

УДК 616.12-08.46-036.12-036.868-085+616.124.2+616.89-008

Л. Г. ВОРОНКОВ, А. С. СОЛОНОВИЧ, Г. Є. ДУДНИК, А. В. ЛЯШЕНКО

/ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна/

Динаміка стану когнітивної функції, якості життя та ендотеліозалежної вазодилатаційної відповіді у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на фоні прийому фіксованої лікарської комбінації мельдонію та гамма-бутиробетаїну

Резюме

Важливість корекції когнітивних порушень у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) визначається не лише мотивом покращення їх якості життя, а й необхідністю поліпшення прихильності до терапії та клінічного прогнозу. З цією метою ми застосували інноваційну лікарську комбінацію мельдонію з гамма-бутиробетаїном (Капікор), яку додавали до стандартної схеми лікування хворих з ХСН протягом чотирьох тижнів. Після вказаного лікування у досліджуваних спостерігали достовірне покращення показників когнітивної функції та якості життя, що також супроводжувалось суттєвим поліпшенням ендотеліозалежної вазодилатаційної відповіді за відсутності статистично достовірного впливу на рівень депресивних та тривожних проявів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, когнітивна дисфункція, якість життя, нейропсихологічне тестування, Капікор, ендотеліозалежна вазодилатація

У значної частини пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), за даними різних авторів – у 30–80 %, спостерігають зниження когнітивної функції (КФ) [1, 2]. Патогенетична схема формування когнітивних порушень при ХСН включає багато механізмів (рис. 1). Важливим наслідком когнітивної дисфункції (КД) є зниження комплаєнтності пацієнтів, що не лише погіршує якість їх життя, а й є важливою детермінантою клінічного прогнозу [3]. Погіршення пам'яті, уваги, виконавчої функції і швидкості психомоторних реакцій можуть впливати на здатність пацієнтів з ХСН контролювати захворювання, вчасно розпізнавати симптоми декомпенсації, регулярно дотримуватися терапевтичних режимів [4–6]. Приблизно 50 % повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН пов'язані з недостатньою обізнаністю хворих щодо свого захворювання і недотриманням рекомендацій з догляду за собою [3].

Іншим наслідком функціональних та структурних змін мозку при ХСН можуть бути депресивні та тривожні прояви, поширеність яких збільшується зі зростанням тяжкості даного синдрому [7]. Зазначені прояви пов'язані з погіршенням прогнозу при ХСН [8].

До механізмів, що можуть сприяти формуванню когнітивних порушень, належить порушення функції ендотелію (рис. 1). Одним із кардинальних проявів ендотеліальної дисфункції (ЕД) є нездатність судин до адекватної дилатації у відповідь на фізіологічні стимули [10].

Порушення ендотеліальної функції викликає каскад біохімічних реакцій, які призводять до ушкодження білої речовини головного

мозку (ГМ) шляхом демієлінізації підкіркових утворень та структурно-функціональних змін артерій і артеріол [11]. До зазначених змін належать, насамперед, потовщення базальної мембрани капілярів та підвищення проникності судинної стінки [12], які, у свою чергу, є потенційними чинниками погіршення ауторегуляторних можливостей церебральних судин. У дослідженні цереброваскулярної реактивності у пацієнтів з ХСН за допомогою транскраніальної доплерографії з використанням гіперкапічної газової суміші, як судинорозширювального засобу, було продемонстровано істотне зниження швидкості кровотоку в середній мозковій артерії після застосування вуглекислого газу, порівняно з групою контролю; зазначений ефект корелював з тяжкістю ХСН (функціональний клас (ФК) за NYHA) та величиною фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [13].

Крім того, на стан ендотеліальної та нейромедіаторної функцій негативно впливають низькоінтенсивне запалення та системний оксидантний (вільнорадикальний) стрес, які притаманні ХСН [14].

До потенційних чинників погіршення процесів нейромедіації в центральній нервовій системі відносять низку дисметаболических змін, які часто спостерігають у пацієнтів з ХСН, зокрема електролітні порушення, кислотно-лужний дисбаланс, печінкову дисфункцію, ендотоксемию, вітамінну недостатність [15, 16].

Пригнічення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи при ХСН маніфестує ацетилхолінергічною недостатністю, зокрема пригніченням процесу ацетилхолін-опосередкованої

нейротрансмісії на рівні центральних мозкових структур [17]. Холінергічна недостатність відіграє ключову роль у виникненні деменції різної етіології (як при хворобі Альцгеймера, так і судинної) [18], а також у природі порушень уваги й запам'ятовування інформації [19].

Незважаючи на стандартне лікування ХСН, яке включає препарати, здатні покращувати ендотеліальну функцію (ЕФ) (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину (АРА), карведилол, небіволол) [20–22], у таких пацієнтів навіть на фоні прийому вищезазначених лікарських засобів зберігається ЕД [23]. Тому пошук нових підходів може мати суттєве клінічне значення, зокрема і в плані корекції порушеної ЕФ.

Одним із нових підходів є активація NO-продукувальної функції ендотелію шляхом стимуляції ендотеліальних мускаринових рецепторів. У результаті експериментальних досліджень було встановлено, що відомий серцево-судинний засіб мельдоній здатний збільшувати активність eNOS шляхом стимуляції вищезгаданих рецепторів складними ефірами гамма-бутиробетаїну (ГББ) [24]. Передумовою реалізації такого ефекту є зростання тканинної концентрації ГББ внаслідок блокування мельдонієм синтезу карнітину, в процесі якого ГББ є вихідним субстратом [25]. Нагадаємо, що блокування синтезу карнітину лежить в основі класичного механізму терапевтичної дії мельдонію [26]. Важливо зазначити, що, на відміну від вищезгаданого «класичного» механізму, який реалізується поступово в процесі регулярного прийому мельдонію, ГББ-залежний ефект стимуляції синтезу ендотелію NO виникає швидко, тобто практично відразу після початку застосування препарату [25].

У виконаних пілотних дослідженнях було показано, що у пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (ішемічна хвороба серця (ІХС) зі стенокардією, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ), супутніми артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) та істотними порушеннями ендотеліальної функції) застосування фіксованої комбінації мельдонію 360 мг і ГББ 120 мг, за даними тесту з реактивною гіперемією, супроводжується швидким і вираженим (на 80 % від вихідного рівня впродовж першої години) збільшенням ендотеліозалежної вазодилатативної відповіді (ЕЗВД), у тому числі трансформацією останньої з прогностично вкрай несприятливої – парадоксальної, на адекватну [26, 27].

З огляду на доведену роль послаблення холінергічного впливу і порушення функції ендотелію у формуванні когнітивних порушень було вирішено з'ясувати, якою мірою терапевтичний вплив на зазначені ланки патогенезу останніх може виявитися корисним для їх подолання у пацієнтів з ХСН.

Метою нашого пілотного дослідження була оцінка можливого впливу інноваційної комбінованої лікарської форми у вигляді поєд-

нання мельдонію та гамма-бутиробетаїну (препарату Капікор) на ендотеліальну функцію, якість життя та деякі параметри КФ у пацієнтів з ХСН.

Матеріали та методи дослідження

Ми обстежили 24 пацієнтів зі стабільною ХСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<40 %) (Me=26,0) у віці від 43 до 74 років (Me=60,0). Серед досліджуваних переважали чоловіки (22 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ІХС (17 осіб) або дилатативна кардіоміопатія (ДКМП) (5 осіб). Супутня артеріальна гіпертензія (АГ) була у 19 осіб, цукровий діабет (ЦД) – у 5 осіб, постійна або персистуюча фібриляція передсердь (ФП) – у 14 досліджуваних (табл. 1). Усі пацієнти мали когнітивні порушення, виявлені за допомогою стандартизованого тестування (див. нижче).

Критеріями включення були: 1) вік хворих від 18 до 75 років; 2) клінічно маніфестована ХСН, зумовлена ІХС (в тому числі на фоні гіпертензивного серця), дилатативною кардіоміопатією; 3) ФВ ЛШ $\leq 40\%$; 4) II–IV ФК за NYHA; 5) наявність помірних когнітивних порушень.

У дослідження не включали пацієнтів: 1) віком понад 75 років; 2) з ФВ ЛШ $>40\%$; 3) з гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі; 4) з органічними ураженнями головного мозку (черепно-мозкова травма, інфекційні захворювання, пухлини); 5) з нейродегенеративними захворюваннями (хвороби Альцгеймера, Паркінсона); 6) з онкологічними та інфекційними захворюваннями; 7) тих, що приймали препарати, здатні впливати на когнітивну функцію (крім препаратів, які входять до стандартної терапії ХСН); 8) без когнітивної дисфункції; 9) з когнітивною дисфункцією, яка сягає ступеня деменції; 10) з незадоволюючою прихильністю до лікування.

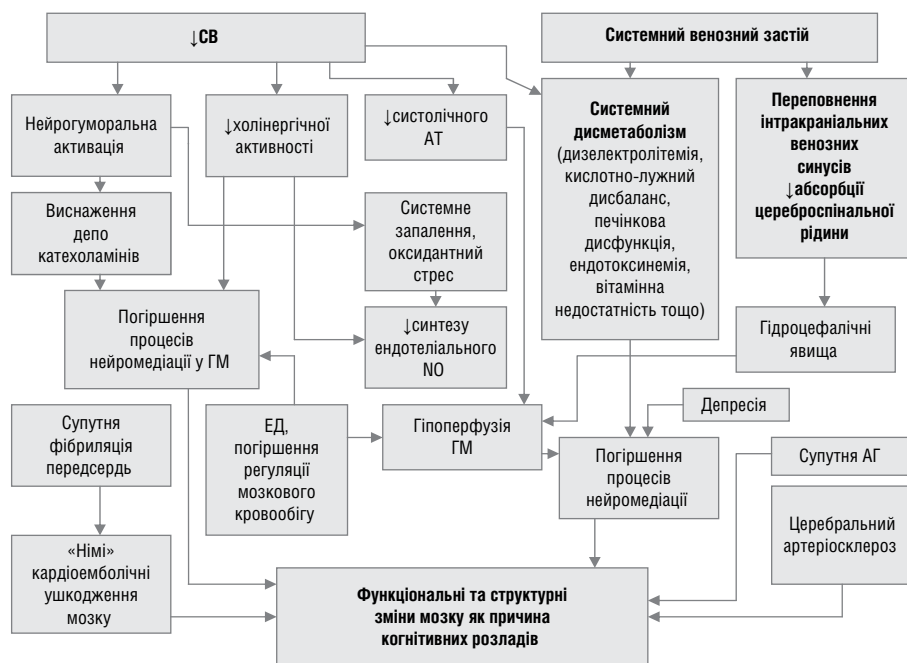


Рис. 1. Потенційні механізми формування когнітивної дисфункції при ХСН [9]

Таблиця 1. Клінічна характеристика та структура базової фармакотерапії обстежених пацієнтів

Показники	n	%
Загальна кількість пацієнтів	24	100
В тому числі чоловіків	22	91,7
Декомпенсована міокардіопатія	5	20,8
ІХС, тому числі в поєднанні з АГ	17	70,8
Супутній цукровий діабет	5	20,8
ФК II за NYHA	11	45,8
ФК III–IV за NYHA	13	54,2
Фібриляція передсердь постійна / персистуюча	14	58,3
Параметр	n	%
Прийом іАПФ або АРА	18	75
Прийом бета-блокатора	22	91,7
Прийом антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (АМР)	19	79,2
Прийом діуретика	21	87,5

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження з оцінкою якості життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Стан КФ оцінювали за допомогою стандартизованих методів нейропсихологічного тестування – скороченої шкали дослідження психічного статусу Mini-Mental State Examination (MMSE), проби Шульте [28, 29]; за допомогою шкали HADS оцінювали рівні депресії та тривоги. УЗ-діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії (ПЗВД ПА) проводили за допомогою проби Целемайера–Соренсена [30]. Статистичну обробку інформації здійснювали за допомогою відповідного пакета SPSS 22.0. Нормальність роз-

Таблиця 2. Показники гемодинаміки, когнітивних тестів, суми балів за шкалами якості життя, тривоги / депресії та ПЗВД до та після 4 тижнів лікування комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаніном

Показники	Вихідні, n=24 Me (LQ; UQ)	Через 4 тижні, n=24 Me (LQ; UQ)	p
ЧСС, уд/хв	73,5 (68,25; 83)	75,5 (70; 84,25)	0,739
АТ сист., мм. рт. ст.	115,000 (110; 120)	112,5 (110; 120)	0,873
MMSE, бали	25 (24; 26)	26 (24,25; 27)	0,00001
Проба Шульте, заг. час, с	279 (224,75; 339,75)	261,500 (219,25; 334,25)	0,0002
Проба Шульте, сер. час, с	55,8 (44,95; 67,85)	52,3 (43,85; 66,85)	0,0002
MLHFQ, бали	47 (31,25; 57,75)	44 (20,25; 54,5)	0,002
HADS тривога, бали	6 (3; 7,75)	5,5 (3; 7)	0,095
HADS депресія, бали	6 (3; 7)	5 (4;7)	0,471
ПЗВД, %	5,405 (3,125; 7,881)	8,581 (5,49; 11,12)	0,00003

поділу оцінювали за тестом Колмогорова–Смірнова. Для опису якісних ознак розраховували абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіану, верхній та нижній квартилі (Me (LQ; UQ)) (оскільки розподіл відрізнявся від нормально-го). Достовірність різниці показників до та після лікування визначали за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Комбінований препарат мельдонію з гамма-бутиробетаніном Капікор призначали по 2 капсули 3 рази на добу (кожні 8 годин) протягом чотирьох тижнів на фоні стандартної терапії ХСН (див. табл. 1). Кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін дозування та режиму прийому препаратів.

Результати та їх обговорення

Упродовж чотирьох тижнів лікування із застосуванням препарату Капікор достовірного впливу на ЧСС та рівень офісного АТ виявлено не було.

В той же час, наприкінці четвертого тижня лікування у досліджуваних пацієнтів виявлено суттєве статистично достовірне покращення КФ за даними тесту MMSE (рис. 2) та проби Шульте. Це також супроводжувалось статистично значущим поліпшенням якості життя за шкалою MLHFQ. Вказані ефекти асоціювались зі значним зростанням магнітуди ЕЗВД ПА (табл. 2) (рис. 3).

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать, що за результатами аналізу шкали HADS не виявлено достовірної різниці рівня депресивних проявів до та після лікування, хоча сума балів за шкалою тривоги мала статистично недостовірну тенденцію до зниження ($p=0,095$).

Аналіз індивідуальної динаміки суми балів за шкалою MMSE та ЕЗВД на фоні лікування препаратом Капікор показав, що покращення відповідних зазначених вище показників спостерігалось у переважної більшості обстежених, зокрема MMSE у 20 випадках, ЕЗВД – у всіх обстежених.

Основним результатом нашого дослідження є встановлення факту, що застосування інноваційної фіксованої комбінації мельдонію (360 мг) з гамма-бутиробетаніном (120 мг) тричі на добу супроводжується суттєвим достовірним покращенням результатів когнітивних тестів і показників якості життя за одночасного істотного поліпшення ЕЗВД. Отриманий сприятливий ефект зазначеної комбінації на стан КФ можна трактувати як наслідок раніше описаного холінергічного ефекту ГББ [27], результатом чого є як покращення процесів нейротрансмісії, так і поліпшення ендотеліозалежної регуляції церебрального кровотоку [12, 31].

Крім того, дані, які свідчать про суттєве покращення порушеної ЕФ у обстежених нами пацієнтів зі зниженою ФВ лівого шлуночка, можуть мати значення з позиції вивчення в майбутньому можливого впливу комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаніном на клінічний прогноз ХСН, оскільки довготермінове виживання таких хворих прямо корелює зі ступенем збереження у них ЕЗВД [32, 33]. З огляду на встановлену роль ЕЗВД в регуляції периферійного кровотоку та функції скелетних м'язів у пацієнтів з ХСН [34, 35], перспективним є планування у подальшому пілотного дослідження з вивчення впливу препарату Капікор на функціональний стан периферійної мускулатури та фізичну складову якості життя пацієнтів з ХСН.

КАПІКОР®

Інноваційний комбінований цереброкардіоваскулярний препарат з швидким стійким антиішемічним ефектом, оптимізацією енергозабезпечення та максимально фізіологічним відновленням функції ендотелію за рахунок вираженої та швидкої активації **NO-залежних ефектів**



CAPICOR®



ампули 5 мл №10
500 мг мельдонію дигідрат
182,5 мг γ-бутиробетайну дигідрат

капсули №60
180 мг мельдонію дигідрат
60 мг γ-бутиробетайну дигідрат



- Збагачує тканини киснем, покращує роботу серця, мозку та кровообігу;
- Знижує ризик та частоту розвитку стенокардії, інфарктів та інсультів;
- Гармонізує біоелектричну активність головного мозку, підвищує інтелектуальну працездатність;
- Захищає клітини організму від руйнування, покращує функції метаболізму;
- Покращує мікроциркуляцію на рівні капілярів та позитивно впливає на дистрофічні зміни і судин сітківки;
- Достовірно збільшує толерантність до фізичних навантажень навіть при виснаженні організму в умовах ішемії та стресу різного генезу

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Лікарська форма та склад: 1 капсула містить мельдонію дигідрату – 180 мг, гамма-бутиробетайну дигідрату – 60 мг; 1 ампула (5мл, розчиню для ін'єкцій) містить мельдонію дигідрату 500мг, гамма-бутиробетайну дигідрату 182,5мг.
Показання. У складі комплексної терапії ІХС, стенокардії, особливо при недостатній ефективності або непереносимості антаганістичних препаратів першої лінії; хронічної серцевої недостатності; постінфарктного кардіосклерозу; дисормональної кардіоміопатії; гострого та хронічного порушення мозкового кровообігу (інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія, цереброваскулярна недостатність); нейроциркуляторної дистонії та вегетосудинної дисфункції; в період реабілітації післяінфарктних хворих для збільшення переносимості фізичного навантаження; для відновлення функції ендотелію при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда, цереброваскулярних захворюваннях, нирковій недостатності, бронхіальній астмі, первинній легеневій гіпертензії, цукровому діабеті, еректильній дисфункції, гестозах, метаболічному синдрому тощо.
Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату та його компонентів. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах). Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, ниркова та печінкова недостатність. **Побічні реакції** класифіковано відповідно за системами органів та частотою виникнення MedRA: часто (≥1/100 до <1/10), рідко (≥1/1000 до <1/100). **Часто:** алергічні реакції, болю голови, інфекції дихальних шляхів, часто – диспепсія, дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка **Рідко:** підвищена чутливість, виключаючи алергічний дерматит, кропив'янку, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку, збудження, почуття страху, нудоти, порушення сну, парестезії, тремор, гіпестезія, шуми у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, неприємність; відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), зміна чи прискорення ритму серця, відчуття дискомфорту в грудях/болю, підвищення/зниження артеріального тиску, еозинофілія, гіперемія, білість шкіри, запалення у горлі, кашель, дистное, апное, втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі в животі, сухість у роті або гіперсалівація, дисгевзія (металевий смак у роті), болі у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми, поліакурія, загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя та ніг, відчуття жару або холоду, холодний піт.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Р. П. №UA/12399/02/01 від 01.12.16, №UA/12399/01/01 від 04.10.17 Виробник АТ «Олайнфарм»



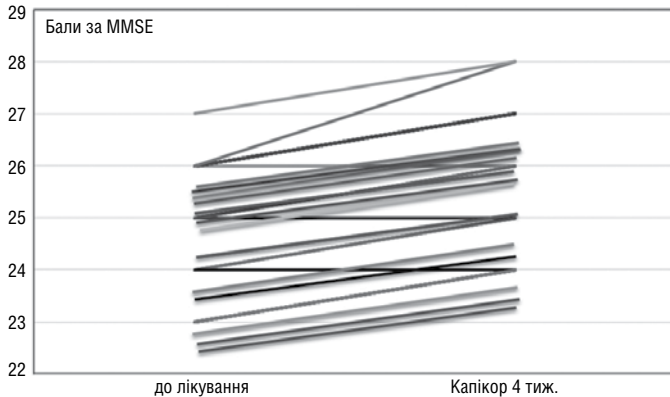


Рис. 2. Індивідуальна динаміка суми балів за шкалою MMSE у пацієнтів із ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетатаїном

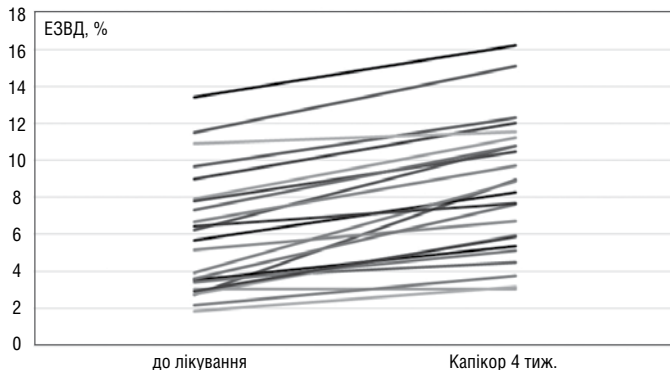


Рис. 3. Індивідуальна динаміка ЕЗВД у пацієнтів з ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетатаїном

Висновки

Прийом протягом 4 тижнів пацієнтами з ХСН і зниженою ФВ ЛШ фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетатаїном (препарат Капідор), яку додавали до стандартного базового лікування (ІАПФ, бета-блокатор, АМР, діуретик), супроводжувався у них достовірним покращенням стандартизованих показників КФ (сума балів за шкалою MMSE, час виконання проби Шульце) та поліпшенням якості життя у вигляді достовірного зниження суми балів за MLHFQ.

Зазначені ефекти супроводжувалися істотним статистично вірогідним покращенням ЕЗВД ПА за даними тесту з реактивною гіперемією.

Список використаної літератури

1. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure / G. Zuccala, C. Cattel, E. Manes-Gravina [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 63. – P. 509–512.
2. Bennett S. J. Cognitive deficits in patients with heart failure: A review of the literature / S. J. Bennett, M. J. Saue // *Journal of Cardiovascular Nursing.* – 2003. – Vol. 18(3). – P. 219–242.
3. Alexandra M. Hajduk. Cognitive impairment and self-care in heart failure / Alexandra M. Hajduk // *Clinical Epidemiology.* – 2013. – Vol. 5. – P. 405–415.
4. Gavrira M. Cognitive impairment in patients with advanced heart failure and its implication on decision-making capacity / M. Gavrira, N. Pliskin, A. Kney // *Congest Heart Fail.* – 2011. – Vol. 17. – P. 175–179.
5. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature / R. L. C. Vogels, P. Scheltens, J. M. Schroeder-Tanka, H. C. Weinstein // *European Journal of Heart Failure.* – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 440–449.

6. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure / R. L. C. Vogels, J. M. Oosterman, B. Van Harten [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2007. – Vol. 55 (11). – P. 1764–1770.
7. Sohani Z. N. Does depression impact cognitive impairment in patients with heart failure? / Z. N. Sohani, Z. Samaan // *Cardiol. Res. Pract.* – 2012. DOI: 10.1155/2012/524325 Source: PubMed.
8. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure / W. Jiang, J. Alexander, E. Christopher [et al.] // *Archives of Internal Medicine.* – 2001. – № 161. – P. 1849–1856.
9. Воронков Л. Г. Когнітивна дисфункція при хронічній серцевій недостатності: механізми, наслідки, можливості корекції / Л. Г. Воронков, А. С. Солоневич // *Серцева недостатність та коморбідні стани.* – 2017. – № 2 – С. 39–46.
10. Петрищев И. Н. Дисфункція ендотелія. Причини, механізми, фармакологіческая корекція / под ред. И. Н. Петрищева. – СПб., 2003. – 184 с.
11. Локшина А. Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / А. Б. Локшина, В. В. Захаров // *Неврологический журнал.* – 2006. – Т. 11, Прил. 1. – С. 57–64.
12. Путилина М. В. Роль дисфункції ендотелія в формуванні судинних когнитивних порушень. Возможные терапевтические стратегии / М. В. Путилина, Ч. К. Донгак // *Фарматека : медицинский журнал.* – 2010. – № 12. – С. 39–45.
13. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure / D. Georgiadis, M. Sievert, S. Cencetti [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 407–413.
14. Буквальцев В. И. Дисфункція ендотелія як інтегральний фактор ризику атеросклероза і можливості її корекції / В. И. Буквальцев, Т. В. Камышова, М. Б. Спасская // *Клиническая фармакология.* – 2002. – Т. 11, № 5. – С. 30–32.
15. Дамулин И. В. Когнитивные расстройства при дисметаболических и сосудистых поражениях головного мозга / И. В. Дамулин, Л. М. Антоненко // [Електронний ресурс] : – Режим доступу до журн.: www.mcxicor.ru/neurology/pdf/met_2008_1.pdf. Загл. с экрана (18.02.17).
16. Michael J. Angel. Metabolic Encephalopathies / Michael J. Angel // *Neurol. Clin.* – 2011. – Vol. 29 (4). – P. 837–882.
17. Захаров В. В. Медикаментозная терапия деменции / В. В. Захаров, И. В. Дамулин, Н. Н. Яхно // *Клин. фармакология и терапия.* – 1994. – № 3. – С. 69–75.
18. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research / J. Hardy // *Neuron.* – 2006. – Vol. 52. – P. 3–13.
19. Чистик Т. В. Холинэргическая стратегия в лечении когнитивных нарушений при старении / Т. В. Чистик // *Міжнародний неврологічний журнал.* – 2015. – № 2 (72). – С. 147–152.
20. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients / M. D. Flather, S. Yusuf, L. Kober [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
21. Ignaro L. J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker / L. J. Ignaro // *Blood Pressure.* – 2004. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 2–16.
22. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A. J. S. Coats, M. B. Fowler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1651–1658.
23. Воронков Л. Г. Ендотелій-залежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л. Г. Воронков, І. А. Шкурят, Є. М. Бесага // *Укр. Кардіол. Журнал.* – 2005. – № 6. – С. 86–89.
24. Hypothetical gamma-butyro-betaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action / I. Kalvinsh, A. Gutcaits, L. Bagdoniė [et al.] // *Medical Hypotheses and Research.* – 2006. – Vol. 3 (3). – P. 803–812.
25. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 275–279.
26. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини / Л. Г. Воронков, І. Д. Мазур, М. Р. Ільницька, Л. С. Вайда // *Кровообіг та гемостаз.* – 2015. – № 1–2. – С. 5–6.
27. Сьякте Н. И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капидора – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н. И. Сьякте, М. Я. Дзинтаре, И. Я. Калвинш // *Медицинские перспективы.* – 2012. – Т. XVII (2). – С. 1–7.
28. Миронова Е. Е. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие / Е. Е. Миронова. – Мн. : Женский институт ЭНВИЛА, 2006. – 146 с.
29. Захаров В. В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В. В. Захаров // *Consilium medicum.* – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 82–90.
30. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24 (6). – P. 1468–1474.

31. Путилина М. В. Дисфункции эндотелия и применение антиоксидантов при цереброваскулярных заболеваниях / М. В. Путилина // Consilium medicum. Неврология. – 2010. – № 1. – С. 15–17.
32. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (1). – P. 65–69.
33. Воронков. Л. Г. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности: определяющая роль системных патофизиологических механизмов /
- Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2016. – Додаток № 2 – С. 6–11.
34. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure / R. Hambrecht, E. Fiehn, C. Weigl [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2709–2715.
35. A contemporary view on endothelial function in heart failure / E. Shantsila, B. J. Wrigley, A. D. Blann [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – № 14 (8). – P. 873–81.

Резюме

Динамика состояния когнитивной функции, качества жизни и эндотелийзависимого вазодилатационного ответа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на фоне приема фиксированной лекарственной комбинации мельдония и гамма-бутиробетина

Л. Г. Воронков, А. С. Солоневич, А. Е. Дудник, А. В. Ляшенко

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, Украина

Важность коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определяется не только мотивом улучшения качества их жизни, но и необходимостью повышения приверженности к терапии и улучшения клинического прогноза. С этой целью мы использовали инновационную лекарственную комбинацию мельдония и гамма-бутиробетина (Капикор), которую добавляли к стандартной схеме терапии ХСН в течение четырех недель. После указанного лечения у исследуемых наблюдалось достоверное улучшение показателей когнитивной функции и качества жизни, что также сопровождалось существенным улучшением эндотелийзависимого вазодилатационного ответа при отсутствии статистически достоверного влияния на уровень депрессивных и тревожных проявлений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, качество жизни, нейропсихологическое тестирование, Капикор, эндотелийзависимая вазодилатация

Summary

The dynamics of cognitive function, quality of life and flow-mediated vasodilatory response in patients with chronic systolic heart failure under meldonium and gamma-butyrobetaine combination administration

L. G. Voronkov, A. S. Solonovych, A. E. Dudnik, A. V. Liashenko

SI «M.D. Strazhesko Institute of cardiology», MAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Correction of cognitive impairment in patients with chronic heart failure is very important for improving their quality of life and adherence to therapy. In our pilot study we evaluated the dynamics of cognitive function, quality of life and flow-mediated vasodilatory response (FMVR) in patients with systolic CHF under meldonium and gamma-butyrobetaine combination (Capicor) administration. Capicor was prescribed t.i.d. (every 8 hours) in addition to the standard treatment regimen for patients with CHF for four weeks. Our pilot study demonstrates that 4-week Capicor administration improves cognitive function and quality of life in patients with CHF associated with significant FMVR improvement. However, there were no significant changes of anxiety and depression levels by HADS score.

Key words: chronic heart failure, cognitive impairment, quality of life, neuropsychological tests, Capicor, vasodilatory response