залишається провідною причиною смертності та інвалідизації населення [5, 9, 11].

Невід'ємною складовою практично всіх кардіологічних захворювань є вегетативні розлади [1]. Дані досліджень продемонстрували, що навіть незначні симптоми депресії можуть впливати на виникнення кардіоваскулярних захворювань серед здорового населення [15]. При цьому саме вегетативні розлади знижують якість життя хворих із хронічною патологією. Найостанніші досягнення в лікуванні будь-якого хронічного захворювання можуть бути нівельовані через відсутність покращання самопочуття хворого, що погіршує прихильність до лікування та в подальшому призводить до підвищення кардіоваскулярного ризику [1]. Незважаючи на негативні клінічні висновки, коморбідна депресія в кардіологічних хворих часто не є діагностованою та/або не лікованою. Також невизначеними є питання можливого зв'язку психологічних факторів із клінічними показниками у хворих на ІХС із ХСН. Вони потребують подальшого дослідження.

Попри значимість та поширеність вегетативних і тривожно-депресивних розладів серед хворих кардіологічного напрямку, застосування «класичних» антидепресантів і седативних препаратів має значні обмеження: вони взаємодіють із бета-блокаторами, антиаритмічними засобами, підвищують ризик побічних ефектів статинів і можуть обмежувати можливості пацієнта в професійній діяльності та при керуванні транспортними засобами [1].

Досі невизначеним питанням залишається застосування метаболічної терапії у хворих на ХСН, проте існують клінічні дослідження, що свідчать про здатність мельдонію поліпшувати енергозабезпечення міокарда та функції ендотелію судин [2, 3].

Одним із цитопротекторів є мельдоній. Мельдоній має антиішемічні властивості, які продемонстровано в дослідженнях останніх років при лікуванні ІХС, стенокардії напруги, ХСН (дослідження MILSS I, MILSS II) [5, 6, 8, 13]. Мельдоній — синтетичний аналог  $\gamma$ -бутиробетаїну, зворотно інгібує активність  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилази, яка каталізує перетворення  $\gamma$ -бутиробетаїну в карнітин. Збільшення концентрації  $\gamma$ -бутиробетаїну, ефіри якого є агоністами ацетилхолінових рецепторів, зумовлює індукцію синтезу оксиду азоту — ендотеліального фактора вазодилатації [6, 8]. З іншої сторони, мельдоній має антиоксидатив-

ні властивості за рахунок зниження карнітин-залежного транспорту вільних жирних кислот у мітохондрії клітин м'язової тканини. Відповідно, зменшується інтенсивність  $\beta$ -окислення довголанцюжкових жирних кислот і компенсаторно збільшується окисне фосфорилування глюкози [2, 3, 8]. Певною мірою мельдоній є засобом фармакологічного прекодиціювання, що здатен оптимізувати окислення глюкози [2].

Як відомо, натепер вирішальне значення в ініціації й розгортанні ендотеліальної дисфункції відіграють порушення саме в системі оксиду азоту, індуктором якого й може виступати мельдоній [5, 10]. Вважається, що з порушеннями в системі оксиду азоту пов'язані такі захворювання, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, депресивні розлади тощо [8, 16]. Тому можливий позитивний вплив мельдонію при ХСН потребує подальших досліджень.

Таким чином, усе зазначене вище обумовлює необхідність подальшого пошуку можливого підвищення ефективності лікування хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду.

**Мета дослідження** — оцінити клінічний і психоемоційний стан хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та їх зміни під впливом терапії.

### Матеріали та методи

Проведено відкрите клінічне дослідження, яке охоплювало 35 хворих (22 чоловіки і 13 жінок) віком від 50 до 75 років (середній вік  $M \pm m$  —  $65,6 \pm 1,2$  роки) на ішемічну хворобу серця (ІХС) із ХСН II-III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА), зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду більше 45%). Стенокардія напруги була в 30 хворих (85,7%). Артеріальну гіпертензію (II стадія) діагностовано у 23 (65,7%), III стадію — у 12 (34,3%) пацієнтів. В анамнезі (більше півроку) інфаркт міокарда мали 7 хворих (20%), порушення мозкового кровообігу — 5 осіб (14,3%). 9 хворих (25,7%) страждали на цукровий діабет. ХСН діагностували згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.06 р., рекомендаціями Української асоціації кардіологів (Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих, перегляд 2011) та Європейського товариства кардіологів (ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2012) [5, 11]. Хворі на ХСН скаржились на загальну слабкість і зниження працездатності (82,8%), задишку (77,1%), пастозність і набряки кінцівок (68,6%), кардіалгії (17,1%) і серцебиття (62,8%).

Критерії включення в дослідження: наявність ХСН II-III функціонального класу, що обумовлено ІХС; фракція викиду більше 45%; інформована згода хворого; застосування стандартної те-

рапії протягом попередніх 3 місяців до початку дослідження.

Критерії виключення: ХСН I, IV функціонального класу; фракція викиду менше 45%; відома гіперчутливість або непереносимість мельдонію; застосування інших препаратів метаболічної дії; гостра серцева недостатність; інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу в анамнезі до 6 місяців; гострі порушення ритму; прийом метаболічної терапії протягом попередніх 3-х місяців до початку дослідження; патологія щитоподібної залози; хронічна ниркова недостатність; захворювання крові.

Відповідно до стандартів лікування хворих на ХСН (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436), усі пацієнти отримували: інгібітори АПФ — 28 хворих (80,0%);  $\beta$ -адреноблокатори — 21 хворий (60,0%); антагоністи кальцію — 14 хворих (40,0%); аспірин — 33 хворих (94,3%); статини — 32 хворих (91,4%); нітрати — 6 хворих (17,1%); петльові діуретики — 24 хворих (68,6%).

Усіх хворих на ХСН випадковим чином було розподілено на дві групи залежно від лікування. Перша група — 20 хворих, що в складі комплексної терапії отримували мельдоній (препарат Тризипін амп. 5 мл №10 виробництва компанії ТОВ «НВФ Мікрохім», Україна), який вводили внутрішньовенно в добовій дозі 1000 мг за умов відсутності протипоказань. Друга група — 15 хворих, що приймали стандартну терапію ХСН без мельдонію. Обидві групи було порівняно за основними клініко-анамнестичними характеристиками хворих ( $p > 0,05$ ). Тривалість активного спостереження становила 10-14 днів. Надалі хворим було рекомендовано на тлі базової терапії продовжити прийом мельдонію в пролонгованій формі (препарат Тризипін лонг таб. 1000 мг №28) *per os* у добовій дозі 1000 мг протягом 28 днів.

Усім хворим проводилось клінічне дослідження, визначення індексу маси тіла, частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску, реєстрація електрокардіографії, ехокардіографія, рентгенографія органів грудної порожнини.

Переносимість і безпечність препарату оцінювали, враховуючи виникнення суб'єктивних відчуттів, побічних реакцій і за результатами лабораторних досліджень (рівнів АЛТ, АСТ, сечовини, білірубину).

Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою тесту з 6-ти хвилинною ходою. За пройденою дистанцією протягом 6 хвилин визначали функціональний клас ХСН [14].

Для клінічної оцінки функціонального стану нирок визначали рівень креатиніну в сироватці крові за допомогою колориметричних методів та обчислювали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою:  $CKD-EPI$  [4, 12].

Враховуючи досить значну поширеність вегетативних розладів серед хворих кардіологічного

профілю, проводили оцінювання психоемоційної сфери за допомогою шкал. Згідно з рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу з надання первинної медичної допомоги пацієнтам із депресією, в якості скринінгу встановлення депресивних розладів різного ступеня використовували шкалу PHQ-9 [7]. При інтерпретації даних враховували сумарний показник: 0-4 бали — депресія відсутня; 5-9 балів — легка («субклінічна») депресія; 10-14 балів — депресія помірної тяжкості; 15-19 балів — депресія середньої тяжкості; 20-27 балів — тяжка депресія.

Оцінка тривоги у хворих із ХСН проводилась за допомогою госпітальної шкали Гамільтона (HARS) [6, 15]. При інтерпретації даних враховували сумарний показник: 0-7 балів — норма; 8-10 балів — субклінічно виражена тривога;  $\geq 11$  балів — клінічно виражена тривога.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. Первинна обробка отриманих даних проводилась методами описової статистики з представленням кількісних даних у вигляді середньої арифметичної ( $M$ ), її стандартної похибки ( $\pm m$ ), медіани ( $Me$ ). Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували  $t$ -критерій Ст'юдента та  $U$ -критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), для відносних показників — критерій Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). За критичне значення рівня значимості ( $p$ ) приймалося  $\leq 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

На тлі проведеного лікування в пацієнтів спостерігалось покращання самопочуття. Так, у першій групі на тлі лікування мельдонієм (Тризіпіном) загальна слабкість зменшилась на 35%; задишка — на 40%; набряки нижніх кінцівок — на 55%; болі в ділянці серця — на 30,0%; у другій групі — на 26,7%; 26,7%; 53,3%; 26,7% відповідно.

Достовірна позитивна динаміка відзначена при визначенні толерантності до фізичного навантаження (за допомогою тесту з 6-хвилинною ходюю) в обох групах, проте у групі з додаванням мельдонію (Тризіпіну) вона є значно більшою. Так, пройдена дистанція в I групі збільшилась на 17,3% (від  $292,5 \pm 17,9$  до  $353,6 \pm 15,6$ ), а в II групі — на 5,6% (від  $285,0 \pm 17,0$  до  $302,0 \pm 17,6$ );  $p < 0,001$  в обох групах (рис. 1).

Хворим із ХСН було проведено оцінку клінічного стану за допомогою шкали Мареева до й після лікування. На тлі лікування відзначено достовірну динаміку в обох групах (рис. 2).

Достовірної різниці між обома групами на тлі лікування при застосуванні шкали Мареева не встановлено. Проте при аналізі динаміки показника функціонального класу ХСН достовірні зміни відзначено тільки в групі хворих, яким додатково було призначено мельдоній. Так, у групі з мельдонієм середній ФК зменшився від  $2,5 \pm 0,1$

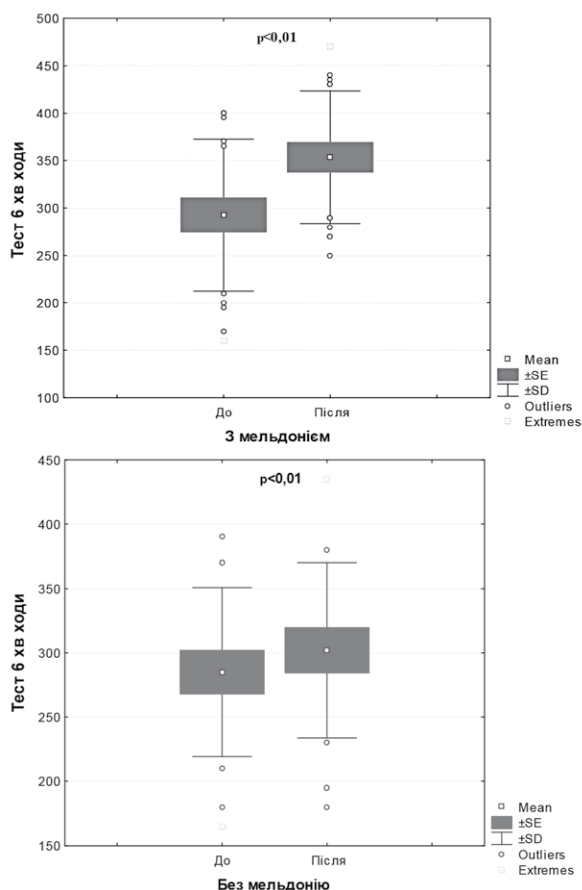


Рис. 1. Динаміка показників тесту з 6-хвилинною ходюю у хворих обох груп на тлі лікування

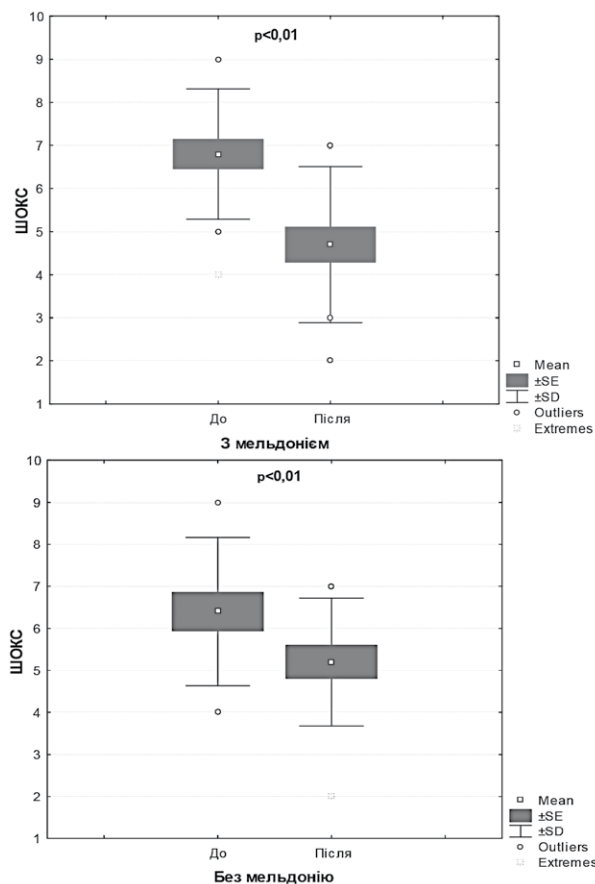


Рис. 2. Динаміка сумарного показника за шкалою Мареева в групах

до  $2,1 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ , а в групі без мельдонію — від  $2,5 \pm 0,1$  до  $2,2 \pm 0,1$ ,  $p > 0,05$ . Отримані результати щодо тесту з 6-хвилинною ходою та оцінки змін ФК можуть свідчити про наявність додаткової клінічної ефективності мельдонію.

Відзначено позитивну динаміку впливу терапії на рівень систолічного, діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) і частоту серцевих скорочень (ЧСС) (табл.). Необхідно відмітити й те, що динаміка показника САТ у групі з додаванням мельдонію (Тризипіну) була більш суттєвою, що узгоджується з результатами інших досліджень і пояснюється одним із механізмів дії мельдонію, а саме активацією ацетилхолінових рецепторів [8].

Цікавим, на наш погляд, виявились результати аналізу достовірного позитивного впливу мельдонію на швидкість клубочкової фільтрації за відсутності достовірних змін у групі без мельдонію (рис. 3). Так, у групі з мельдонієм показник ШКФ збільшився майже на 6% при  $p < 0,001$ , а в групі без мельдонію — тільки на 1% при  $p = 0,14$ .

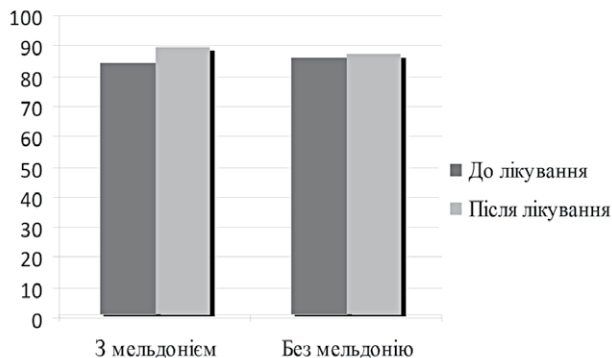
При аналізі опитувальників пацієнтів щодо стану здоров'я RHQ-9, заповнених на початку й наприкінці лікування, відзначено позитивну динаміку в зниженні сумарної кількості балів в обох групах, проте виразнішою вона була в групі з мельдонієм (рис. 4). У I групі показник знизився від  $7,9 \pm 0,9$  до  $5,7 \pm 0,8$ ,  $p < 0,001$ , у II групі — тільки від  $6,5 \pm 1,0$  до  $5,1 \pm 0,9$ ,  $p < 0,01$ .

Аналіз за шкалою Гамільтона у хворих на ХСН встановив досить високі рівні клінічно вираженої тривоги: у I групі — 75%, у II групі — 80% (рис. 5 а, в). Наприкінці лікування загальний показник за шкалою HARS знизився в обох групах: у

**Таблиця. Динаміка показників артеріального тиску та ЧСС до та після лікування в обох групах**

Показник, од. вим.	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ, мм рт.ст.	$146,5 \pm 5,2$	$128,2 \pm 2,2^*$	$145,3 \pm 5,8$	$136,3 \pm 3,6^*$
ДАТ, мм рт.ст.	$90,2 \pm 3,8$	$79,7 \pm 1,8^*$	$88,6 \pm 2,4$	$81,9 \pm 1,9^*$
ЧСС, уд/хв	$78,8 \pm 2,6$	$73,7 \pm 1,5^*$	$79,2 \pm 2,3$	$75,2 \pm 1,7^*$

Примітка: \*  $p < 0,05$  при всіх порівняннях.

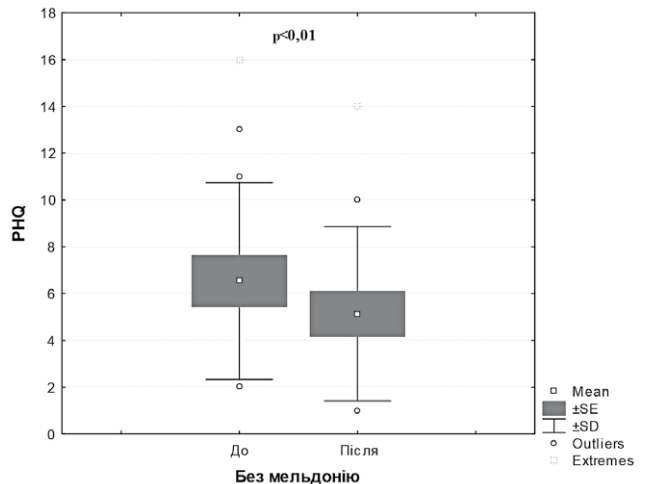
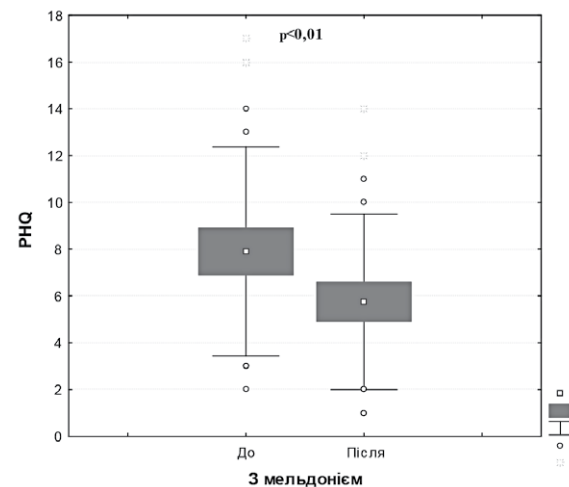


**Рис. 3. Показник швидкості клубочкової фільтрації на тлі лікування в групі з додаванням мельдонію та без нього**

I групі — від  $14,4 \pm 1,1$  до  $10,2 \pm 1,0$ ,  $p < 0,01$ ; у II групі — від  $14,8 \pm 1,2$  до  $12,8 \pm 1,02$ ,  $p < 0,01$  в обох групах. Утім, цікавим є те, що частота реєстрації клінічно вираженої тривоги в групі з додаванням мельдонію знизилась на 40,0% на відміну від групи без мельдонію, де показник знизився лише на 7,0% (рис. 5 б, г). Отримані результати дозволяють стверджувати, що додавання до стандартної терапії мельдонію сприяє зниженню рівня ситуативної тривожності у хворих на ІХС із ХСН, яка в цієї категорії хворих є досить високою та потребує корегування.

У групі з використанням мельдонію хворі відзначали добру переносимість та безпечність препарату. Рівні АЛТ, АСТ, сечовини та білірубину не зазнали суттєвих змін наприкінці активного спостереження порівняно з початковим станом в обох групах.

Особливістю проведеного дослідження є обраний термін спостереження (10 діб), у зв'язку з чим перспективним вважається подальша оцінка ефективності використання мельдонію пролонгованої форми Тризипін лонг у добовій дозі 1000 мг, що забезпечує рівномірне вивільнення діючої речовини протягом 12-16 годин.



**Рис. 4. Динаміка загального показника за шкалою RHQ-9**





Рис. 5. Оцінка показників тривоги за шкалою Гамільтона в обох групах

## Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця виявлено асоціацію клінічних проявів хронічної серцевої недостатності з високою частотою тривожно-депресивних розладів.
2. Додавання мельдонію (Тризіпіну) до стандартної терапії в добовій дозі 1000 мг зумовлює додатковий позитивний клінічний ефект щодо скарг хворих і толерантності до фізичного навантаження (показники тесту з 6-хвилинною ходою).
3. У групі хворих, які застосовували мельдоній, встановлено підвищення швидкості клубочкової фільтрації.
4. Призначення мельдонію (Тризіпіну) в добовій дозі 1000 мг сприяє зменшенню тривожних і депресивних розладів у хворих на ІХС із ХСН зі збереженою фракцією викиду.
5. За час лікування препарат у вказаній вище дозі продемонстрував добру переносимість і безпечність при його курсовому застосуванні в цієї категорії хворих.

## Список використаної літератури

1. Андреев Е.В. Вегетативные расстройства в кардиологии: путь улучшения качества жизни / Е.В. Андреев // Новости медицины и фармации.— № 19 (391).— 2011.— С. 12-14.
2. Доценко Н.Я. 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 // Медицинские перспективы.— № 13.— Т. XVIII.— С. 74-77.
3. Ена Л.М. Эффективность пролонгированной лекарственной формы мельдония (Тризіпін лонг) у пациентов с ишемической болезнью сердца / Л.М. Ена, А.М. Христофорова // Український медичний часопис.— 2014.— № 5 (103).— С. 71-75.
4. Курята О.В. Липідний обмін і кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну хворобу нирок: монографія / О.В. Курята, Є.О. Фролова.— Дніпропетровськ: Герда, 2013.— 111 с.
5. Курята О.В. Хронічна серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією: особливості морфофункціонального стану тромбоцитів та їх зміни під впливом лікування / О.В. Курята, Ю.С. Кушнір // Медицина неотложных состояний.— 2013.— № 6 (53).— С. 113-118.
6. Митченко О.І. Оптимізація лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та гіпертонічною хворобою із застосуванням Тризіпіну (мельдонію) / О.І. Митченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Іллушина // Український медичний часопис.— № 2 (100).— С. 52-54.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.12.2014 р. № 1003 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)».
8. Оценка антиангинальной эффективности мельдония (Тризіпін) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, В.В. Товстуха, О.И. Моисеенко // Український медичний часопис.— 2014.— № 4 (102).— С. 50-54.
9. Dalane W. Understanding Results of Trials in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / W. Dalane, M.D. Kitzman // J. Am. Coll. Cardiol.— 2011.— Vol. 57(16).— P. 1677-1789.
10. Endothelial dysfunction expressed as endothelial microparticles in patients with end-stage heart failure / P. Ivak, J. Pitha, P. Wohlfahrt [et al.] // Physiol. Res.— 2014.— Vol. 63, № 3.— P. 369-373.
11. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // Eur. J. Heart. Fail.— 2012.— Vol. 14(8).— P. 803-869.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney international.— 2013.— Vol. 3.— P. 1-150.
13. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial / V. Dzerve, D. Matison, Y. Pozdnyakov, R. Oganov // Seminars in Cardiovascular Medicine.— 2010.— Vol. 16(3).— P. 1-8.
14. Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure / M. Tabata, R. Shimizu, D. Kamekawa, [et al.] // Int. Heart. J.— 2014.— Vol. 55(4).— P. 331-336.
15. Vural M. The scores of Hamilton depression, anxiety, and panic agoraphobia rating scales in patients with acute coronary syndrome / M. Vural, M. Acer, B. Akbas // Anadolu Kardiyol. Derg.— 2008.— № 8.— P. 43-47.
16. Yang O. The Endothelium as a Target for the Treatment of Heart Failure / O. Yang, J. Li, J. Kong // Cell Biochem Biophys.— 2015.— Jan 24. [Epub ahead of print].

Надійшла до редакції 20.06.2015