

Л.М. Ена, А.М. Христофорова

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

# Эффективность пролонгированной лекарственной формы мельдония (Тризипин® лонг) у пациентов с ишемической болезнью сердца

В открытом рандомизированном контролируемом с параллельными группами исследовании изучена эффективность пролонгированной лекарственной формы мельдония (Тризипин® лонг) у пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса ( $n=150$ ). Пациенты контрольной группы ( $n=50$ ) получали стандартную терапию, основной группы ( $n=50$ ) — дополнительно Тризипин® лонг («Микрохим», Украина), референтной группы ( $n=50$ ) — Милдронат® («Гриндекс», Латвия). Обследование включало общеклинические методы, тест с физической нагрузкой на велоэргометре, заполнение Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire — EQ-5D). Показано, что дополнительное применение препарата Тризипин® лонг повышает эффективность лечения у лиц с ишемической болезнью сердца по сравнению со стандартной терапией ( $p<0,01$ ). Отмечено уменьшение длительности ангинозных приступов на 29%, необходимости в принятии таблеток нитроглицерина — на 34%, а также повышение толерантности к физической нагрузке — на 9,2%, улучшение показателя качества жизни — на 15%. Эффективность пролонгированной формы мельдония (Тризипин® лонг) превышала таковую препарата Милдронат® ( $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, мельдоний, толерантность к физической нагрузке, качество жизни.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике, остается ведущей причиной смертности в Украине, что определяет необходимость дальнейшего поиска повышения эффективности лечения пациентов с этой патологией (Доценко Н.Я. и соавт., 2011; Task Force Members, Montalescot G. et al., 2013; Пархоменко А.Н., 2014).

Ишемия и каскад связанных с ней патологических реакций определяют модуляцию энергетического метаболизма как патогенетически целесообразную мишень в лечении пациентов с ИБС. Цитопротекторный эффект реализуется, в отличие от антиангинальных препаратов гемодинамического действия, путем оптимизации процессов образования и расхода энергии. В широком спектре разрабатываемых модуляторов энергетического обмена миокарда в настоящее время наиболее широко применяют фармакологические средства, повышающие снабжение миокарда глюкозой (инсулин, калия хлорид/декстроза), тормозящие  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот (СЖК) (триметазидин), блокирующих карнитин-пальмитиновый комплекс (мельдоний, этомоксир) (Ена Л.М. и соавт., 2006, Мойбенко А.А. и соавт., 2008).

Мельдоний, структурный аналог карнитина, обратимо ингибирует активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию  $\gamma$ -бутиробетаина в карнитин. С одной стороны, в условиях ограничения продукции карнитина снижается карнитинзависимый транспорт СЖК в митохондрии клеток мышечной ткани,

соответственно уменьшается интенсивность  $\beta$ -окисления длинноцепочечных СЖК при интактности окисления короткоцепочечных СЖК, компенсаторно увеличивается окислительное фосфорилирование глюкозы (Дзервен В., 2010; Лутай М.И. и соавт., 2014). С другой стороны, повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина, эфиры которого являются агонистами ацетилхолиновых рецепторов, обуславливает стимуляцию выработки оксида азота, в том числе клетками сосудистого эндотелия, что сопровождается каскадом эффектов, благоприятных в условиях атеросклеротического и гипертензивного поражения сосудов (Hanaki Y. et al., 1989; Калвиньш И.Я., 2002, Ермакович И.И., 2012).

Имеющиеся сегодня экспериментальные и клинические данные определяют широкие возможности применения мельдония при сердечно-сосудистых заболеваниях. С улучшением энергообеспечения миокарда и функции сосудистого эндотелия связывают эффективность применения препарата в комплексном лечении при ИБС, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, периферических заболеваниях сосудов (Суслина З.А. и соавт., 2005; Гордеев И.Г. и соавт., 2009; Дзерве В., 2010; Михин В.П. и соавт., 2010; Сиренко Ю.Н., 2012).

Востребованность мельдония в качестве средства

цитопротекторной терапии определяет разработку инновационных форм препарата, позволяющих поддерживать постоянную концентрацию действующего вещества в крови и уменьшить кратность приема. Пролонгированная лекарственная форма мельдония Тризипин® лонг, разработанная отечественной научно-производственной фирмой «Микрохим» с использованием современных технологий, обеспечивает равномерное высвобождение действующего вещества в течение 12–16 ч. Максимальная его концентрация в плазме крови достигается через 5–6 ч после приема препарата и постепенно снижается в течение последующих 18–20 ч, оставаясь в пределах терапевтического диапазона.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность пролонгированной формы мельдония (Тризипин® лонг) у пациентов с хронической ИБС.



## Объект и методы исследования

В открытое рандомизированное контролируемое с параллельными группами исследование включили 150 пациентов (средний возраст —  $60,5 \pm 0,3$  года) с хронической ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), верифицированным на основании рекомендаций Украинского общества кардиологов (Лутай М.И. и соавт., 2014).

Критериями включения в исследование были: подписание пациентом информированного письменного согласия на участие в исследовании; применение стандартной терапии в течение не менее 3 мес до включения в исследование; наличие не менее 4 ангиальных приступов в неделю; применение не менее 10 таблеток нитроглицерина в неделю; достижение целевого уровня артериального давления (АД) при офисном измерении: систолического АД (САД)  $< 140$  мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) —  $< 90$  мм рт. ст.; наличие клинически позитивного теста с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ).

Критериями исключения были: наличие других сопутствующих заболеваний и состояний, способных повлиять на результаты исследования, клинически значимые изменения лабораторных анализов, применение любых других метаболических препаратов.

Пациенты получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов и/или антагонисты кальция, статины, антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сут). Для купирования приступа стенокардии назначали нитроглицерин в форме таблеток для сублингвального применения по 0,0005 г.

Испытуемых распределили согласно схеме рандомизации на три группы по 50 человек:

- 1-я (контрольная) — продолжили применение базисной терапии;
- 2-я (референтная) дополнительно принимали мельдоний (Милдронат®, «Гриндекс», Латвия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки;
- 3-я (основная) — дополнительно принимали мельдоний с медленным высвобождением (Тризипин® лонг, «Микрохим», Украина) 1000 мг 1 раз в сутки. Курс лечения составил 28 дней.

Сформированные группы были сопоставимы по основным параметрам (табл. 1).

Использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Регистрацию жалоб пациента, объективное обследование, измерение АД и ЧСС, учет возникших побочных эффектов проводили на этапе скрининга; рандомизации; на 7; 14; 21 и 28-е сутки исследования.

Учет количества приступов стенокардии и количества принимаемого нитроглицерина за неделю проводили на основании анализа дневника пациента.

Электрокардиограмму (ЭКГ) в покое и при физической нагрузке на ВЭМ регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Megacart» с ВЭМ «EM 940» («Siemens»,

Германия), программная версия 4.8, в режиме 3-минутной ступенчато возрастающей непрерывной нагрузки с начальной мощностью 25 Вт. Определяли общую продолжительность нагрузочного теста, достигнутую пороговую мощность, объем выполненной работы (ОВР), время до появления ангинозного приступа и ишемической депрессии сегмента ST, глубину ишемической депрессии сегмента ST на пике нагрузки, время восстановления исходной ЭКГ. Интенсивность болевого ангинозного приступа оценивали в баллах по 3-балльной шкале (Weiner D. et al., 2006). Для оценки качества жизни (КЖ) использовали Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire — EQ-5D). Опросник включал 5 вопросов, оцениваемых по 3-балльной шкале и отражающих: подвижность — А; самообслуживание — В; активность в повседневной жизни — С; боль или дискомфорт — D; беспокойство или депрессия — E. КЖ оценивали на основании суммы полученных баллов.

Лабораторные исследования включали общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, проводимые по стандартным методикам в клинической лаборатории ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

ВЭМ, лабораторные исследования и заполнение опросника EQ-5D выполняли на этапе скрининга и после окончания курса терапии.

Основными критериями эффективности терапии считали: снижение частоты приступов стенокардии и количества принятого нитроглицерина за неделю; увеличение продолжительности нагрузочного теста.

В качестве дополнительных критериев использовали: время до появления ангинозного приступа; длительность и интенсивность болевого синдрома; величину максимальной депрессии сегмента ST на ЭКГ во время физической нагрузки; улучшение субъективной оценки состояния здоровья пациентов.

Переносимость лечения оценивали на основании зарегистрированных в период исследования побочных эффектов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Для сравнения групп по количественным показателям использовали критерий Стьюдента для независимых выборок, критерий Манна — Уитни или двухфакторный дисперсионный и ковариационный анализ. Для категориальных показателей — критерий  $\chi^2$  Пирсона. Определяли разность долей положительных результатов и оценивали для них 95% доверительный интервал. Уровень значимости считали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Число эпизодов стенокардии и принятого нитроглицерина являются важными характеристиками не только тяжести клинического течения ИБС, но и эффективности терапии. Об антиангиальной активности мельдония свидетельствует уменьшение количества ангинозных эпизодов и принятых таблеток нитроглицерина. Дополнительный, статистически значимый, антиангиальный эффект по сравнению с группой контроля зарегистрирован в обе-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных: количественные ( $M \pm m$ ) и категориальные частоты (%)

Показатель	Группа			p
	1-я (n=50)	2-я (n=50)	3-я (n=50)	
Возраст, лет	60,2±0,5	60,8±0,5	60,4±0,6	0,45
Пол	Мужчин, n (%)	35 (70)	41 (82)	0,30
	Женщин, n (%)	15 (30)	9 (18)	
Офисное САД, мм рт. ст.	132,4±1,0	135,6±0,6	134,0±0,8	0,01
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80,8±0,6	82,7±0,7	82,5±0,6	0,03
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин	73,0±1,4	69,7±1,4	69,5±1,5	0,07
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	1,00
Сахарный диабет, n (%)	9 (18)	9 (18)	10 (20)	0,60
Стенокардия	II ФК	38 (76)	39 (78)	0,59
	III ФК	12 (24)	11 (22)	
Продолжительность ИБС, лет	4,2±0,4	4,5±0,4	4,6±0,4	0,36
Инфаркт миокарда, n (%)	20 (40)	22 (44)	24 (48)	0,72
Количество приступов стенокардии в неделю	4,8±0,1	5,0±0,1	5,1±0,1	0,18
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	3,9±0,1	4,1±0,1	4,1±0,1	0,35
иАПФ, n (%)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	1,00
Антагонисты кальция, n (%)	33 (66)	29 (58)	26 (52)	0,44
Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, n (%)	29 (58)	22 (44)	23 (46)	0,32

p — достоверность различий между группами.

Таблица 2

Результаты относительного изменения количества приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю в исследуемых группах (%)

Показатель	Неделя	Группа		
		1-я (n=50)	2-я (n=50)	3-я (n=50)
Количество приступов стенокардии за неделю	1-я	-0,3±2,5	-17,5±2,1*	-20,1±1,9*
	2-я	-2,2±2,8	-20,3±2,3*	-21,6±2,3*
	3-я	-2,6±3,0	-20,9±2,2*	-25,3±2,2*
	4-я	-2,6±3,1	-22,4±3,2*	-27,8±2,2*
Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю	1-я	-2,0±3,4	-25,6±2,5*	-26,6±1,5*
	2-я	-1,3±3,9	-26,4±2,3*	-27,0±1,5*
	3-я	-0,6±3,4	27,3±2,3*	-31,7±2,3*
	4-я	-0,7±2,7	-28,6±3,0*	-34,3±2,5*

\*p<0,05 в сравнении с исходными показателями.



Таблица 3

Динамика показателей ВЭМ в исследуемых группах

Показатель	1-я, n=50 (M±m)		2-я, n=50 (M±m)		3-я, n=50 (M±m)		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	1	2	1	2	1	2			
Продолжительность нагрузочного теста, с	635±17	648±17*	601±16	650±14*	598±17	649±16*	<0,001	<0,001	0,41
Время до появления ишемической депрессии сегмента ST, с	468±20	475*±21	458±19*	474±20	467±19	490±20*	0,26	0,07	0,51
Время до ангинозного приступа, с	616±15	624±16*	577±17	597±17*	575±16	597±17*	0,01	0,0007	0,63
Мощность пороговой нагрузки, Вт	88,1±2,3	90,3±2,4*	79,5±2,4	85,6±2,4*	76,9±2,4	84,3±2,4*	0,04	0,003	0,48
Глубина ишемической депрессии сегмента ST, мм	1,63±0,03	1,56*±0,03	1,71±0,04	1,57±0,04*	1,74±0,04	1,55±0,04*	0,08	0,005	0,16
Интенсивность болевого синдрома, баллов	1,94±0,05	1,84±0,05	2,24±0,29	1,76±0,18*	2,12±0,27	1,50±0,17*	0,002	0,0003	0,51
Длительность болевого ангинозного приступа, с	26,5±4,2	18,4±2,6*	53,0±4,1	24,6±2,6*	51,4±4,3	23,2±2,4*	<0,001	<0,001	0,92
Время восстановления ЭКГ, с	299±15	298±16	314±18	276±18*	322±17	274±17*	<0,001	<0,001	0,42
Объем выполненной работы, кгм/мин	3715±177	3905±186*	3399±166	3783±162*	3364±172	3750±163*	<0,001	<0,001	0,87

В табл. 3 и 5: 1 – до лечения; 2 – после лечения; \*p<0,05; \*\*p<0,01 – достоверность различий до и после лечения в группах, p<sub>1-2</sub> – достоверность изменений между 1-й и 2-й группой; p<sub>1-3</sub> – достоверность изменений между 1-й и 3-й группой, p<sub>2-3</sub> – достоверность изменений между 2-й и 3-й группой.

Таблица 4

Количество пациентов, имеющих положительный ответ по основным и дополнительным переменным (n)

Переменные	1-я	2-я	3-я	χ <sup>2</sup> , p <sub>1-2</sub>	χ <sup>2</sup> , p <sub>1-3</sub>	χ <sup>2</sup> , p <sub>2-3</sub>
Уменьшение количества приступов стенокардии	18 (36%)	37 (74%)	45 (90%)	12,2, p<0,0005	9,7, p=0,002	6,3, p=0,04
Уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина	14 (28%)	37 (74%)	46 (92%)	28,0, p<0,001	35,1, p<0,001	5,8, p=0,05
Увеличение длительности нагрузочного теста на ≥30 с	3 (6%)	32 (64%)	44 (88%)	37,0, p<0,001	67,8, p<0,001	7,9, p=0,004
Уменьшение времени до появления ангинозного приступа	4 (8%)	15 (30%)	17 (24%)	14,9, p<0,001	19,4, p<0,001	0,56, p=0,75
Уменьшение длительности болевого приступа	5 (10%)	21 (42%)	27 (52%)	16,1, p<0,001	21,2, p<0,001	6,8, p=0,03
Снижение интенсивности болевого синдрома на ≥1 балла	7 (14%)	25 (50%)	25 (56%)	14,9, p<0,001	19,4, p<0,001	0,36, p=0,55
Уменьшение максимальной ишемической депрессии сегмента ST на ≥1 мм	10 (20%)	24 (48%)	31 (62%)	8,7, p=0,003	18,2, p=0,001	4,0, p=0,05
Повышение субъективной оценки КЖ на ≥25%	–	11 (22%)	20 (40%)	12,4, p<0,001	20,0, p<0,001	7,6, p=0,006

В табл. 4 и 6: p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между 1-й и 2-й группой; p<sub>1-3</sub> – достоверность различий между 1-й и 3-й группой; p<sub>2-3</sub> – достоверность различий между 2-й и 3-й группой.

их группах участников, принимавших мельдоний — основной и референтной (табл. 2).

Результаты ВЭМ демонстрируют повышение толерантности к физической нагрузке в условиях дополнительного назначения модулятора энергетического обмена мельдония как в обычной, так и пролонгированной форме (табл. 3).

Установлено статистически значимое увеличение длительности ВЭМ в группе пациентов, принимавших Тризипин® лонг, и в референтной группе (на 9,2±0,8 и 8,9±1,0% соответственно), повышение пороговой мощности (на 10,4±1,6 и 8,9±2,0% соответственно) и ОВР (на 14,9±2,5 и 13,7±2,1% соответственно) при отсутствии подобной динамики в контрольной группе.

Дополнительное включение в схему лечения препаратов Тризипин® лонг и Милдронат® сопровождалось статистически значимым в сравнении с контролем увеличением (на 22,4±3,5 и 19,8±4,2 с соответственно) временных интервалов до появления ангинозной боли, сокращением на 0,6±0,1 и 0,48±0,08 балла соответственно интенсивности болевого ангинозного приступа, уменьшением на 0,19±0,04 и 0,13±0,03 мм соответственно глубины ишемической депрессии сегмента ST на высоте пороговой нагрузки и укорочением времени восстановления ЭКГ на 48,3±12,2 и 38±10,0 с соответственно.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности дополнительного применения мельдония как фармакологического средства, демонстрирующего отчетливый антиангинальный и антиишемический эффект у лиц с ИБС, стабильной стенокардией напряже-

ния. При однотипности отмеченных сдвигов в исследуемой и референтной группах необходим специальный анализ для получения ответа на вопрос: имеет ли пролонгированная форма мельдония иные преимущества, помимо удобства применения и связанного с этим повышения приверженности лечению?

Известно (и подтверждено клиническим опытом и данными специальных исследований) о существенной вариабельности ответных реакций на применяемые в лечении пациентов с ИБС антиангинальные препараты гемодинамического действия. В полной мере это относится и к препаратам, модулирующим энергетический обмен миокарда. Этот феномен отмечен в международном мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MILSS II по оценке эффективности мельдония в лечении ИБС (Dzerve V. et al., 2010).

В проведенном нами исследовании отмечены индивидуальные различия в наличии и выраженности антиангинального и антиишемического эффектов, анализируемых на основе частоты положительного ответа по основным и дополнительным переменным (табл. 4). Представленные данные свидетельствуют, что большинство пациентов контрольной группы не отреагировали дальнейшим уменьшением количества приступов стенокардии и принятого нитроглицерина (64 и 72% соответственно). **Наиболее благоприятно выглядела группа лиц с ИБС, находившихся на лечении препаратом Тризипин® лонг:** лишь 10% пациентов не отвечали уменьшением числа ангинозных приступов и 8% продолжали принимать нитроглицерин в первоначальной дозе.

В то же время в референтной группе количество не ответивших (26%) было достоверно выше, чем в группе принимавших Тризипин® лонг.

Стратификация пациентов в зависимости от выраженности прироста толерантности к физической нагрузке показала, что предусмотренное протоколом исследования увеличение длительности нагрузочного теста на ≥30 с регистрировали у 88% пациентов, принимавших Тризипин® лонг, и у 64% пациентов референтной группы, что достоверно выше в сравнении с контрольной группой (6%). Сравнение референтной и исследуемой групп по параметру «Увеличение времени нагрузочного теста на ≥30 с» показало статистически значимое превышение по частоте положительных ответов в группе участников, принимавших Тризипин® лонг.

Повышение эффективности лечения в группе принимавших Тризипин® лонг отмечено и при анализе дополнительных переменных, определенных в исследовании. Значимые различия при сравнении с контрольной группой выявлены в отношении увеличения времени до появления ангинозного приступа, уменьшения интенсивности и длительности болевых ощущений, глубины ишемической депрессии сегмента ST во время физической нагрузки. **Суммарный положительный эффект по данным критериям в группе принимавших Тризипин® лонг оказался достоверно выше также в сравнении с пациентами, принимавшими Милдронат®.**

Антиангинальная и антиишемическая активность мельдония ассоциируется с улучшением КЖ пациентов с ИБС. Данные

Таблица 5

Динамика показателей теста EQ-5D в исследуемых группах (M±m, баллов)

Категория	1-я (n=50)		2-я (n=50)		3-я (n=50)		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	1	2	1	2	1	2			
A – подвижность	1,90±0,04	1,88±0,05	1,94±0,03	1,92±0,04	1,96±0,03	1,92±0,04	1,0	0,55	0,54
B – самообслуживание	1,06±0,03	1,06±0,03	1,10±0,04	1,10±0,04	1,22±0,06	1,08±0,04*	1,0	0,3	0,04
C – активность в повседневной жизни	1,34±0,07	1,32±0,07	1,36±0,07	1,26±0,06	1,36±0,07	1,260±,06	0,09	0,2	0,44
D – боль или дискомфорт	2,06±0,03	2,04±0,03	2,10±0,04	1,66±0,07*	2,10±0,07	1,58±0,07*	<0,01	<0,01	0,47
E – беспокойство или депрессия	1,90±0,08	1,84±0,07	1,88±0,07	1,56±0,07*	1,82±0,07	1,34±0,07*	0,002	<0,001	0,14
Общий тестовый показатель EQ-5D	8,26±0,15	8,14±0,13	8,38±0,15	7,50±0,11*	8,46±0,16	7,18±0,12*	<0,001	<0,001	0,07

опросника EQ-5D показали наличие проблем в категориях «Подвижность», «Активность в повседневной жизни», «Боль или дискомфорт» и «Беспокойство или депрессия». После лечения у пациентов контрольной группы значимой динамики суммарного тестового уровня показателя EQ-5D не выявлено, тогда как в группе принимавших Тризипин® лонг и референтной группе отмечено его достоверное снижение в среднем на 16 и 11% соответственно, что свидетельствует о повышении КЖ этой категории больных под влиянием лечения мельдонием.

Снижение суммарного балла EQ-5D связано с положительными изменениями в ответах пациентов в категориях «Боль или дискомфорт» и «Беспокойство или депрессия». Так, если до лечения >90% пациентов в совокупной выборке испытывали умеренную боль или дискомфорт и у 10% пациентов отмечены выраженные болевые ощущения, то после лечения в основной и референтной группе выраженных болевых ощущений не зарегистрировано. У 42% пациентов, принимавших Тризипин® лонг, отмечено отсутствие боли или дискомфорта, что сопоставимо с результатами, полученными в группе препарата Милдронат®, где подобную динамику отмечали у 34% пациентов.

Наряду со снижением степени болевых расстройств в обеих группах отмечено уменьшение выраженности тревоги и депрессии. До лечения лишь около 20% больных в совокупной выборке не испытывали тревожных симптомов; >70% испытывали умеренную, а >8% — выраженную тревогу и депрессию. После лечения отсутствие тревоги и депрессии отмечено у 66% пациентов, принимавших Тризипин® лонг, и 44% — участников референтной группы; умеренную тревогу и депрессию испытывали 34 и 56% пациентов соответственно. Отметим, что доля пациентов, отмечавших уменьшение депрессивного состояния на фоне лечения, была выше в группе, получавшей Тризипин® лонг, по сравнению с референтной группой принимавших Милдронат® ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,03$ ).

В исследуемых выборках проанализирована частота и доля больных, у которых показатель КЖ вырос на >25% (см. табл. 4). Установлены статистически значимые различия по данному показателю как между контрольной и основными группами, так и между принимавшими Тризипин® лонг и референтной группой.

Таким образом, результаты изучения антиангинальной, антиишемической активности, КЖ позволяют сделать вывод о превышающей эффективности терапии с дополнительным применением мельдония в сравнении со стандартной терапией.

Данные сравнительного анализа количества приступов стенокардии, принятого нитроглицерина и длительности нагрузочного теста свидетельствуют о превышающей эффективности пролонгированной формы мельдония (Тризипин® лонг) в сравнении с препаратом Милдронат®.

При анализе переносимости отмечено, что терапия с применением как исследуемого препарата Тризипин® лонг, так и референтного препарата Милдронат® хорошо переносилась пациентами. За весь период лечения не зарегистрировано серьезных побочных и нежелательных реакций и изменений лабораторных анализов, связанных с применением препаратов. Динамика жалоб пациентов представлена в табл. 6.

Наиболее часто пациенты всех групп жаловались на головную боль. Вторыми по частоте возникновения были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта — незначительные по выраженности болевые ощущения в животе, тошнота. Отметим, что указанные симптомы были не интенсивными, носили кратковременный характер и не требовали приема препаратов для их купирования, отказа от приема исследуемых препаратов и проходили самостоятельно.

При изучении витальных функций — динамики АД и ЧСС — установлены определенные групповые различия. В контрольной группе достоверно чаще регистрировали повышение как САД, так и ДАД (учитывали повышение/снижение САД на  $\geq 10$ , ДАД — на  $\geq 5$  мм рт. ст.). Обратная тенденция отмечена при дополнительном применении мельдония — более часто и выражено снижалось ДАД. Так, сдвиг ДАД в сравнении с исходным уровнем составил в группе принимавших Милдронат® —  $1,6 \pm 0,7$  мм рт. ст. ( $p=0,65$ ), Тризипин® лонг —  $-3,3 \pm 0,8$  мм рт. ст. ( $p=0,03$ ). Этот эффект следует рассматривать как положительный с учетом того, что у всех участников исследования имела место артериальная гипертензия. Отметим, что незначительное снижение ДАД, коррелирующее с улучше-

нием эндотелиальной функции и повышением биодоступности оксида азота, отмечено и в других исследованиях эффективности мельдония в условиях коморбидности ИБС, метаболического синдрома и гипертонической болезни (Лутай М.И. и соавт., 2014; Митченко О.И. та співавт., 2014).

## Выводы

1. Модулятор энергетического метаболизма Тризипин® лонг (мельдоний) проявляет антиангинальную активность на фоне стандартной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК: после 4 нед приема препарата в дозе 1000 мг/сут отмечено уменьшение количества ангинозных приступов на 27%, уменьшение количества принятого нитроглицерина на 33%.

2. **Дополнительное применение препарата Тризипин® лонг сопровождалось статистически значимым повышением толерантности к физической нагрузке:** увеличением продолжительности нагрузочного теста, мощности пороговой нагрузки, ОВР, удлинением временных интервалов до появления ангинозной боли и ишемической депрессии сегмента ST, уменьшением интенсивности болевого ангинозного приступа, глубины ишемической депрессии сегмента ST на высоте пороговой нагрузки, укорочением периода реституции.

3. Повышение эффективности лечения пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК путем дополнительного применения препарата Тризипин® лонг ассоциировано с улучшением КЖ: повышением суммарного тестового показателя опросника EQ-5D на 15% за счет положительной динамики в категориях «Боль или дискомфорт» и «Беспокойство или депрессия».

4. У лиц с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, ассоциированной с артериальной гипертензией, Тризипин® лонг потенцирует действие антигипертензивных средств: по сравнению со стандартной терапией снижение САД составило

Таблица 6

Частота развития побочных эффектов в исследуемых группах, n (%)

Побочный эффект	1-я (n=50)	2-я (n=50)	3-я (n=50)	$\chi^2 (p_{1,2})$	$\chi^2 (p_{1,3})$	$\chi^2 (p_{2,3})$
Головная боль	2 (4%)	6 (12%)	2 (4%)	2,21 ( $p=0,14$ )	— ( $p=1,0$ )	2,21 ( $p=0,14$ )
Боль в животе	2 (4%)	—	3 (6%)	2,04 ( $p=0,15$ )	0,21 ( $p=0,64$ )	3,12 ( $p=0,08$ )
Тошнота	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	0,20 ( $p=0,64$ )	0,20 ( $p=0,64$ )	0,0 ( $p=1,0$ )
Снижение САД	1 (2%)	—	2 (4%)	1,1 ( $p=0,29$ )	2,7 ( $p=0,1$ )	1,95 ( $p=0,16$ )
Повышение САД	6 (12%)	3 (6%)	1 (2%)	1,2 ( $p=0,28$ )	3,8 ( $p=0,05$ )	0,95 ( $p=0,33$ )
Снижение ДАД	3 (6%)	11 (22%)	18 (36%)	4,6 ( $p=0,03$ )	12,4 ( $p=0,004$ )	2,5 ( $p=0,11$ )
Повышение ДАД	8 (16%)	4 (8%)	4 (8%)	0,81 ( $p=0,36$ )	0,3 ( $p=0,6$ )	0,1 ( $p=0,8$ )



1,4±0,6 мм рт. ст.; ДАД — 3,3±0,8 мм рт. ст. (p<0,05).

**5. Пролонгированная лекарственная форма мельдония (Тризипин® лонг), наряду с удобством применения и повышением комплаенса, по сравнению с неретардной формой демонстрирует превышающую эффективность** по:

- частоте положительного ответа в категориях «Количество приступов стенокардии» ( $\chi^2=6,3$ ; p=0,04), «Количество таблеток потребляемого нитроглицерина» ( $\chi^2=5,8$ ; p<0,05), «Длительность нагрузочного теста» ( $\chi^2=7,9$ ; p=0,004);
- антиангинальной и антиишемической активности;
- повышению толерантности к физической нагрузке;
- улучшению КЖ.

Меньшая индивидуальная вариабельность определяет увеличение количества пациентов, реагирующих положительной динамикой на лечение препаратом Тризипин® лонг.

## Список использованной литературы

**Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В.** (2009) Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. РКЖ (Российский кардиологический журнал), 2(76): 54–58.

**Дзервен В.** (2010) Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI. Ліки України, 8(144): 99–101.

**Доценко Н.Я., Доценко Я.Н., Герасименко Л.В., Яценко О.В.** (2011) Гипертрофия левого желудочка и атеросклероз. Артериальная гипертензия, 1(15): 21–29.

**Ена Л.М., Чаяло П.П., Христофорова А.М.** (2006) Механизмы действия и перспективы применения препаратов для метаболической терапии ИБС. Укр. кардиол. журн., 5: 100–106.

**Ермакович И.И.** (2012) Место мельдония в коррекции эндотелиальной дисфункции. Здоров'я України, 5: 41.

**Калвиньш И.Я.** (2002) Милдронат и триметазидин: сходство и различия. Terra Medica, 3: 1–3.

**Лугай М.І., Волков В.І., Коваль О.А. та ін.** (2014) Рекомендації з діагностики та лікування стабільної стенокардії. Київ, 48 с.

**Лугай М.И., Лысенко А.Ф., Товстуха В.В. и др.** (2014) Оценка антиангинальной эффективности мельдония (Тризипина) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения. Укр. мед. часопис, 4(102): 50–53 (<http://www.umj.com.ua/article/77176>).

**Митченко О.І., Романов В.Ю., Ілюшина Г.Я.** (2014) Оптимізація лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та гіпертонічною хворобою із застосуванням Тризипину (мельдонію). Укр. мед. часопис, 2(100): 52–54 (<http://www.umj.com.ua/article/73505>).

**Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.** (2010) Перспективы применения милдроната у больных

сердечно-сосудистой патологией. РКЖ (Российский кардиологический журнал), 4(84): 83–92.

**Мойбенко А.А., Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н.** (2008) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наука-думка, Киев, 520 с.

**Пархоменко А.Н.** (2014) Ишемия в фокусе новых европейских рекомендаций по лечению ИБС 2013 года: взгляд эксперта. Здоров'я України, 4(329): 26–27.

**Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеев К.В.** (2012) Сравнительная эффективность Тиазозолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования. Артериальная гипертензия, 2(22): 19–32.

**Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др.** (2005) Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. Фарматека, 13: 99–104.

**Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Yu., Oganov R.** (2010) Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. Seminars in Cardiovascular Medicine, 16(3) (<http://www.grindeks.lv/mce/uploads/mici.pdf>).

**Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T.** (1989) Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 64(1): 157–160.

**Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al.** (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 34(38): 2949–3003.

**Weiner D.K., Sakamoto S., Perera S., Breuer P.** (2006) Chronic low back pain in older adults: prevalence, reliability, and validity of physical examination findings. J. Am. Geriatr. Soc., 54(1): 11–20.

## Ефективність пролонгованої лікарської форми мельдонію (Тризипин® лонг) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

**Л.М. Ена, Г.М. Христофорова**

**Резюме.** У відкритому рандомізованому контрольованому з паралельними групами дослідженні вивчено ефективність пролонгованої лікарської форми мельдонію (Тризипин® лонг) у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, стенокардією напруження II–III функціонального класу (n=150). Пацієнти контрольованої групи (n=50) отримували стандартну терапію, основної групи (n=50) — додатково Тризипин® лонг («Мікрохім», Україна), референтної групи (n=50) — Милдронат® («Гріндекс», Латвія). Обстеження включало загальноклінічні методи, тест із фізичним навантаженням на велоергометрі, заповнення Європейського опитувальнику оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire —

EQ-5D). Показано, що додаткове застосування препарату Тризипин® лонг підвищує ефективність лікування осіб із ішемічною хворобою серця порівняно зі стандартною терапією (p<0,01). Відзначено зменшення тривалості ангінозних нападів на 29%, кількості прийнятих таблеток нітроглицерину — на 34%, а також підвищення толерантності до фізичного навантаження — на 9,2%, поліпшення показника якості життя — на 15%. Ефективність пролонгованої форми мельдонію (Тризипин® лонг) перевищувала таку препарату Милдронат® (p<0,05).

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, мельдоній, толерантність до фізичного навантаження, якість життя.

## The effectiveness of long-acting meldonium (Trizipin® long) in patients with ischemic heart disease

**L.M. Yena, H.M. Khristoforova**

**Summary.** The efficacy of prolonged form of meldonium (Trizipin® long) in patients with ischemic heart disease, stable effort angina II–III functional class (n=150) was explored in an open randomized controlled parallel-group study. Patients of the control group (n=50) received standard therapy, the main group (n=50) — were additionally given Trizipin® long («Microkhim», Ukraine), the reference group (n=50) — Mildronate® («Grindeks», Latvia). The survey included general clinical methods, exercise test on bicycle ergometer, filling the European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D). It was shown that the additional use of Trizipin® long increased the efficacy of therapy in patients with coronary heart disease when compared with standard therapy (p<0.01). Anginal attacks reduced by 29%, the number of nitroglycerin tablets by 34%, the time of exercise tolerance test increased by 9.2% and quality of life assessed by score raised by 15%. There was excess efficiency of prolonged form of meldonium (Trizipin® long) compared with Mildronate® (p<0.05).

**Key words:** coronary heart disease, meldonium, exercise tolerance, quality of life.

### Адрес для переписки:

Христофорова Анна Михайловна  
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67  
ГУ «Институт геронтологии  
имени академика Д.Ф. Чеботарева  
НАМН Украины»,  
отдел клинической  
и эпидемиологической кардиологии  
E-mail: khrystof@mail.ru

Получено 16.10.2014

### Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

#### Тризипин® лонг

Р.с. № UA/12303/01/01, № UA/12303/01/02, № UA/12303/01/03 от 16.06.2014 г.

**Состав.** 1 таблетка пролонгированного действия содержит 500; 750 или 1000 мг 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата. **Фармакотерапевтическая группа.** Различные средства, стимулирующие метаболические процессы. **Код АТС.** C01E B22.

#### Милдронат®

Р.с. № UA/3419/02/01 от 06.08.2010 г., № UA/3419/02/02 от 13.12.2010 г.

**Состав.** 1 капсула твердая содержит 250 или 500 мг мельдония. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. **Код АТС.** C01EB.

**Фармакологические свойства.** Подавляя активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, снижают биосинтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот к митохондриям, препятствуют накоплению в клетках активированных форм недоокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина А, предупреждая их неблагоприятное воздействие. Восстанавливают равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках; предупреждают нарушение транспорта АТФ, активируют гликолиз, который происходит без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется  $\gamma$ -бутиробетин, обладающий сосудорасширяющими свойствами. **Побочные реакции.** Тахикардия, изменения АД, диспептические явления, аллергические реакции и др. **С полной информацией о препаратах можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению.**