ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА УГЛЕВОДНЫЙ, ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Стаценко М.Е.[*], *Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Г.П.*
Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета, Волгоград

Резюме

Обследовано 100 пациентов в возрасте 45-70 лет, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функционального класса и сахарным диабетом (СД) типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. Больные рандомизированы на две группы по 50 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен милдронат в дозе 1,0 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. Включение милдроната в комплексную терапию ХСН у пациентов с СД типа 2 оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмен, достоверно уменьшает степень выраженности оксидантного стресса. Показано, что кардиопротектор милдронат в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД типа 2 способствует снижению функционального класса сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке, обладает антиангинальным эффектом и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, милдронат, углеводный и липидный обмен, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), так и сахарный диабет (СД) 2 типа являются распространенными, прогрессирующими и прогностически неблагоприятными заболеваниями, представляющими собой серьезную проблему для здравоохранения всех стран мира. По данным эпидемиологических исследований в 2002 году в России насчитывалось 8,1 миллионов человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 миллиона имели терминальный, III-IV функциональный класс заболевания [1]. Ежегодно в России количество больных СД 2 типа увеличивается в среднем на 6–7 %: если в 2000 году регистрировалось 8 млн. больных сахарным диабетом, то к 2025 году ожидается увеличение численности больных до 12 млн. человек [7].

В настоящее время получены доказательства отчетливой двусторонней причинно-следственной связи между двумя рассматриваемыми заболеваниями и достоверного ухудшения прогноза при их сочетании [18]. СД 2 типа значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вообще [24] и ХСН в частности [1]. Частота развития ХСН у больных сахарным диабетом варьирует от 15% до 30% [18]. Это связано с непосредственным влиянием заболевания на состояние сердечной мышцы, что приводит к нарушению функции левого желудочка.

Значение нейро-гуморальных систем – симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой – в формировании и прогрессировании ХСН не вызывает сомнений [5]. В то же время определенная роль при изучении патогенетических аспектов этого заболевания принадлежит метаболическим нарушениям.

Наиболее часто встречающимся нарушением метаболизма у больных ХСН является синдром инсулинорезистентности (ИР) – кластер факторов сердечно – сосудистого риска [22] с одной стороны, патогенетическая основа развития СД 2 типа – с другой [3, 8]. Ряд авторов описывают ИР как независимый, от ранее установленных, фактор риска ХСН [21]. Для инсулинорезистентности характерна гиперинсулинемия, которая рассматривается как адаптационная реакция, призванная преодолеть тканевую нечувствительность к инсулину. Однако высокие уровни инсулина ассоциированы с гипертрофией левого желудочка, играющей важную роль среди механизмов формирования его дисфункции. Кроме того, ИР обладает прямыми эффектами на миокард, имеет отношение как к систолической, так и к диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [19].

Отмечена высокодостоверная связь между смертностью от ХСН и уровнем гликозилированного гемоглобина [17].

Нарушение обмена свободных жирных кислот и липидов – еще один из взаимоусиливающих патофизиологических факторов. При СД 2 типа обнаружены высокие уровни триглицеридов в миокарде, опосредующие нарушение диастолической функции левого желудочка.

Важная роль в патогенезе как ХСН, так и осложнений СД принадлежит иммуновоспалительным реакциям с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов [4]. Продукты свободно – радикального окисления запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Количество больных	50	50
Возраст, лет	62,9+1,66	62,8±1,43
Мужчины/женщины	22/28	18/32
Пациенты с ГБ/без ГБ	47/3	48/2
ФК по NYHA	2,72±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
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 симвастатина, мг/сут	13,2±3,4	12,9±3,2
Средняя доза гликазида, мг/сут	51±12,3	50±13,5
Средняя доза метформина, мг/сут	682,5+153,1	694,3+160,3

инотропный эффект [23]. Кроме того, при взаимодействии этих продуктов с липидами мембран образуются липидные радикалы, пероксиды липидов и гидроперекиси липидов, в результате воздействия которых возрастает проницаемость мембран кардиомиоцитов, нарушение растяжимости миокарда и снижение его сократительной функции [9]. Активные формы кислорода могут также повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота, что ведет к усугублению дисфункции эндотелия, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток [9].

В свете перечисленного, возможности предотвратить прогрессирование ХСН у пациентов СД 2 типа только путем успешного лечения СД ограничены, так как многие гипогликемические препараты имеют узкий диапазон действия и, более того, дают побочные эффекты, проявляющиеся в условиях ХСН [16]. Поэтому использование лекарственных препаратов, которые могли бы активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы – перспективно. Эти препараты могут нормализовывать углеводный и липидный обмен, снижать скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с оксидативным стрессом, уменьшать явления инсулинорезистентности, снижать риск смертности и прогрессирования диабетических осложнений. Применение метаболических препаратов у больных с СД и ХСН очень важно, поскольку у больных с СД нарушен метаболизм глюкозы, и обмен веществ миокарда сдвинут в сторону преимущественного использования свободных жирных кислот.

В ряде недавно проведенных исследований установлено, что кардиопротектор милдронат, ингибирующий β – окисление жирных кислот и активирующий окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, проявляет антиоксидантный эффект у пациентов как с ИБС [6], так и с СД [11]. Продемонстрирована эффективность и безопасность включения этого цитопротектора в комплексное лечение пациентов с ХСН и СД [12]. Кроме того, показана возможность снижения выраженности ИР и положительное влияние препарата на липидный обмен [10].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность применения милдроната в связи с его влиянием на состояние углеводного, липидного обмена и показатели оксидантного стресса в комплексном лечении больных ХСН и СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. В исследование было включено 100 пациентов в возрасте 45 – 70 лет, страдающих ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) и сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. Все больные, страдающие ХСН, получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. При необходимости назначались мочегонные препараты и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. В течение всего периода наблюдения за больными не допускался прием других антиоксидантов и метаболических средств. После проведенной рандомизации на две группы, пациентам основной группы – 1-й группы (50 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1г/сутки. Первые 10 дней исследования препарат вводился внутривенно медленно в дозе 10 мл, а затем перорально по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. 1-я и 2-я группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл.1. Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного ХСН – ШОКС (модификация В.Ю.Мареева, 2000). Динамику качества жизни (КЖ) изучали с помощью специфических опросников: Миннесотский опрос-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	12 недель	Δ,%	исходно	12 недель	Δ,%
Глюкоза, ммоль/л	6,2±0,4	5,9±0,3	-4,8	6,0±0,2	5,8±0,1	-3,3
HbA1c,%	7,4±1,7	6,5±1,4**#	-12,1	7,1±1,4	6,9±1,5	-2,8
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,12	5,9±0,12*	-6,35	6,1±0,13	5,8±0,15***	-4,92
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,21	1,9±0,28*#	-26,9	2,6±0,16	2,4±0,22	-7,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,87±0,24	3,55±0,35	-8,3	3,9±0,17	3,69±0,5	-7,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,25	1,09±0,16	14,7	0,94±0,12	1,03±0,16	9,6
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,18±0,09	0,86±0,14*#	-27,1	1,2±0,3	1,1±0,2	-8,3
ИА	5,3±0,2	4,0±0,5*	-24,5	5,35±0,3	4,3±0,4*	-19,6

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ *** – $p < 0,001$; достоверность различий в группе милдроната по сравнению с контрольной группой, где $^{\#}p_{тмф} < 0,05$.

ник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ) [5] и Сиетлский опросник качества жизни больных стенокардией.

Изучение состояния углеводного (определялись глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия и гликозилированный гемоглобин-HbA1c), липидного (общий холестерин – ОХС, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП, липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности – ХС ЛПОНП, триглицериды – ТГ, подсчет индекса атерогенности (ИА)) обменов проводилось по стандартным методикам. Анитоксидантную систему (АОС) оценивали путем определения активности антиоксидантных энзимов (каталаза, супероксиддисмутаза) в плазме крови и эритроцитах обследуемых, также изучалась общая антиоксидантная активность плазмы (ОАА). Активность каталазы (КТ) в эритроцитах определяли методом М.А. Королюк (1988) с соавт., активность супероксиддисмутазы (СОД) – методом В.А. Костюк с соавт (1990), ОАА – по методике Prieto P., 1999. ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). ДК определяли модифицированным методом Z. Placer et al. (1976), МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И.Д. Стальной (1977), M. Mihara, M. Uchiyama (1978).

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

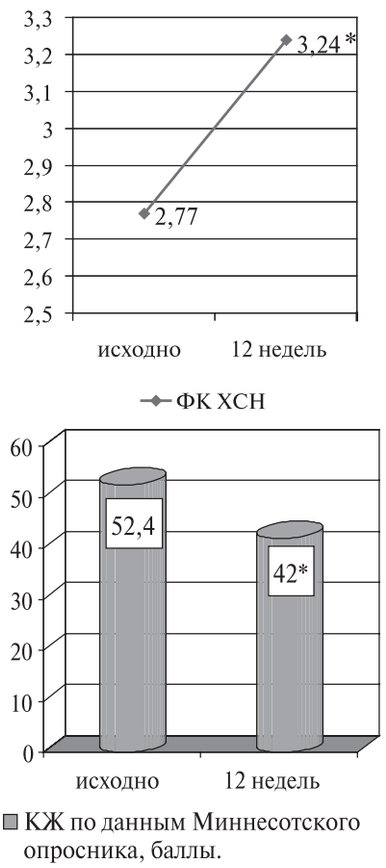

Рис. 1. Влияние базисной терапии с включением милдроната на ФК и качество жизни больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа.

Примечание: * – $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах выявлено статистически значимое улучшение клинического состояния. Надо отметить, что более выраженные позитивные изменения в клиническом состоянии пациентов были обнаружены у больных, получавших метаболический препарат милдронат (рис. 1, 2). Через 12 недель у всех пациентов наблюдалась достоверная положительная динамика ФК ХСН. Отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН, более выраженное в группе больных, принимающих милдронат (на 19%, по сравнению со второй группой, где аналогичный показатель составил 14%) ($p<0,005$). В обеих группах существенно лучше стали показатели переносимости нагрузки, оцененной тестом шестиминутной ходьбы. Толерантность к физическим нагрузкам по результатам ТШХ у пациентов, которым дополнительно назначался милдро-

Таблица 3

Динамика показателей оксидантной и антиоксидантной системы крови

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	12 недель	Δ,%	исходно	12 недель	Δ,%
Каталаза плазмы, мкмоль H_2O_2/мл мин	10,16±0,19	11,45±0,33*	12,70	11,84±0,12	12,24±0,10	3,4
Каталаза эритроцитов, мкмоль H_2O_2/мл мин	498,2±13,42	590,16±18,09*	18,46	563,9±8,09	600,1±7,39***	6,4
СОД плазмы, у.е./мл сыворотки	0,048±0,005	0,04±0,004	-16,67	0,041±0,003	0,042±0,004	2,44
СОД эритроцитов, у.е./мкл эритроцитов	15,41±0,42	17,3±0,47**	12,3$^{\#}$	16,4±0,77	16,7±0,82	1,8
ОАА плазмы крови при 37^{0}С, опт. ед.	0,058±0,007	0,074±0,012*	27,59	0,06±0,001	0,07±0,001*	16,7
Диеновые конъюгаты, 233, ед А/мл	0,664±0,13	0,39±0,05*	-41,27	0,45±0,03	0,39±0,02	-13,3
МДА 452 нм без стимуляции $FeSO_4$ мкмоль/л	5,8±0,18	4,6±0,21**	-20,7$^{\#\#}$	6,9±0,31	6,3±0,30	-8,7
МДА 452 нм после стимуляции $FeSO_4$ мкмоль/л	8,2±0,40	7,3±0,41	-10,9$^{\#}$	9,6±1,04	9,5±0,97	-1,04

Примечание: *- достоверность различий с показателями до лечения, где *- $p < 0,05$; ** – достоверность различий с показателями до лечения, где $p < 0,001$; достоверность различий в группе милдроната по сравнению с контрольной группой, где $^{\#}$ – $p_{тмф} < 0,05$; $^{\#\#}$ - $p_{тмф} < 0,1$.

нат, увеличилась на 26,5% ($p<0,05$) vs 18,0% ($p<0,05$) в группе сравнения по завершении исследования. Оба варианта терапии (базисная терапия ХСН и с включением милдроната) сопровождались уменьшением тяжести симптомов сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа (рис. 1). Отмечено достоверное уменьшение баллов по ШОКС с 4,29 до 3,58 ($p<0,05$) в основной группе больных, с 4,1 до 3,65 баллов в контрольной ($p<0,05$), что сопровождались улучшением качества жизни. Однако дополнительное назначение милдроната привело к более выраженным изменениям показателей как Миннесотского, так и Сиетлского опросников. Отмечено достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника на 20% по сравнению с показателями до лечения vs 10% в группе базисной терапии (рис. 1). Улучшение качества жизни определялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни. По данным Сиетлского опросника в двух группах наблюдалось достоверное (по критерию знаков) уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине. Дополнительный прием милдроната ассоциировался с более выраженным антиангинальным эффектом терапии. Средний балл согласно Сиетлскому опроснику по завершении исследования увеличился на 8,6% в 1-й группе, составив 79,4 балла, и на 5,3% во 2-й группе, составив 73,8 балла. Различия между группами на уровне статистической тенденции ($p<0,1$). Дополнительный прием милдроната не привел к существенной динамике со стороны как систолического, так и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. Результаты ранее проведенного нами исследования показали, что милдронат оказывает прямое антиишемическое действие, не сопровождающееся гемодинамическими изменениями [12]. Поэтому можно предположить, что отмеченное положительное влияние на клиническое состояние больных ХСН и СД 2 типа опосредовано механизмом коррекции нарушений метаболизма миокарда, выявляемых при ХСН. Нарушение окисления углеводов и повышение скорости окисления жирных кислот, характерное для пациентов СД 2 типа, вносят вклад в нарушение сократимости функции миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности [2]. Кроме того, несмотря на признанную нейрогормональную теорию развития сердечной недостаточности, не потеряла своей актуальности гипотеза истощения энергии для сокращения и расслабления сердечной мышцы.

В проведенном нами исследовании выявлено благоприятное влияние включения в состав комбинированной терапии ХСН милдроната на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл. 2). К 12-й неделе исследования гликозилированный гемоглобин у пациентов, получающих милдронат снизился на 12,1%, ($p<0,1$), по сравнению с таковым в контрольной группе (на 2,8%, $p>0,1$). Различия между группами статистически достоверны ($p<0,05$). Одной из причин выявленных изменений может быть влияние милдроната на биосинтез карнитина, который, по данным проведенных исследований, увеличивает чувствительность

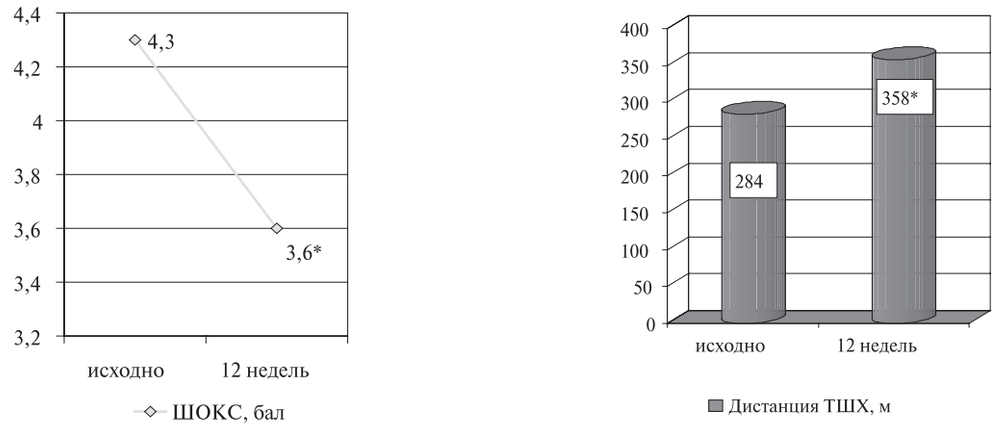

Рис. 2. Влияние базисной терапии с включением милдроната на клиническое состояние (Шокс) и дистанцию 6-минутной ходьбы у больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа.
Примечание: * – p<0,05.

к инсулину у пациентов с повышенным риском сердечно – сосудистой патологии, снижает инулинорезистентность при сахарном диабете типа 2.

Положительное влияние милдроната в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД 2 типа отмечено и на липидный профиль, что, прежде всего, выражалось в снижении уровня ТГ и ЛПОНП (табл.2). В ходе 12-недельного исследования выявлено достоверное уменьшение уровня ТГ крови у пациентов основной группы на 26,9% (p<0,05) и ЛПОНП на 27,1% (p<0,05). В контрольной группе эти показатели снизились лишь на 7,7% и 8,3% соответственно. Данное различие значений при сравнении результатов в двух группах оказалось достоверным при $p_{тмф}$=0,001. Кроме того, обращает на себя внимание то, что в группе пациентов, принимающих милдронат в составе комплексного лечения, количество больных с гипертриглицеридемией уменьшилось на 48% (p<0,05). В обеих группах отмечено достоверное снижение индекса атерогенности.

Как в основной, так и в контрольной группе больных достоверно снизилось содержание общего холестерина с 6,3±0,12 до 5,9±0,12 ммоль/л (p<0,05) и с 6,1±0,13 до 5,8±0,15 ммоль/л (p<0,001) соответственно. Однако при сравнении результатов между группами различий не выявлено ($p_{тмф}$ = 0,78). Изменение других показателей липидного спектра (ЛПНП, ЛПВП) было недостоверным как в основной, так и в контрольной группе.

Установленный эффект милдроната, по-видимому, опосредован способностью препарата активировать процессы окисления жирных кислот в печени. Кроме того, гиполипидемическое действие милдроната можно объяснить его способностью снижать уровень липопероксидов в крови [6]. Влияние милдроната на уровень триглицеридов крови особенно важно для больных сахарным диабетом, так как при этом заболевании, наряду с повышением концентрации триглицеридов в крови, резко возрастает их содержание в миокарде, что способствует возникновению и прогрессированию диастолической дисфункции. Кроме того, по мнению Disse E et al. [21] определение липидного профиля и уровня свободных жирных кислот является очень точным методом оценки чувствительности к инсулину. Инсулинорезистентность ассоциируется, в основном, с гипертриглицеридемией, сопряженной со снижением уровня ХС ЛВП, что вторично повышает уровень наиболее атерогенных мелких и плотных частиц ХС ЛНП. Полученные в ходе нашего исследования результаты положительного влияния милдроната на показатели липидного профиля могут косвенно свидетельствовать о повышении чувствительности к инсулину у обследуемой группы больных.

Снижение степени окислительного стресса также может вносить существенный вклад в кардиопротективную активность этого препарата [6]. Поэтому в нашем исследовании на фоне 12-недельной терапии милдронатом дополнительно была проведена оценка параметров АОС как в основной группе, принимавшей милдронат в дополнение к базисной терапии, так и в контрольной группе, получавшей только базисную терапию.

Через 12 недель терапии у больных 1-й группы выявлено достоверное позитивное влияние милдроната на показатели, отражающие состояние антиоксидантной системы (табл.3). Так, активность КТ эритроцитов в основной группе увеличилась на 12,7%, (p<0,005), а КТ гемоглобина — на 18,46%, (p<0,005), в то время как в контрольной группе — на 3,4% и 6,4% (p<0,001). Активность СОД эритроцитов в основной группе увеличилась на 12,3%, (p<0,01), а в контрольной — лишь на 1,8% (p>0,05). Различие показателей СОД эритроцитов в обеих группах оказалось достоверным при $p_{тмф}$=0,062.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при включении в комплексное лечение больных ХСН и СД 2 типа милдроната, происходила значительная активизация работы антиоксидантной системы. Выраженное стимулирующее воздействие милдроната проявлялось в большей степени на уровне внутриклеточного ферментативного звена системы антиоксидантной защиты.

Кроме того, согласно полученным данным, под воздействием милдроната, улучшилось состояние ОАА плазмы крови. В основной группе первоначальные показатели улучшились на 27,6%, в отличие от группы контроля, где данный показатель составил лишь 16,7% ($p_{тмф}$=0,007).

Полученные нами результаты в целом подтверждают наличие у милдроната ранее обнаруженных свойств антиоксиданта [6, 13], но, несмотря на положительную динамику, нормализации показателей, отражающих состояние системы антиоксидантной защиты, ни в основной, ни в контрольной группах, достигнуто не было.

Нами обнаружено благоприятное влияние милдроната в дозе 1000 мг в сутки в составе комплексного лечения на динамику показателей ДК и МДА в плазме крови (табл. 3). Количество ДК в 1-й группе уменьшилось на 41,2% ($p<0,05$), а во 2-й на 20,3% ($p>0,05$). При сравнении показателей, отражающих содержание МДА в плазме крови у обследуемых пациентов после проведенного лечения, в основной группе отмечалось более существенное его снижение, чем в контрольной группе. После проведенного лечения в основной группе больных отмечалось снижение содержания МДА без стимуляции $FeSO_4$ на 20,7 % ($p<0,001$), а в контрольной на 8,7%. Динамика показателей МДА со стимуляции $FeSO_4$ были аналогичны (-10,9% и 1,04% соответственно). Различие значений, отражающих содержание МДА после стимуляции $FeSO_4$, в 1-й и 2-й группах оказалось достоверным при $p_{тмф}$=0,023. При сравнении показателей МДА без стимуляции $FeSO_4$ в двух группах отмечалась тенденция к достоверности при $p_{тмф}$=0,074.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают данные литературы о способности милдроната уменьшать содержание продуктов ПОЛ [14, 15].

Проблема коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе формирования ХСН, особенно актуальна для больных СД. Использование милдроната в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов СД 2 типа, оказывающего положительное влияние на углеводный и липидный обмены, проявляющего антиоксидантные свойства является патогенетически обоснованным лечением этой категории пациентов, что сопровождается достоверным улучшением клинического состояния пациентов как с позиций течения ХСН, так и СД 2 типа.

Выводы

1. Кардиопротектор милдронат обладает высокой клинической эффективностью в комплексном лечении больных ХСН и СД 2 типа, что проявляется снижением ФК ХСН, увеличением толерантности к физической нагрузке, улучшением клинической симптоматики по ШОКС, уменьшением частоты стенокардитических приступов и потребности в нитроглицерине.

2. Добавление милдроната к стандартной терапии позволяет более значимо улучшить качество жизни пациентов ХСН с СД 2 типа.

3. В составе комбинированной терапии ХСН больных с СД 2 типа милдронат способствует коррекции метаболических нарушений, что проявляется достоверным уменьшением по сравнению с контрольной группой уровня гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина липидов очень низкой плотности, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и СД 2 типа.

4. Использование милдроната в составе комбинированной терапии у пациентов ХСН и СД 2 типа позволяет снизить степень выраженности окислительного стресса, что опосредуется достоверным, по сравнению с контрольной группой, уменьшением выраженности процессов ПОЛ, повышением активности ферментов системы антиоксидантной защиты и, прежде всего, СОД эритроцитов, улучшением состояние ОАА плазмы крови.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН// Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1):4–7
2. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом// Укр. мед. часопис. 2001; 3: 12-18.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: “Медицина”, 2000. – 672 с.
4. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа// Кардиология 2004;7: 90-97.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.- М., Медиа Медика, 2000.- 266 с.
6. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации// Российский кардиологический журнал. 2009; 75 (1):31-37.
7. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний// Сердечная недостаточность. 2003; 1:12-15.
8. Дедов И., Балаболкин М. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа и медикаментозная возможность ее преодоления// Врач. 2006; 11: 3–6.
9. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции// Кардиология. СНГ 2006; 4: 267–270.
10. Кальвиньш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.

11. 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.
12. 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.
13. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната// Врач. 2007; 4: 3-7.
14. Тюриков П. Ю. Влияние милдроната и предуктала в сочетании с комплексной антиангинальной терапией на уровень продуктов ПОЛ, состояние эндотелиальной дисфункции и физическую толерантность больных ИБС. Автореферат дис.... канд. мед. наук. Курск, 2005. – 22с.
15. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и соавт. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ИБС// Рацион. фарм. терапия в кардиол. 2006; 3: 32-36.
16. A new Cochrane review of rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline [GSK]) in the Cochrane Database of Systematic Reviews, was led by Dr Bernd Richter July 18, 2007
17. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes// J Am Coll Cardiol 2009; 54:422-428.
18. Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E.P., et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcoune// Cardiovasc. Diabetol. 2003; 2 (1): 124-131.
19. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicos M., et al. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function The Strong Heart Study// Circulation. 2000; 101: 2271-2276.
20. Disse E. et al. A lipid-parameter-based index for estimating insulin sensitivity and identifying insulin resistance in a healthy population// Diabetes &Metab. 2008; 34 (5): 457-463.
21. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., et al. Insulin Resistance and Risk of Congestive Heart Failure// JAMA. 2005; 294: 334-341.
22. Ford E.S., Giles W.H. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions// Diabetes Care, 2003; 26: 575 – 581.
23. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure// J Clin Invest 2005; 115: 500–508.
24. Howard B.V., Rodriguez B.L. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology// Circulation. 2002;105(18):132-137.
25. Lopez Farre A., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction// Hypertension 2001; 38:1400–1405

Abstract

In total, 100 patients aged 45-70 years, with Functional Class (FC) II-III chronic heart failure (CHF) and compensated or sub-compensated Type 2 diabetes mellitus (DM-2) were examined. All participants were randomised into two groups, including 50 individuals each. In the main group, the standard CHF therapy was combined with mildronate treatment (1,0 g/d). The study lasted for 12 weeks. In DM-2 patients, adding a cardioprotective agent mildronate to complex CHF therapy was associated with improved carbohydrate and lipid metabolism, significantly reduced oxidative stress, reduced CHF FC, increased physical stress tolerability, anti-anginal effect, and improved quality of life.

Key words: Chronic heart failure, diabetes mellitus, mildronate, carbohydrate and lipid metabolism, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Поступила 10/02-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8442) 97-31-48
E-mail: statsenko@vistcom.ru
[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой, Туркина С.В. – к.м.н., доцент кафедры, Беленкова С.В. – ассистент кафедры, Полетаева Л.В. – ассистент кафедры, Дудченко Г.П.– профессор кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии].