

Григорян С. В.¹, Азарапетян Л. Г.², Степанян А. А.³

¹ НИИ кардиологии им. Л. А. Оганесяна, Ереван, Армения

² Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

³ Медицинский центр «Гюмри», Гюмри, Армения

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочковые нарушения ритма, толерантность к физической нагрузке, систолическая дисфункция левого желудочка, мельдоний.

Ссылка для цитирования: Григорян С. В., Азарапетян Л. Г., Степанян А. А. Опыт применения мельдония у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. Кардиология. 2019;59(7):26–30.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности применения мельдония у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковой экстрасистолией. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 147 больных со стабильной ИБС и желудочковой экстрасистолией (II–IV градации по Lown). Диагноз стенокардии напряжения подтверждался на основании клинической картины, результатов велоэргометрии. Методом суточного холтеровского мониторирования регистрировали нарушения ритма сердца и эпизоды депрессии сегмента ST. Определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности. Все больные методом случайной выборки были подразделены на 2 группы. Пациенты основной группы ($n=81$) наряду со стандартной антиангинальной и антиаритмической терапией получали мельдоний в течение 2 мес. Пациенты контрольной группы ($n=66$) получали только стандартную антиангинальную и антиаритмическую терапию. **Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что применение мельдония как цитопротектора в комплексе с базисной терапией значительно улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает систолическую и диастолическую функцию левого желудочка у больных ИБС и желудочковой экстрасистолией. Получены данные о положительном влиянии мельдония на уровень ЛНП у наблюдавшихся больных. **Выводы.** Сочетание базисной антиангинальной и антиаритмической терапии с мельдонием у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза способствует значительному сокращению ишемических эпизодов и уменьшению желудочковой аритмии.

Grigoryan S. V.¹, Hazarapetyan L. G.², Stepanyan A. A.³

¹ Institute of Cardiology after L. A. Hovhannesyan, Yerevan, Armenia

² Yerevan State Medical University after M. Heratcy, Yerevan, Armenia

³ Medical Center “Gyumri”, Gyumri, Armenia

AN EXPERIENCE OF MELDONIUM USE IN PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS OF ISCHEMIC GENESIS

Keywords: ischemic heart disease; meldonium; ischemic ventricular arrhythmias; cytoprotection.

For citation: Grigoryan S. V., Hazarapetyan L. G., Stepanyan A. A. An Experience of Meldonium Use in Patients with Ventricular Arrhythmias of Ischemic Genesis. 2019;59(7):26–30.

SUMMARY

Ischemic heart disease (IHD) is often accompanied by cardiac rhythm disturbances particularly ventricular arrhythmias (VA) and their appearance in both chronic and acute forms of IHD is usually regarded as dangerous signal requiring the use of antiarrhythmic drugs. An important addition to hemodynamic therapy can be considered the use of cytoprotective drugs that improve the energy potential of cardiomyocytes. The purpose of this work is to study the comparative evaluation of the Mildronate effectiveness in patients with IHD and VA. **Methods.** Under dynamic observation were 147 patients with IHD and VA (Lown II–IV functional class). The diagnosis of angina pectoris was confirmed by clinical, exercise bicycle ergometry, Holter ECG monitoring, and echocardiography data. Holter ECG monitoring was used for recording VA, heart rate, episodes of ST-segment depression. The levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDLC), high-density lipoprotein cholesterol were determined. All patients were randomly divided into 2 groups. The first group (81 patients) received standard antianginal and antiarrhythmic therapy plus meldonium for 2 months. The second (control) group (66 patients) received standard antianginal and antiarrhythmic therapy only. Statistical analysis of the data was carried out using the statistical package SPSS 13.0. **Results.** A comparative analysis of the results showed that the use of meldonium in combination with basic therapy significantly improved clinical condition and quality of life indicators, increased exercise tolerance and improved systolic and

diastolic dysfunction in patients with IHD and VA. The positive effect of meldonium on LDLC levels was observed. Moreover, the combination of basic antianginal and antiarrhythmic therapy and meldonium in patients with ischemic genesis VA promoted significant reduction of ischemic episodes and decrease of VA, in particular allorhythmia. *Conclusion.* Results of this study suggest that the use of meldonium in patients with IHD and VA helps to optimize myocardial energy metabolism in conditions of ischemia and reperfusion.

Information about the corresponding author: Grigoryan Svetlana V. – MD, professor. E-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

В условиях ишемии наблюдается переход на анаэробный гликолиз и накопление избыточного количества свободных жирных кислот, что приводит к нарушению сократимости кардиомиоцитов, изменению их электрической активности и развитию желудочковых аритмий [1, 2]. В настоящее время важным дополнением к антиаритмической терапии можно считать применение препаратов, улучшающих энергетический потенциал кардиомиоцитов [3–5]. Одним из предлагаемых препаратов, способствующих кардиопротекции миокарда, является мельдоний [6]. Целью данной работы является оценка эффективности применения мельдония у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с желудочковой экстрасистолией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 147 больных с ИБС и желудочковыми экстрасистолами (II–IV градации по Lown). У всех больных была диагностирована стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, 62 из них перенесли инфаркт миокарда, и у 52 было проведено коронарное стентирование. Возраст больных варьировал от 37 до 70 лет.

Диагноз стенокардии напряжения подтверждался на основании клинической картины, результатов велоэргометрии, холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и глюкозы в крови. Всем больным проводили анкетирование, которое включало оценку качества жизни пациента и ведение клинического дневника, в котором регистрировали количество эпизодов болей и принятых таблеток нитроглицерина, частоту возникновения одышки, сердцебиения и перебоев в работе сердца.

Среди показателей толерантности к физической нагрузке определяли динамику продолжительности нагрузки и максимальной нагрузки во время велоэргометрии, а также оценивали миокардиальный резерв – произведение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для оценки общей и локальной сократимости миокарда методом эхокардиографии (аппарат Medison

SonoAce X6, «Samsung», Korea) определяли размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, время изометрического расслабления (ВИР) ЛЖ.

ХМ ЭКГ осуществляли при помощи портативных кардиорегистраторов фирмы «Cardiocode 300». Регистрировали нарушения ритма сердца, ЧСС, эпизоды депрессии сегмента ST. Характеристики ишемической депрессии сегмента ST у больных ИБС: горизонтальная или косонисходящая депрессия не менее 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от точки J; продолжительность эпизода депрессии не менее 1 мин; временной интервал между двумя подобными эпизодами не менее 1 мин. Для оценки ишемии миокарда у больных ИБС определяли суммарное количество ишемических эпизодов на ЭКГ.

Критериями исключения из исследования служили перенесенный в течение 1 мес инфаркт миокарда, аневризма ЛЖ, ФВ ЛЖ менее 35%, нарушения проводимости, а также получение за 1 мес до включения в исследование лечения метаболическими препаратами (триметазидин, мельдоний и др.).

Все больные методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Больным основной группы ($n=81$) наряду со стандартной антиангинальной и антиаритмической терапией было назначено применение мельдония (милдронат, «Гриндекс», Латвия) в течение 2 мес: в первые 10 дней по 1 ампуле внутривенно, затем внутрь по 500 мг 2 раза в день через 30 мин после еды. Больные контрольной группы ($n=66$) также получали стандартную антиангинальную и антиаритмическую терапию, однако без приема метаболического препарата.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью универсального статистического пакета SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

По данным велоэргометрии, увеличилась продолжительность физической нагрузки по отношению к исходной в основной группе на 20,9%, а в контрольной группе на 18,1% ($p<0,05$), а максимальная нагрузка – на 15,3%

Таблица 1. Сравнительная оценка некоторых эхокардиографических показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных основной и контрольной группы до и после 2-месячной терапии

Показатель	Основная группа (n=81)			Контрольная группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Размер АП, мм	38,7±2,09	36,1±1,3	<0,01	37,8±1,97	36,3±1,2	<0,167
КДР ЛЖ, мм	55,4±1,6	52,9±1,4	<0,001	55,6±1,8	53,1±1,4	<0,05
КДО ЛЖ, мл	112,3±4,8	108,9±3,7	<0,019	111,8±5,1	109,1±3,1	0,013
КСО ЛЖ, мл	44,1±4,2	42,0±2,8	<0,03	45,4±4,8	42,9±2,1	<0,05
ФВ ЛЖ, %	47,1±2,3	50,1±2,1	<0,002	47,4±2,8	49,3±2,7	<0,05
ВИР ЛЖ, мс	83,2±9,4	77,1±8,1	-	82,9±10,8	79,2±9,4	<0,09

АП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ВИР – время изометрического расслабления.

Таблица 2. Динамика изменения уровней липидного спектра крови у больных основной и контрольной групп в результате 2-месячной терапии

Показатель	Основная группа (n=81)			Контрольная группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ХС, ммоль/л	5,8±1,3	5,6±2,6	0,168	57,9±2,3	56,7±2,1	0,373
ТГ, ммоль/л	2,01±0,94	1,9±1,1	0,174	1,94±1,1	1,90±0,9	0,678
ЛВП, ммоль/л	1,34±0,38	1,40±0,68	0,528	1,28±0,9	1,37±0,7	0,638
ЛНП, ммоль/л	2,98±0,8	2,67±0,6	<0,05	3,04±0,93	3,02±0,9	0,168

ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

против 12,8% ($p<0,05$). Что касается миокардиального резерва, у больных основной группы его увеличение составило 23% при сравнении с контрольной группой – 17% ($p<0,01$).

Следовательно, можно считать, что применение мельдония как цито- и вазопротектора способствует увеличению эффективности антиангинальной базисной терапии. Улучшение клинического состояния больных ИБС, уменьшение клинических проявлений стенокардии и снижение потребности в нитроглицерине, а также констатация положительного действия мельдония на толерантность к физической нагрузке отмечены у больных ИБС [7].

Нами проведена сравнительная оценка эхокардиографических показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных с ИБС и желудочковой экстрасистолией, получавших мельдоний вместе с базисной антиангинальной и антиаритмической терапией в течение 2 мес (табл. 1).

Таким образом, можно отметить, что на фоне базисной терапии с применением мельдония наблюдаются благоприятные изменения структурно-функционального состояния сердца и его геометрии, а это способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда, тем самым препятствуя дальнейшему ишемическому ремоделированию сердца.

При анализе исходных данных липидного состава крови у больных с ИБС и желудочковыми экстрасистолами были выявлены нарушения липидного обмена, как в основной, так и в контрольной группах.

В течение 2-месячной терапии особого улучшения показателей липидного обмена (уровень ХС, ТГ и ЛВП) у больных обеих групп не обнаружено. Однако у больных, получающих базисную терапию и мельдоний, констатировано достоверное снижение уровня ЛНП, тогда как в контрольной группе подобного снижения не наблюдалось (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии мельдония на уровень ЛНП, тем самым оказывая нормализующее влияние на липидный состав крови у больных ИБС. Авторы, которые изучали влияние мельдония на липидный обмен у больных сахарным диабетом, пришли к аналогичному заключению [8, 9].

При анализе исходных данных ХМ ЭКГ как в основной, так и в контрольной группе больных, мы оценивали суммарное число ишемических эпизодов, а также количество и типы желудочковых экстрасистол. Оказалось, что в обеих группах больных было зарегистрировано значительное число ишемических эпизодов, особенно при физической нагрузке, и также желудочковых экстрасистол II–IV градации по Lown. Сравнительный анализ полученных результатов показал, что в результате 2-месячной терапии в обеих группах наблюдается снижение как частоты ишемических эпизодов, так и количества желудочковых экстрасистол (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют, что хотя базисная терапия, применяемая при лечении больных ИБС, уменьшает число ишемических эпизодов и часто-

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П №016028/02 от 23.10.2014 Торговое наименование: МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабульбарного введения, 100 мг/мл; Показания к применению: в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисморональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. Савостьяненко А.В. Применение Милдроната® при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Международный неврологический журнал №3 (65), 2014

2. Виничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю., Ильяш Т.И., Прокопив М.М., Унич П.П., Трепет Л.Н., Клинико – гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата Милдронат в остром периоде ишемического инсульта. Медичні перспективи. 2006. Том XI. 2 З. Кутіщенко Н.П., і др. Вплив Мілдроната на ефективність антіангінальної терапії у больних стабільною стенокардією напруження. Рациональна Фармакотерапія в Кардіології 2005., № 2., стр. 37 – 42. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИЛДРОНАТ®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindeks, 2019



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

Таблица 3. Сравнительный анализ изменения эпизодов желудочковых экстрасистол у больных ИБС основной и контрольной групп в результате 2-месячной терапии

Показатель	Основная группа (n= 81)			Контрольная группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Число суммарных ишемических эпизодов	34,2±8,9	21,3±5,8	<0,001	32,4±9,8	26,3±6,7	<0,05
Число желудочковых экстрасистол	983,4±17,8	327,3±10,4	<0,001	1056,6±20,3	856±10,3	<0,01
Парные желудочковые экстрасистолы	33,4±4,8	18,3±5,4	<0,001	35,1±6,3	28,4±12,3	<0,05
Аллоритмия (бигеминия, тригеминия)	24,3±5,3	15,4±2,1	<0,003	23,2±6,1	21,4±7,2	<0,169

ту желудочковую экстрасистолию, однако у больных, получающих сочетанную базисную терапию с мельдонием, наблюдался более высокий уровень достоверности снижения числа ишемических эпизодов и экстрасистолии. Более того, зарегистрировано достоверное уменьшение аллоритмии, что имеет большое значение для предотвращения опасных для жизни аритмий. Следовательно, применение мельдония в качестве цитопротектора способствует потенцированию как антиишемической, так и антиаритмической стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gizurarson S. Metabolic aspects of cardiac arrhythmias. - Göteborg; Billdal: Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine at Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg; Gizurarson, Sigfús; 2012. - 63p. ISBN 978-91-628-8449-9
2. Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G., Afanas'ev V.V. Theory and practice of treatment of patients with vascular comorbidity. Clinical guideline. -M.-SPb.: Medical book; 2013. - 358p. [Russian: Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г., Афанасьев В.В. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. - М.-СПб.: Медицинская книга, 2013. – 358с]. ISBN 978-5-86093-333-9
3. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. Therapeutic Archive. 2014;86(1):54–9. [Russian: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль pFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. Терапевтический архив. 2014;86(1):54-9]
4. Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. Current Opinion in Lipidology. 2016;27(2):148–54. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000274
5. Dzerve V, MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with milronate: a clinical trial “MILSS I”. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2011;47(10):544–51. PMID: 22186118
6. Mikhin V.P., Khlebodarov F.E. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. Russian Journal of Cardiology. 2010;15(4):83–92. [Russian: Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.

ВЫВОДЫ

1. Применение мельдония (милдронат) в комплексе с базисной терапией значительно улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает систолическую и диастолическую функцию у больных ишемической болезнью сердца с желудочковой экстрасистолией.
2. Сочетание базисной антиангинальной и антиаритмической терапии с мельдонием у больных ишемической болезнью сердца способствует значительному сокращению числа ишемических эпизодов и экстрасистолии.

Перспективы применения милдроната у больных с сендречно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал. 2010;15(4):83-92]

7. Dzerve V.Ya., Pozdnyakov Yu.M. Exercise capacity in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease, receiving long-term mildronate therapy. Russian Journal of Cardiology. 2011;16(1):49–55. [Russian: 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. Российский кардиологический журнал. 2011;16(1):49- 55]
8. Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N, Grīnvalde D, Shapirova J, Kluša V et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model. Biomedical Chemistry. 2011;57(5):490–500. PMID: 22629599
9. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology. 2010;15(2):45–51. [Russian: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал. 2010;15(2):45–51]

Поступила 15.02.19 (Received 15.02.19)