

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ДИНАМИКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ АРТЕРИЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ

Дзерве В.Я.^{1*}, Поздняков Ю.М.²

Научный институт кардиологии Латвийского университета¹, Рига, Латвия; Московский областной кардиологический центр², Жуковский, Московская область

Резюме

Приведены данные 3 проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований с участием больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и болезнью периферических артерий (БПА) с целью сравнения динамики показателей велоэргометрии, силы различных скелетных мышц у больных ИБС, динамики толерантности к физической нагрузке у больных БПА на фоне продолжительной стандартной терапии с добавлением или без добавления Милдроната (М).

Результаты исследования в условиях 3- и 12-месячного лечения ИБС и 24- недельного лечения БПА у пациентов, употребляющих М, показали значительное увеличение продолжительности ВЭМ нагрузки и максимальной достигнутой нагрузки, существенное увеличение максимальной силы 2 отличительных по своему составу волокон мышечных групп у больных ИБС, значимый прирост абсолютной продолжительности тредмил нагрузки (ACD) у больных БПА по сравнению с группой Плацебо. Результаты подтверждают целесообразность и безопасность длительного применения М. Благоприятное влияние М на ACD сохраняется даже через месяц после прекращения добавления М в схему лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, болезнь периферических артерий, велоэргометрия, скелетные мышцы, толерантность к физической нагрузке, стандартная терапия, милдронат.

Экспериментально установлено, что милдронат (М) обладает кардиопротективными свойствами, т. е. способствует выживанию клеток миокарда в условиях ишемии. Этот эффект обусловлен уникальным механизмом действия М, который, подавляя синтез и реабсорбцию карнитина, снижает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, предотвращая повреждение мембран митохондрий вследствие накопления в них метаболитов жирных кислот. Вследствие ограниченного транспорта и окисления жирных кислот (СЖК) в митохондриях включается альтернативный путь производства энергии путем окисления глюкозы [4].

Под влиянием М в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина, который способствует биосинтезу NO – окиси азота, основного фактора, регулирующего тонус сосудов и влияющего также на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов. В совокупности эти эффекты обуславливают положительное действие М на микроциркуляцию [5].

Установлено также, что М активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза – гексокиназу и пируватдегидрогеназу, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Под влиянием М повышается активность этих фер-

ментов и индуцируется их биосинтез. Таким образом, М является цитопротектором 2-го поколения, механизм которого основан на коррекции метаболизма, оптимизации процессов производства и потребления кислорода, предотвращении повреждения мембран клеток, возобновлении внутриклеточного транспорта АТФ, восстановлении функции ионных насосов и индукции биосинтеза и накопления белков, ответственных за альтернативные процессы энергообеспечения и сохранение жизнеспособности ишемизированной ткани [4,5,7,9].

Следовательно, имеются основания предполагать, что в клинике ишемической болезни сердца (ИБС) и болезни периферических артерий (БПА), т. е. в условиях ишемии, свойства М могут проявляться в виде повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения систолической функции миокарда, снижения периферического сопротивления артерий и, в конечном счете, повышением качества жизни пациентов.

Цель настоящего исследования заключалась в проверке одной из составляющих вышеизложенной гипотезы – возможности повышения толерантности к физической нагрузке больных ИБС и БПА на фоне длительного применения М в сочетании со стандартной терапией путем рандомизированных клинических исследований.

Задачи исследования – сравнение динамики показателей велоэргометрии (ВЭМ), силы различных скелетных мышц у больных ИБС, динамики толерантности к физической нагрузке у больных БПА на фоне продолжительной стандартной терапии с добавлением или без добавления М.

Материалы и методы

Для достижения цели были проведены 3 проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований с участием больных ИБС и БПА.

В первое исследование (**исследование А**) было включено 120 пациентов ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) из двух клинических центров Латвии и Литвы. Критерием включения являлось наличие ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA, которая развилась в результате ИБС. Для объективизации отбора пациентов обязательным требованием было наличие систолической дисфункции миокарда, подтвержденной ЭхоКГ. Исследование завершили 117 пациентов.

Было проведено сравнение результатов пероральной терапии в течение 3-х месяцев следующими комбинациями лекарств:

Второе исследование (**исследование В**) по оценке эффективности и безопасности терапии М в сочетании со стандартной терапией проводилось в течение 12 месяцев на 278 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III класса (Canadian Cardiovascular Society) обоего пола в 37 исследовательских центрах 4 стран – Латвии, Литвы, России и Украины (MILSS II). Пациенты принимали М в дозе 500 мг 2 р/сут (137 пациентов) или плацебо (П) (141 пациент). В течение всего периода исследования пациенты принимали индивидуально подобранную базисную (стандартную) терапию, включающую β-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор АПФ, блокатор рецепторов ангиотензина II.

Третье исследование (**исследование С**) по оценке эффективности и безопасности терапии М в дозе 500 мг 2 р/сут в сочетании со стандартной терапией проводилось в течение 24 недель с участием 62 больных ПБА со стабильными симптомами перемежающейся хромоты (ПХ) в течение не менее 3 месяцев в одном клиническом центре Латвии. Завершили исследование 57 пациентов.

В соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации (1964, доп. 2002), перед включением в исследование пациенты были проинформированы о сущности и условиях проводимого исследования, а также было получено их письменное согласие на добровольное участие в исследовании.

Основной критерий эффективности – повышение толерантности к физической нагрузке после 3- или 12- месячного курса лечения больных ИБС и после 6- месячного лечения больных БПА.

Таблица 1

Группы пациентов, комбинация и дозировка лекарств

Группа пациентов	Комбинация лекарств	Доза лекарств (мг/ день)
1-я исследуемая группа (ML20)	Милдронат + Лизиноприл	1000 + 20
2-я исследуемая группа (ML5)	Милдронат + Лизиноприл	1000 + 5
Контрольная группа (L20)	Плацебо + Лизиноприл	----- + 20

Показателями толерантности к физической нагрузке служили:

- динамика продолжительности нагрузки во время ВЭМ;
- динамика показателей максимальной нагрузки во время ВЭМ;
- динамика показателей суммарной внешней работы во время ВЭМ;
- динамика продолжительности выполнения нагрузки до появления отклонения сегмента ST не менее, чем на 1 мм на ЭКГ во время проведения ВЭМ;
- изменение продолжительности выполнения нагрузки до появления приступа стенокардии во время проведения ВЭМ;
- гемодинамическая реакция на нагрузку (динамика артериального давления, частоты пульса с определением двойного произведения (DP) и миокардиального резерва (MR));
- динамика продолжительности пробы с физической нагрузкой на тредмиле (ТФН)
- динамика максимально возможной нагрузки

3-х мышечных групп: мышц кисти, производящих аддукцию большого пальца руки, мышц предплечья, производящих сжатие кулака (handgrip) и икроножных мышц, производящих плантарную флексию;

ВЭМ проводили согласно стандартному протоколу, начиная с нагрузки 25 W со ступенчатым приростом нагрузки на 25 W через каждые 3 минуты.

ВЭМ проводили перед и после 3- месячного лечения (исследование А), перед лечением, после 6 мес. и 12 мес. лечения (исследование В).

В исследование включили только тех пациентов, у которых продолжительность ВЭМ теста в 2-х визитах перед рандомизацией не отличалась более чем на 15 %.

Основные показатели ВЭМ: продолжительность нагрузки в минутах (ЕТ), максимальная нагрузка W (ML); суммарная внешняя работа ΣPW, kJ (PW= нагрузка в W x ЕТ (s)/ 1000 в каждой ступени ВЭМ; миокардиальный резерв (MR). Для определения MR, вычисляли двойное произведение (DP) систолического артериального давления (P_s) и частоты сердечных сокращений (F) перед (DP_B) и после ВЭМ (DP_{max}): DP= P_s x F x 10⁻². MR=DP_{max}/DP_B.

Показатель восстановления пульса определялся по формуле:

$AR = ML \times F_{\max} / \text{вес (кг)} \times F_{2\min}$ где F_{\max} – частота сердечных сокращений в максимуме нагрузки, $F_{2\min}$ – частота сердечных сокращений на 2-й минуте после прекращения ВЭМ.

Показатель выносливости определялся по формуле:

$$IR = ML \times 1000 / \text{вес (кг)} \times F_{\max}$$

ТФН проводили согласно стандартному протоколу с постоянной скоростью ходьбы 3,2 км/час со ступенчатым приростом наклона на 2% через каждые 2 минуты. Критериями прекращения ТФН служили симптомы ПХ. Фиксировалось абсолютное (ACD) и инициальное (ICD) расстояние до ПХ. Определение максимально возможной нагрузки мышц кисти и икроножных мышц проводилось специальными динамометрами, описанными ранее [8].

Статистическая обработка результатов

Обработку данных проводили с помощью системы SPSS vers.15. Использовались стандартные методы описательной статистики, дисперсионный анализ, известные критерии значимости.

Результаты

1. Толерантность к физической нагрузке (ВЭМ).

Показатели велоэргометрии при сравнении их динамики в течение 3- месячного курса терапии (**исследование А**):

а) продолжительность нагрузки: во всех 3 группах пациентов наблюдается статистически значимое увеличение (в гр. *L20* $p=0,04$; *ML20* $p=0,0004$; *ML5* $p=0,03$). В различиях между группами статистическая значимость не наблюдается, хотя прирост продолжительности нагрузки в группе *ML20* наиболее выражен (в среднем – 60 сек. по сравнению с 45 сек в гр. *ML5* и 36 сек в гр. *L20*).

в) максимальная достигнутая нагрузка: во всех 3 группах пациентов наблюдается увеличение после

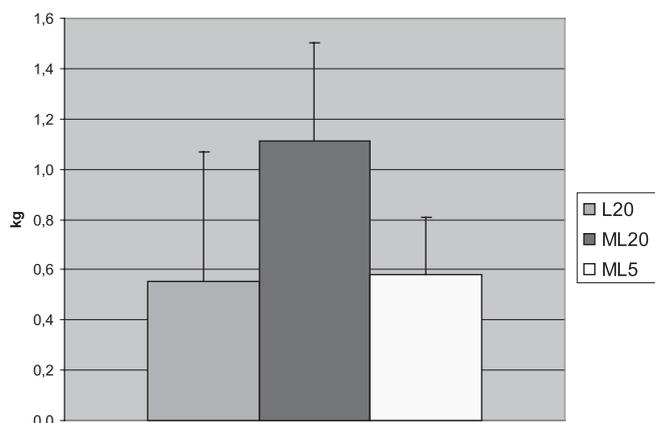


Рис.1. Изменение максимальной силы аддукции большого пальца руки после 3 мес. курса лечения (кг±SE).

лечения, однако статистически значимый прирост имеется только в обеих гр. комбинированной терапии М, где прирост, в среднем, 8% (*ML20* с $73,6 \pm 4,6$ до $80,0 \pm 5,2$ W $p=0,003$; *ML5* с $74,4 \pm 4,3$ до $80,3 \pm 4,7$ W $p=0,048$).

с) суммарная внешняя работа: во всех 3 группах пациентов наблюдается увеличение после лечения (*ML20* $p=0,0004$; *ML5* $p=0,009$; *L20* $p=0,006$).

д) гемодинамическая реакция на нагрузку: прирост систолического артериального давления (ΔP_s) на фоне максимальной нагрузки (по сравнению с давлением перед нагрузкой) до и после лечения в группе *L20* составляет $6,25 \pm 3,18$ mmHg, *ML5*: $3,52 \pm 2,2$ мм рт. ст. а в группе *ML20* прирост минус $1,73 \pm 1,9$ мм рт. ст.. Различия ΔP_s между группами *L20* /*ML5* и *L20* / *ML20* статистически достоверны ($p=0,01$ и $p=0,002$ соответственно).

Прирост диастолического артериального давления (ΔP_d) на фоне максимальной нагрузки до и после лечения в группах статистически достоверно не отличается, хотя ΔP_d в группе *ML20* наименьший (*ML20*: $1,81 \pm 0,98$; *ML5*: $2,74 \pm 1,97$; *L20*: $2,69 \pm 2,0$ мм рт. ст.).

Сравнивая прирост пульсового артериального давления на фоне максимальной нагрузки до и после лечения в группе *L20* этот показатель составляет $4,18 \pm 2,34$ мм рт. ст., в группе *ML5* – $0,8 \pm 1,45$ а в гр. *ML20* – минус $3,08 \pm 2,76$ мм рт. ст. Различия между группами *L20* /*ML5* и *L20* / *ML20* статистически достоверны ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно).

Анализируя соотношения надежд (*odds ratio* – OR) между группами в отношении изменений P_s на фоне максимальной нагрузки констатировали, что пациентам *ML20* в результате лечения в 1,5 раза больше надежд достичь уменьшение прироста P_s на фоне максимальной нагрузки по сравнению с пациентами группы *L20* (интервал OR 95% значимости – 0,6; 3,4), а пациентам *ML5* – в 1,4 раза больше надежд (интервал OR 95% значимости – 0,6; 3,1).

Анализируя OR в отношении изменений P_d на фоне максимальной нагрузки констатировали, что пациентам *ML20* в результате лечения в 1,1 раза больше надежд достичь уменьшения прироста P_d на фоне максимальной нагрузки по сравнению с пациентами группы *L20* (интервал OR 95% значимости – 0,5; 2,3), также пациентам *ML5* – в 1,1 раза больше надежд (интервал OR 95% значимости – 0,5; 2,4).

Анализируя OR в отношении изменений пульсового давления в максимуме нагрузки констатировали, что пациентам *ML20* в результате лечения в 1,5 раза больше надежд достичь уменьшения его прироста на фоне максимальной нагрузки по сравнению с пациентами группы *L20* (интервал OR 95% значимости – 0,6; 3,5), а пациентам *ML5* – в 1,4 раза больше надежд (интервал OR 95% значимости – 0,6; 3,3).

Миокардиальный резерв после курса лечения увеличивался во всех 3 группах, однако статистиче-

Таблица 3

Сводные данные статистической обработки результатов (исследование А) ↑ - увеличение; ↑ – стат. дост. изменения не наблюдаются в группе L20; ↑ – наблюдается во всех группах фон – состояние до двойной слепой терапии; t – статистически недостоверная тенденция

Метод исследования Показатель (среднее +/- CO)	После 3-х месячной терапии		
	ML20	ML5	L20
Велоэргометрия	↑ p=0.0004 vs. фон	↑ p=0.03 vs. фон	↑ p=0.04 vs. фон
время нагрузки (мин.)	↑ p=0.003 vs. фон	↑ p=0.048 vs. фон	↑ (t)
максимальная нагрузка суммарная работа пок. восстановления ЧСС	↑ p=0.0004 vs. фон	↑ p=0.009 vs. фон	↑ p=0.006 vs. фон
	↑ p=0.0002 vs. фон	↑ (t)	↑ (t)
миокардиальный резерв	↑ p=0.046 vs. фон	↑ p=0.02 vs. фон	↑ (t)
Максимальная сила мышц конечностей (динамометрия)	↑ p=0.01 vs. фон	↑ p=0.02 vs. фон	↑ (t)
Тест аддукции большого пальца руки			
Максимальная сила (кг)			
Тест плантарной флексии	↑ p=0.034 vs. фон	↑ (t)	↑ (t)
максимальная сила (кг)			

ски значимый прирост имел место только в обеих группах комбинированной терапии М, где прирост в среднем 10% (ML20 с $2,1 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,1$ Ед. $p=0,046$; ML5 с $1,9 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,1$ Ед. $p=0,02$).

Показатель восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) после курса лечения увеличивался во всех 3 группах, однако статистически значимый прирост на 14,3% был только в гр. ML20 с $1,4 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,1$; $p=0,0002$.

2. Максимальная сила мышц конечностей

а) тест аддукции большого пальца руки: в группах ML20 и ML5 после курса лечения наблюдается статистически значимое увеличение максимальной силы – в гр. ML20 с $15,94 \pm 1,19$ до $17,6 \pm 1,13$ кг ($p=0,01$) или на 10,4%, а в гр. ML5 – с $15,95 \pm 1,19$ до $16,5 \pm 1,26$ кг ($p=0,02$) или на 3,4%. В гр. L20 имеет место тенденция к приросту.

Суммарные данные изменения силы в группах отражены на рис.1

в) тест плантарной флексии: статистически значимое увеличение максимальной силы после курса лечения наблюдается только в гр. ML20 с $70,83 \pm 7,77$ до $77,21 \pm 8,32$ кг ($p=0,01$) или на 9%. В гр. ML5 и L20 имеет место тенденция к приросту.

с) тест сжатия кулака: во всех группах наблюдалось статистически недостоверное увеличение в ходе лечения.

Результаты исследования В показали, что после 12 мес. лечения ИБС продолжительность велоэргометрической нагрузки пациентами, принимающими М, увеличилась на 10%, тогда как в группе П – лишь на 2,4%. Разница продолжительности выполнения ВЭМ на 12-м месяце между группами терапии составила 13% в пользу группы М ($p=0,009$). Следует отметить, что в группе П продолжительность ВЭМ после 6 мес. лечения даже снижается и к 12 месяцам этот параметр на 2,1% ниже по сравнению с продолжительностью

ВЭМ на 6 месяцах лечения (рис.2). Кроме того, при анализе подгрупп пациентов в зависимости от возраста было выявлено, что терапия М также увеличивала продолжительность ВЭМ пациентами старше 70 лет.

Максимальная достигнутая нагрузка: среднее изменение максимальной достигнутой нагрузки в группе пациентов, получавших М, составило $7,78 \pm 13,90$ W, тогда как в группе плацебо, – $0,10 \pm 12,40$ W ($p<0,001$). Это означает, что через 12 мес терапии величина максимальной достигнутой нагрузки пациентами М увеличилась на 6,7%, а разница в показателях максимальной достигнутой нагрузки на 12-м месяце между группами М и П составила 8,3% в пользу первой группы пациентов.

Длительность выполнения нагрузки до появления отклонения сегмента ST

До начала терапии среднее время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в группе М составило $425,63 \pm 160,97$ с, в группе плацебо – $398,98 \pm 145,75$ с (различия между группами статистически недостоверны, $p=0,185$). Через 12 мес лечения этот показатель в группе М увеличился

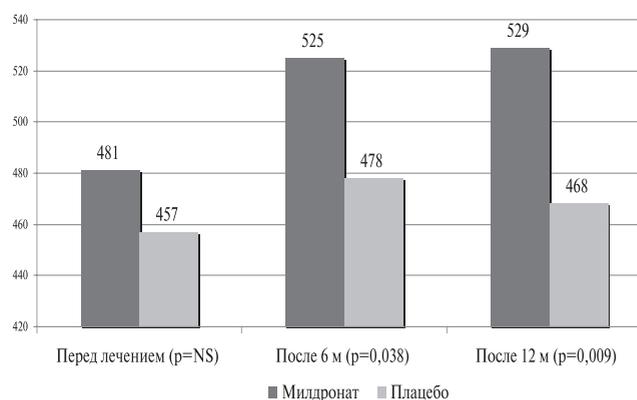


Рис.2 Продолжительность велоэргометрической нагрузки (сек).

Таблица 4

Изменения АСД по сравнению с визитом рандомизации (1-3) и ΔАСД 1 мес после окончания курса по сравнению с показателем на 24 нед.(4)

1) После 4 нед		2) После 12 нед.		3) После 24 нед.		4) 1 мес. после окончания /24 нед.	
М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)
85.04 ±93.44	54.67 ±82.31	176.07 ±154.85	67.67 ±89.69	231,22 ±179,02	126 ±120,72	19.68 ±85.58	-31.43 ±79.17
p=0.141		p=0.003		p=0.026		p=0.032	

до $483,83 \pm 193,99$ с, в то время как в группе плацебо – до $425,98 \pm 159,12$ с ($p=0,01$). Следовательно, 12-месячная терапия М увеличила продолжительность выполнения велоэргометрической нагрузки до появления депрессии сегмента ST (не менее чем на 1 мм) на 13,6% по сравнению с исходными показателями, разница в показателях на 12-м месяце между группами М и плацебо составила 13,9% в пользу пациентов группы М.

Изменение продолжительности выполнения нагрузки до появления приступа стенокардии во время проведения ВЭМ: средняя продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии у больных в группе М составляла $460,50 \pm 155,51$ с, в группе плацебо – $443,29 \pm 148,23$ с ($p=0,340$). Через 12 мес лечения у пациентов, получавших исследуемый препарат, этот показатель увеличился до $490,50 \pm 207,27$ с, в то время как в группе больных, принимавших плацебо, практически не изменился – $443,06 \pm 168,91$ с ($p=0,044$). Таким образом, терапия Милдронатом в течение 12 мес позволяет увеличить продолжительность выполнения нагрузки до появления приступов стенокардии на 6,5% по сравнению с исходными показателями, разница в показателях на 12-м месяце между группами М и плацебо составила 10,6% в пользу пациентов группы Милдроната.

Результаты исследования С обобщены в табл.4 и 5.

Из приведенных данных следует, что по мере продолжения лечения в обеих группах АСД увеличивается, однако разница прироста существенно больше в гр. М (кроме лечения длительностью 4 нед). Особо следует отметить, что разница в АСД между группами сохранилась и через один месяц после прекращения терапии, где АСД в гр. М даже несколько прирастает ($19,68 \pm 85,58$ м), в то время как в гр. П снижается ($-31,43 \pm 79,17$ м)

Такая же динамика наблюдается и в отношении ИСД (табл.5).

Обсуждение результатов

Обсуждая результаты исследования динамики толерантности к физической нагрузке в условиях 3- и 12- месячного лечения ИБС и 24 -недельного лечения ПБА с добавлением в терапевтическую схему Милдроната, следует отметить, что они вполне согласуются с выдвинутой гипотезой о влиянии М на энер-

гетический метаболизм тканей, в т.ч. миокарда и скелетных мышц. Клиническим подтверждением этого следует считать приведенные данные о повышении уже после 3 – месячной терапии М таких показателей толерантности как продолжительность ВЭМ нагрузки и максимальная достигнутая нагрузка, значимый прирост АСД и ИСД у больных БПА, употребляющих М, и также существенное увеличение максимальной силы 2 различных по своему составу волокон мышечных групп у пациентов, употребляющих М. Следует, однако, отметить, что прирост основных показателей ВЭМ нагрузки в группе М у больных ИБС более убедителен после 12 мес непрерывного лечения, а прирост АСД и ИСД – после 24 недель лечения ПБА. Эти результаты косвенно подтверждает ранее выдвинутый тезис о целесообразности длительного применения М и в значительной мере отвечает на вопрос о продолжительности безопасного применения этого корректора метаболизма [1].

Кроме того, обращает внимание факт, что благоприятное влияние М сохраняется даже через месяц после прекращения добавления М в схему лечения ПБА. Научный и практический интерес вызывают также наши данные о динамике гемодинамической реакции во время и после ВЭМ в условиях применения М, в частности, об **уменьшении** прироста артериального давления в максимуме ВЭМ в гр. *ML20* и *ML5* по сравнению с гр. *L20* и увеличении показателя восстановления ЧСС в гр. *ML20* в конце курса лечения. Как известно, увеличение ЧСС во время работы определяют 2 механизма:1)»центральная команда» в начале работы (до прироста ЧСС до 100 х/мин), которая снимает парасимпатическую регуляцию и 2) стимуляция симпатической нервной системы (СНС), которая определяет дальнейший прирост ЧСС во время работы вследствие включения геморефлексов с работающими мышцами. Предполагается, что активация этих рефлексов связана с усиленным образованием молочной кислоты в работающих мышцах с последующей активацией СНС, которая, в свою очередь, способствует развитию прессорной реакции во время нарастающей нагрузки [6]. В свете этих физиологических механизмов развития прессорной реакции очень привлекательными являются наши результаты о торможении прироста артериального давления в максимуме ВЭМ нагрузки в гр.М, что

Таблица 5

Изменения ICD по сравнению с визитом рандомизации (1-3) и Δ ICD 1 мес после окончания курса по сравнению с показателем на 24 нед.(4)

1) После 4 нед		2) После 12 нед		3) После 24 нед		4) 1 мес после окончания /24 нед	
М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)
40.81 ±58.95	32.53 ±50.29	89.26 ±105.78	23.03 ±57.73	123.93 ±114.73	50.30 ±62.56	24.88 ±66.69	10.61 ±51.42
p=0.549		p=0.025		p=0.033		p=0.265	

можно объяснить предотвращением образования лактата Милдронатом. Уменьшение ЧСС сразу после нагрузки определяется возобновлением активности парасимпатической нервной системы (ПНС). Считается, что показатель восстановления ЧСС является отражением возобновления вагального тонуса и независимым индикатором смертности. Доказано, что у больных ИБС независимо от ангиографической находки, функции левого желудочка и толерантности к нагрузке, существует тесная взаимосвязь между снижением показателя восстановления ЧСС и увеличением смертности [2,10].

Методом перфузионной сцинтиграфии показано, что снижение показателя восстановления ЧСС свидетельствует об ишемии миокарда [3]. Из изложенного следует, что полученные нами данные о статистически значимом увеличении показателя восстановления ЧСС в гр. *ML20* имеют исключительную важность, так как свидетельствуют о том, что М в составе комплексной терапии ИБС с ХСН может благоприятно повлиять на выживаемость пациентов. Можно предполагать, что этому способствует также увеличение чувствительности барорефлекса под влиянием длительной терапии М, что нами было показано ранее [12].

Интерес вызывают также полученные данные о динамике максимальной силы различных мышечных групп в ходе лечения М. Как было показано, в гр. *ML20* было установлено статистически значимое увеличение силы аддукции большого пальца руки ($p=0,01$) и плантарной флексии ($p=0,01$), в гр. *ML5* – увеличение силы аддукции большого пальца руки ($p=0,02$), а в тесте нагрузки мышц предплечья не установлены значимые различия от гр.П. Эти данные необходимо анализировать в контексте с проблемой мотивации пациента и хорошо известными фактами об изменениях морфо-функциональной структуры скелетной мускулатуры при развитии ХСН. Участвующие в исследовании 3 мышечные группы различаются по крайней мере по 2 параметрам – массы и распределению мышечных волокон в мышцах. Икроножная мускулатура представляет собой смесь волокон I (резистентные к утомлению) и II типа (быстро утомляемые)

с пропорционально большим удельным весом I типа. Мышцы предплечья, наоборот, содержат больше волокон II типа. Мышцы большого пальца руки в основном состоят из волокон II типа. Следовательно, сравнивая все 3 мышечные группы с точки зрения однородности структуры, заключаем, что мускулатура большого пальца руки является наиболее однородной. В специальных исследованиях последнего десятилетия доказано, что при развитии ХСН имеет место атрофия мышц, угнетение оксидативных ферментов и соотношения волокон I и II типа вследствие преимущественной атрофии волокон I типа. Следовательно, пропорция волокон II типа в скелетной мускулатуре увеличивается [11]. Оценивая наши результаты в свете вышеизложенного, становится понятным, почему увеличение максимальной силы при добавлении М наблюдается в основном в мускулатуре большого пальца руки: 1) мотивировать пациента выполнить максимальную нагрузку с небольшой группой мускулатуры легче; 2) субъективные ощущения пациента при развитии максимальной силы большой мышечной группы значительно отличаются (боль) и пациент интуитивно «щадит» себя. Следовательно, тест аддукции большого пальца руки следует считать наиболее точным, о чем, в частности, свидетельствует в 7-12 раз меньшее стандартное отклонение по сравнению с тестами плантарной флексии и сжатия кулака; 3) то, что прибавление М к стандартной терапии в обеих группах вызывает увеличение максимальной силы мышц первого пальца руки подчеркивает значение упомянутых физиологических и методологических аспектов, а то, что увеличение силы мышц не наблюдается в гр. *L20* наглядно свидетельствует о значении добавления М *per se*. Эти данные и также данные об увеличении абсолютного расстояния перемежающейся хромоты у пациентов БПА группы М свидетельствуют об улучшении функционального состояния скелетной мускулатуры.

Выводы

1. Милдронат в составе комплексной терапии ишемической болезни сердца и пациентов с болезнью периферических артерий повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамический

профиль во время нагрузки и улучшает функциональное состояние скелетной мускулатуры.

2. Милдронат может быть рекомендован для продолжительного лечения больных ишемической

болезнью сердца с симптомами стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности, а также с симптомами болезни периферических артерий.

Литература

1. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; 84 (4):158-168.
2. D.P. Vivekananthan, E.H. Blackstone, C.E. Pothier et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. J Am coll Cardiol, 2003, 42: 831-838.
3. Georgouslias P, Orfanakis A, Demakopoulos N. et al. Abnormal heart rate recovery immediately after treadmill testing: correlation with clinical, exercise testing, and myocardial perfusion parameters. J Nucl Cardiol, 2003, 10 (5): 498-505.
4. Kalviņsh I. Mildronate. The mechanisms of action and perspectives of use. Riga, Grindex, 2002; 36.p]
5. Liepinsh E, Vilskersts R., Loca D., et al. Mildronate, an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in Isolated Rat Heart Infarction. J. Cardiovascular Pharmacology: 2006; 48 (6):314-319.
6. Rowell L.B. Human cardiovascular control. New York, Oxford University Press, 1993, 503 p.
7. Rupp H, Zarain-Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. Herz 2002; 27 (7):621-636.
8. Skards J, Dzerve V. A device for determining the contraction strength of the tibial muscle in man VIa. Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova. 1975 Jun; 61(7):1095-7.
9. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions Cardiovasc. Res. 1997; 33 (2):243-257.
10. Tiukinhoy S, Beohar N, Hsie M. Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehab, 2003; 23: 84-87[11] Ventura-Clapier, Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure J. Physiol. 2003; 555(1): 1-15.
11. Vitols A, Voita D, Dzerve V. Mildronate improves carotid baroreceptor reflex function in patients with chronic heart failure. Seminars in Cardiovascular Medicine 2007; 13: 6.

Abstract

The paper presents the results of 3 prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of patients with coronary heart disease (CHD) and peripheral artery disease (PAD). The aim was to compare veloergometry parameters and skeletal muscle strength in CAD patients, as well as exercise capacity dynamics in PAD patients, during long-term standard therapy with or without additional administration of mildronate (M).

According to 3- and 12-month results for CAD patients, M groups demonstrated substantial increases in veloergometry exercise duration and maximal workload, as well as skeletal muscle strength, compared to placebo groups. In PAD patients, 24-week M therapy was associated with substantial increase in absolute claudication distance (ACD) during treadmill test, compared to placebo. Long-term M therapy was effective and safe. Positive effects on ACD were observed even one month after the end of M treatment.

Key words: Coronary heart disease, peripheral artery disease, veloergometry, skeletal muscles, exercise capacity, standard therapy, mildronate.

Поступила 02/02 – 2011