

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Стаценко М.Е.*, Туркина С.В., Беленкова С.В.

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоград

Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–70 лет, страдающих ХСН II–III функционального класса по классификации ОССН (2007) в раннем постинфарктном периоде и сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и автономной кардиальной нейропатией. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. Пациентам 1-й группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1г/сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. Исследовали динамику показателей вариабельности сердечного ритма, качества жизни больных с сердечной недостаточностью, систолическую и диастолическую функции, а также ряд метаболических показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обмена. Показано, что кардиопротектор милдронат в составе комплексной терапии ХСН у больных СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией обладает достоверным положительным влиянием на течение последней, антиишемическим эффектом, снижает степень выраженности сердечной недостаточности и улучшает качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью, оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, что имеет особое значение для больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, автономная кардиальная нейропатия, милдронат.

Сахарный диабет (СД) 2 типа — заболевание, представляющее собой непосредственную угрозу жизни и смерти для пациентов. Неутешительность прогнозов связана как с распространенностью этого заболевания, так и высокой инвалидизацией и смертностью у больных СД, причиной которых являются сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, инсульт [8, 23]. Сердечно-сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции [8], что обусловлено рядом причин: развитием микро- и макроангиопатий, нейропатий, и, прежде всего, автономной кардиальной нейропатии (АКН) [30].

Сочетание АКН и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД является часто встречающимся синдромом [15, 21, 22], что драматически усиливает клинические проявления сердечно-сосудистой патологии у больных СД и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе внезапной смерти [38].

По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность диабетической АКН варьирует от 1% до 90% [20, 41]. Ее проявлениями могут быть тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физи-

ческой нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия и удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. Даже доклиническая стадия АКН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, анпноэ во сне, «кардиореспираторных арестов» [4].

В настоящее время доказано, что основными факторами риска развития диабетических нейропатий вообще и АКН является неадекватный гликемический контроль [28], высокий уровень триглицеридов (ТГ) [37], избыточный вес, курение и артериальная гипертензия [29, 39]. «Метаболический» патогенез АКН обусловлен гетерогенным процессом, включающим формирование оксидативного стресса [26], развитие дислипидемии, нарушения коагуляционного гемостаза [34], дисфункцию эндотелия [31] и изменения состояния клеточной мембраны в целом [25]. Активация перекисного окисления липидов, белков сопровождается ослаблением естественных антиоксидантных систем защиты [26].

Говоря о лечении диабетической нейропатии следует отметить, что все препараты, используемые в настоящее время (ингибиторы альдозоредуктазы, трициклические антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, витамины группы В) не имеют патогенетической направленности и дока-

Таблица 1

Клиническая характеристика и кардиогемодинамические показатели больных сравниваемых групп

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	30	30
Возраст	62,9±1,66	62,8±1,43
Мужчины\женщины	15/15	13/17
ИМ с зубцом Q\ без зубца Q	8/22	10/20
Пациентов с ГБ\без ГБ	27/3	28/2
ФК по NYHA	2,77±0,1	2,71±0,1
Дистанция 6 минутной ходьбы, м	283±10,7	279±14,3
САД, мм рт ст	124,7±13,5	121,3±15,8
ДАД, мм рт ст	77,2±6,5	76,4±7,3
ЧСС, мин -1	66,7±11,4	67,3±10,7
Конечный диастолический размер, мм (КДР)	55,3±1,3	54,8±1,6
Фракция выброса по Тейк (ФВ)	44,5±1,4	49,3±1,2
Средняя доза эналаприла, мг/сут	16,3±2,7	15,8±2,4
Средняя доза бисопролола, мг/сут	6,4±1,6	6,8±2,1
Средняя доза симвастина, мг/сут	13,2±3,4	12,9±3,2
Средняя доза гликлазида, мг/сут	51±12,3	50±13,5
Средняя доза метформина, мг/сут	682,5±153,1	694,3±160,3

занного клинически и электрофизиологически положительного эффекта, а в лечении АЖН не используются вообще. Препараты альфа – липоевой кислоты применяются, прежде всего, в терапии периферической формы нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа (исследования ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL) [36, 42, 43]. И лишь в ходе исследования DECAN отмечена положительная динамика интервала QT, а также увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными [42], что объяснялось антиоксидантным эффектом альфа – липоевой кислоты.

Учитывая тесную двустороннюю связь между СД 2 типа и ХСН, большой интерес представляет рассмотрение перспектив рациональной терапии пациентов с этими нозологиями. Современным и перспективным направлением в лечении ХСН является цитопротекторная терапия, направленная на повышение эффективности работы миокарда не за счет прямого инотропного эффекта, а за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода [11].

Традиционно нарушения энергетического обмена при СД объясняют преимущественным преобладанием в нем процессов β-окисления свободных жирных кислот (СЖК) и выраженным подавлением окисления глюкозы. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что активация β-окисления жирных кислот в митохондриях при СД тесно связана с нарушениями их синтеза в цитозоле. Эти изменения обмена жирных кислот оказывают решающее воздействие на прогноз выживаемости диабетического миокарда. Важное значение при этом приобретает накопление промежуточных продуктов β-окисления СЖК: ацетил – коэнзима А, ацетил-

карнитина и др. Как следствие, происходит снижение сократительной способности миокарда, возникает риск развития аритмий. Поэтому у пациентов с ХСН и СД 2 типа использование препаратов, механизм действия которых заключается в снижении скорости окисления СЖК – перспективно.

В настоящее время к числу наиболее изученных и доступных в России миокардиальных цитопротекторов, способных восстанавливать нормальный энергетический метаболизм в миокарде и вегетативные функции, используемых в лечении ИБС и ХСН, относятся триметазидин и милдронат. Показано, что триметазидин улучшает функциональный класс сердечной недостаточности и систолическую функцию левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией [16], оказывает достоверное положительное влияние на конечно – диастолический объем и толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН [32]. Отдельные работы посвящены влиянию триметазидина на АЖН [12].

В ряде недавно проведенных исследованиях установлено, что кардиопротектор милдронат, ингибирующий β-окисление жирных кислот и активирующий окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции сердца у больных ИБС [14]. Доказан отчетливый антиоксидантный эффект у милдроната в комплексной терапии пациентов как с ИБС [7], так и СД [19]. Продемонстрирована эффективность и безопасность включения милдроната в комбинированное лечение пациентов с ХСН [6, 17, 18]. Таким образом, милдронат, обладая антиоксидантным действием, благоприятно влияя на микроциркуляцию сердца, оптимизируя энергетический метаболизм в миокарде, имеет патогенетическую основу для коррекции АЖН у боль-

Таблица 2

Динамика показателей ВРС у больных с ХСН и сахарным диабетом 2 типа

Параметр	1 группа (базисная терапия+милдронат)		Δ %	2 группа (базисная терапия)		Δ %
	исходно	16 недель		исходно	16 недель	
SDNN, мс лежа стоя	28,3 $\pm$ 3,17 30,1 $\pm$ 3,05	41,2 $\pm$ 3,02*# 38,6 $\pm$ 4,1	46% 28%	32,6 $\pm$ 2,15 31,3 $\pm$ 3,22	39,8 $\pm$ 3,28 34,6 $\pm$ 3,71	20% 10,5%
SI, у.е. лежа стоя	395,4 $\pm$ 26,8 401,8 $\pm$ 19,3	284,8 $\pm$ 22,4*# 275,3 $\pm$ 21,4*#	-28% -31,4%	393,2 $\pm$ 23,1 398,7 $\pm$ 20,4	347,2 $\pm$ 24,8 338,6 $\pm$ 22,7*	-12% -15%
IC лежа стоя	6,34 $\pm$ 1,12 9,1 $\pm$ 2,41	4,46 $\pm$ 0,92 6,51 $\pm$ 2,05	-29% -28%	5,12 $\pm$ 1,4 8,78 $\pm$ 2,6	3,88 $\pm$ 1,2 7,1 $\pm$ 2,1	-24% -19%
HF,% лежа стоя	27,8 $\pm$ 3,79 22,6 $\pm$ 2,47	31,6 $\pm$ 4,2 27,4 $\pm$ 2,29	13,7% 21,2%	27,3 $\pm$ 3,61 22,9 $\pm$ 2,6	29,1 $\pm$ 5,1 24,7 $\pm$ 2,23	6,6% 7,8%
LF,% лежа стоя	32,2 $\pm$ 3,41 29,5 $\pm$ 3,27	36,8 $\pm$ 2,98 38,7 $\pm$ 2,57*	14,2% 31,2%	33,12 $\pm$ 3,62 30,2 $\pm$ 3,56	35,72 $\pm$ 3,12 32,4 $\pm$ 3,43	7,8% 7,2%

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения – * $p < 0,05$; достоверность различий между группами – # $p < 0,05$.

ных СД 2 типа с ХСН. Однако данных о возможности применения милдроната у пациентов с ХСН и СД типа 2 с точки зрения воздействия как на АКН, так и ХСН, в доступной литературе мы не встретили.

Цель нашего исследования состояла в оценке влияния милдроната на проявления АКН в комплексном лечении больных ХСН с СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 70 лет, страдающих сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2007) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда с зубцом Q или без него). Все включенные в исследование пациенты имели клинико – инструментальные проявления АКН [15]. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симvastатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. После проведенной рандомизации на две группы, пациентам 1-й группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1г/сутки. Первые 10 дней исследования препарат вводился внутривенно, а затем перорально по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии.

Исходная характеристика групп больных представлена в табл.1.

Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) проводили на приборе “ВАРИКАРД -1.41” (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 минут утром в состоянии покоя в положении “лежа” и во время активной ортостатической пробы (АОП) [3]. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения используемой системы PC IBM Pentium-III. Учитывали следующие показатели ВРС: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI (%) – индекс напряжения регуляторных систем; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний. Для обработки кардиоинтервалов использовали статистический (временной), спектральный (частотный), геометрический и автокорреляционный методы анализа [10].

Для оценки вегетативной реактивности обоих отделов вегетативной нервной системы с учетом исходного вегетативного тонуса проводилась проба на вегетативную реактивность по Баевскому Р.М.[10].

Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2007) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 16 недель лечения. Качество жизни больных оценивали с помощью Миннесотского опросника «Качество жизни с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) [5]. Всем пациентам проводилась оценка систолической (фракция выброса) и диастолической функции (время

Таблица 3

Влияние терапии на клиническое состояние пациентов и кардиогемодинамические параметры сердца

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=30)			Контрольная группа – базисная терапия (n=30)		
	исходно	через 16 недель	$\Delta, \%$	исходно	через 16 недель	$\Delta, \%$
ФК	2.77 $\pm$ 0.1	2.24 $\pm$ 0.1*	-19	2.71 $\pm$ 0.1	2.33 $\pm$ 0.09*	-14
Дистанция 6-мин ходьбы, м	283 $\pm$ 10.7	358 $\pm$ 12.5*	26.5	297 $\pm$ 14.3	353 $\pm$ 11.5*	18
КДРЛЖ, мм	55.3 $\pm$ 1.3	52.5 $\pm$ 1.1*	-3.7	54.8 $\pm$ 1.6	54.1 $\pm$ 1.3	-1
ФВ, %	48.5 $\pm$ 1.4	54.5 $\pm$ 1.2*	13	49.3 $\pm$ 1.2	53.2 $\pm$ 1.4	7
IVRT, мс	125 $\pm$ 5,8	118 $\pm$ 6,1	-5,6	124 $\pm$ 5.8	122 $\pm$ 4.8	-1.6
САД, мм рт.ст.	124,7 $\pm$ 13,5	126,5 $\pm$ 12,3	1,4	121,3 $\pm$ 15,8	122,9 $\pm$ 14,6	1,3
ДАД, мм рт.ст.	77,2 $\pm$ 6,5	79,3 $\pm$ 7,2	2,7	76,4 $\pm$ 7,3	77,3 $\pm$ 8,1	1,2
ЧСС, уд/мин	66,7 $\pm$ 11,4	67,5 $\pm$ 10,8	1,2	67,3 $\pm$ 10,7	69,5 $\pm$ 9,3	3,3

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения – * $p < 0,05$.

изоволюмического расслабления – IVRT) ЛЖ, а также оценка ряда метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, постпрандиальная гипергликемия, гликизированный гемоглобин) и липидного обмена (общий холестерин и его фракции, ТГ).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 50 мсек, что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН [1,2, 13].

Также отмечено повышение индекса напряжения (SI), что свидетельствует о напряжении регуляторных систем. В норме данный показатель колеблется от 80 до 150 условных единиц. В первой группе показатель SI составил 395,4 $\pm$ 26,8 у.е., во второй – 393,2 $\pm$ 23,1 у.е., что свидетельствует об умеренной симпатикотонии у пациентов обеих групп.

В 1-й группе на фоне базисной терапии с милдронатом больных ХСН и СД 2 типа с АЖН через 16 недель наблюдения отмечалось увеличение SDNN на 46% (с 28,3 мс до 41,2 мс; $p < 0,05$) и уменьшение SI регуляторных систем на 28% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. У больных 2-й группы SDNN увеличилось на 20%, а SI уменьшился на 12% по сравнению с исходными значениями (однако так и не достигнул нормальных значений (уровня вегетативного равновесия) в обеих группах). Различия между группами достоверны ($p < 0,05$) (табл. 2).

У всех пациентов с ХСН и СД 2 типа с АЖН, включенных в исследование выявлено более высокое значение индекса централизации (6,34 $\pm$ 1,12 vs 5,12 $\pm$ 1,4), что свидетельствует о преобладании активности центрального контура регуляции над автономным. В пер-

вой группе в динамике лечения отмечается снижение IC до 4,57 $\pm$ 0,92 ($\Delta\% = -29$), во второй группе – до 3,88 $\pm$ 1,2 ($\Delta\% = -24$), различие между группами не достоверно (табл.2).

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. В первой группе процентное содержание LF составило 32,2 $\pm$ 3,41%, во второй группе – 33,12 $\pm$ 3,62%. Показатель LF, отражающий активность симпатических центров в конце 16 недели терапии возрос на 31,2% в положении стоя ($p < 0,05$) и 7,2 % соответственно для 1-й и 2-й группы. Разница между группами достоверна ($p < 0,01$).

При анализе скорректированного интервала QTc у больных ХСН и СД 2 типа с АЖН в начале лечения отклонений от нормальных значений QTc получено не было. В процессе 16 – недельного наблюдения отмечено уменьшение скорректированного интервала QTc на 7,1% vs 2,4% в контрольной группе ($p > 0,1$).

При проведении активной ортостатической пробы в первой группе пациентов отмечалось меньшее снижение показателей САД и ДАД (различия между группами не достоверны) (табл.3).

При анализе результатов пробы на вегетативную реактивность получены следующие данные: исходно в обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АЖН преобладали пациенты с нормальной и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. Через 16 недель терапии в основной группе у 35% пациентов регистрировалась нормальная вегетативная реактивность, у 24% – асимпатикотоническая и у 41% – гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. В группе контроля к концу исследования стал преобладать гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (50,7%), доля пациентов с нормальным типом снизилась на 3,7%, а с асимпатическим – увеличилась на 7%. Это объясняется нарастанием симпатического влияния

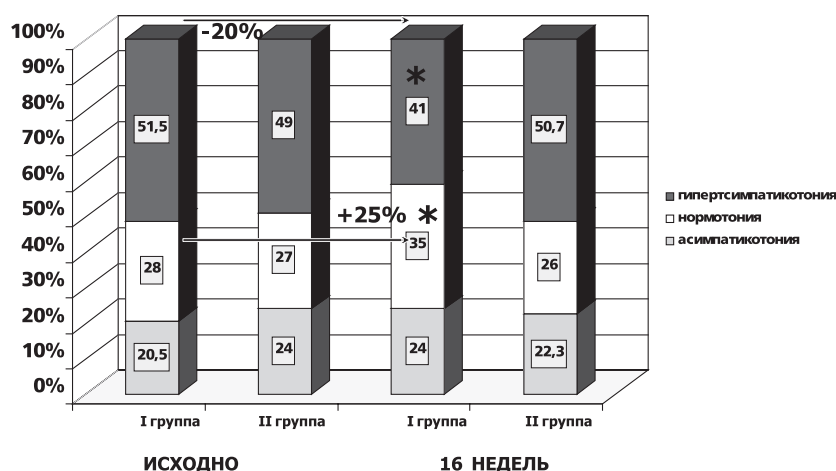


Рис. 1. Динамика вегетативной реактивности на фоне проводимой терапии.

Примечание: . Достоверность различий с показателями до лечения: * $p < 0,05$.

на фоне сохраняющихся расстройств вегетативного тонуса у пациентов контрольной группы (рис.1.)

В течение 16 недельного наблюдения у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое улучшение клинического статуса, более выраженное в 1 группе больных. Отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН, более выраженное в группе больных, принимающих милдронат (на 19%), по сравнению со второй группой, где аналогичный показатель составил 14%. Увеличение дистанции ТШХ через 16 недель терапии составило 26,5 и 18% соответственно в 1-й и 2-й группе. Различия между группами по этому показателю были недостоверны. Уровень качества жизни пациентов (улучшение качества жизни определялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни) к концу наблюдения во 2-й группе повысился на 10%, в 1-й — на 20%. Также в 1-й группе больных в конце 4-х месячного наблюдения значительно уменьшилось количество ангинозных приступов и снизилась потребность в приеме нитроглицерина на 20%, тогда как аналогичный показатель для 2-й группы составил лишь 7%. Различия между группами на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$).

В обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН по окончании курса терапии отмечалось возрастание ФВ ЛЖ. К концу 16-й недели наблюдения отмечено увеличение глобальной сократимости ФВ ЛЖ на 12% в 1-й группе и лишь на 7% — во 2-й. На момент включения в исследование почти у всех пациентов была диагностирована диастолическая дисфункция, выраженность которой в 1-й группе больных на 16-й неделе лечения уменьшилась в большей степени, чем у больных 2-й группы (табл. 3).

Выявлено благоприятное влияние милдроната на метаболические показатели, характеризующие

углеводный и липидный обмен. Отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ) крови у пациентов, получающих милдронат — на 33%. В обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН к 16-й неделе исследования отмечено снижение уровня ОХС, более выраженное в 1-й группе пациентов — на 28% ($p < 0,1$), тогда как во 2-й группе ОХС снизился лишь на 5% ($p > 0,1$). Различия между группами было статистически значимым ($p < 0,05$). Отмеченный эффект милдроната, по-видимому, опосредован способностью препарата улучшать микроциркуляцию жировой ткани, что сопровождается активацией процессов липолиза в жировых депо, вследствие чего уровень ТГ снижается. Кроме того, гиполипидемическое действие милдроната можно объяснить его способностью снижать уровень липопероксидов в крови [7]. Влияние милдроната на уровень ТГ крови особенно важно для больных сахарным диабетом, так как при СД, наряду с повышением концентрации жирных кислот в крови, резко возрастает содержание в миокарде ТГ. Прирост содержания ТГ в миокарде коррелирует с высокой концентрацией свободных жирных кислот в крови [24, 27].

К 16-й неделе исследования выявлено снижение гликозилированного гемоглобина у пациентов, получающих милдронат (на 12%, $p < 0,1$), по сравнению с таковым в контрольной группе (на 3%, $p > 0,1$). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$). Одной из причин выявленных изменений может быть влияние милдроната на биосинтез карнитина, который влияет на выраженность инсулинорезистентности [35].

Проблема коррекции миокардиального метаболизма при ишемической болезни сердца особенно актуальна для больных СД. Именно у этих больных блокада β -окисления жирных кислот в миокарде

представляется наиболее патогенетически обоснованной тактикой, направленной на улучшение функциональных возможностей сердца. Кроме того, такое описанное свойство ингибиторов β -окисления жирных кислот, как увеличение инсулиновой чувствительности и снижение содержания ТГ, вероятно, весьма полезно в этой ситуации [9].

Таким образом, добавление кардиопротектора милдроната к базисной терапии у пациентов с ХСН, сахарным диабетом типа 2 с автономной кардиальной нейропатией обладает достоверным положительным влиянием на течение последней, что сопровождается улучшением клинического состояния: уменьшается ФК ХСН, повышается толерантность к физической нагрузке, уменьшается выраженность диастолической дисфункции, увеличивается ФВ ЛЖ и повышается уровень качества жизни.

Выводы

1. Применение милдроната в составе комплексной терапии ХСН у больных СД типа 2 с АКН сопро-

вождается достоверным увеличением показателя среднеквадратического отклонения и уменьшением индекса напряжения регуляторных систем.

2. При использовании кардиопротектора милдроната в составе базисной терапии у больных ХСН и СД типа 2 с АКН наблюдается уменьшение количества пациентов с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью за счет статистически значимого увеличения числа лиц с нормотонией.

3. Применение милдроната у пациентов ХСН и СД типа 2 с АКН сопровождается антиангинальным эффектом, увеличением глобальной сократимости миокарда и уменьшением выраженности диастолической дисфункции, что проявляется снижением степени тяжести сердечной недостаточности и улучшением качества жизни пациентов.

4. Кардиопротектор милдронат в составе комплексной терапии ХСН оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, что имеет жизненно важное значение для больных сахарным диабетом типа 2 с АКН.

Литература

- Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексотестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология 2004; 9: 34-41.
- Арборишвили Г.Н., Орлова Я.А., Мареев В.Ю. и др. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4), прил: 361.
- Бабунц И.В., Мириджанян, Ю.А. Машаев Э.М. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. — Ставрополь: Принтмастер, 2002. — 112с
- Балаболкин М.И. Диабетическая нейропатия, М., 2003, 109 с.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. Медиа Медика, 2000.
- Галаявич А.С., Галеева З.М., Балева Л.В. Эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал 2005; 5(55): 55-59.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации // Российский кардиологический журнал 2009; 1 (75): 31-37.
- Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно — сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность 2003; 1:12-15.
- Кальвинш И.Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. Рига: ПАО Гриндекс, 2002- 39 с.
- Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов Л.В., Чирейкин и др. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем (анализ “коротких” записей) / Под. ред. Р.М. Баевского. М., 2001.-48 с.
- Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда. М.РМАПО; 2004-24 с.
- Недогода С.В., Капустин И.О. Диагностика и лечение диабетической кардиопатии // Лекарственный вестник 2005; 4(20)3:17-27.
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. —М.: Изд-во “Стар’Ко”, 1998. —200 с.
- Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология. Практические рекомендации. 2005; 2: 43-45.
- Соколов Е. И. Диабетическое сердце. М. Медицина, 2002, 415 с.
- Стаценко М.Е., Спорова О.Е. Влияние триметазидина на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 5:57-61.
- Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А. и др. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде // Российский кардиологический журнал 2005; 6(56): 62-66.
- Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина 2007; 7: 39-42.
- Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии // Клиническая медицина 2008; 9:67-71.
- Aaron I., Vinik, M.D., Dan Ziegler, MD, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // Circulation. 2007; 115:387-397.
- Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E.P., et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. // Cardiovasc. Diabetol 2003; 2 (1): 124-131.
- Bell D.S.H. Heart failure. The frequent, forgotten, and other fatal complication of diabetes. //Diabet Care 2003; 26: 2433-2441.
- Betteridge D., J. Epidemiology of the Cardiac Complication Of Type 2 diabetes Mellitus // Medicographia 2001; 23: 95-99.
- Carley AN, Severson DL. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts // Biochim Biophys Acta 1734: 112-126, 2005.
- Caimi G, Canino B, Serra A, et al. Membrane properties of blood cells in diabetes mellitus // Perfusion 2001; 14:48-54.
- Cai L. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. // Cardiovasc Toxicol. 2001; 1(3): 181-93.
- Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice // Endocrinology 2003; 144: 3483-3490.
- DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977-986.

29. DCCT Reseach group. Factors in development of diabetic neuropathy //Diabetes. 1998; 37: 476–483.
30. Fang ZY, Prins JB, and Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications //Endocr Rev. 2004; 25: 543–567.
31. Farhagkhoe Hana; Khan Zia A.; Kaur Harkiran; et al. Vascular endothelial dysfunction in diabetic cardiomyopathy: Pathogenesis and potential treatment targets //Pharmacology & therapeutics 2006; 2 (111): 384–399.
32. Fragasso Gabriele, Pallosi Altin Puccetti, Patrizia, et al. A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients With Heart Failure/ J Am Coll Cardiol. 2006; 48:992–998.
33. Giugliano D., Paolisso G., Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications // Diabetes Care 1996; 19:257–67.
34. Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S., et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. //Clin Sci. 2004;107(6):539–557.
35. Rajasekar, Panchamoorthy Anuradha, Carani Venkatraman. Effect of L-Carnitine on Skeletal Muscle Lipids and Oxidative Stress in Rats Fed High-Fructose Diet //Exp Diabetes Res. 2007; 2007: 72741.
36. Reljanovic M., Reichel G., Lobisch M et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double – blind placebo – controlled trial (ALADIN II – Alpha – Lipoic acid in diabetic neuropathy// Free Radical Research/ 1999; 31: 171–179.
37. Rodrigues Ding An, Rodrigues Brian. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy //Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291:489–1506.
38. Taegtmeyer H., Razeghi P. Heart disease in diabetes: resist the beginnings (Editorial). //J Am Coll Cardio. 2004; 43:315.
39. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton, SE, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy //N Engl J Med 2005; 352:341.
40. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus //Diabetes Res Clin Pract 1996;31:3–13.
41. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.H. et al. Epidemiology of diabetic neuropathy / Gries F.A., Cameron E., Low P.A. et al. ed. Textbook of Diabetic Neuropathy. 2003; 64–82.
42. Ziegler D., Schatz Y., Conrad F., et al. Effects of treatment with antioxidant a-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIIDM patients. A4-month randomized controlled multicenter trial (DECAN Study) //DOab Care 1997; 20(3):369–373.
43. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau fl.J. et al. The ALADIN LU Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha – lipoic acid // Diabetes Care 1999; 22: 1296–1301.

Abstract

In total, 60 45–70-year-old patients with Functional Class II–III chronic heart failure (CHF) after a myocardial infarction, compensated or sub-compensated Type 2 diabetes mellitus (DM-2), and autonomous cardiac neuropathy were examined. The basis therapy included enalapril, bisoprolol, aspirin, and simvastatin. Anti-diabetic treatment included gliclazide and/or metformin. Group I (n=30) additionally received mildronate (1 g/d). The study lasted for 16 weeks and focused on the dynamics of heart rate variability, quality of life, systolic and diastolic cardiac function, carbohydrate and lipid metabolism parameters. In DM-2 patients with autonomous cardiac neuropathy, a cardioprotective agent mildronate, as a part of complex CHF therapy, improved cardiac autonomous function, quality of life, carbohydrate and lipid metabolism, demonstrated anti-ischemic effect, and reduced CHF clinical manifestations.

Keywords: Chronic heart failure, Type 2 diabetes mellitus, autonomous cardiac neuropathy, mildronate.

Поступила 12/05-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (8442)23-86-62, 38-53-57

E-mail: statsenko@vistcom.ru

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) – профессор, проректор по научной работе ВГМУ, Туркина С.В. – доцент кафедры, Беленкова С.В. – аспирант кафедры].