

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КАРДИОНАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Стаценко М.Е.^{1*}, Туркина С.В.¹, Евтерева Е.Д.¹, Спорова О.Е.², Фабрицкая С.В.

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; ²Городская клиническая больница № 3, Волгоград

Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с метаболическим синдромом (МС), страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса в раннем постинфарктном периоде. Больные были рандомизированы на две группы по 30 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”, Россия) в дозе 1,0 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель.

Показано, что цитопротектор Кардионат в составе комплексной терапии ХСН у больных с МС способствует снижению степени выраженности сердечной недостаточности, улучшению переносимости физической нагрузки.

Включение препарата Кардионат в комбинированную терапию ХСН у больных с МС сопровождается ростом фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), регрессом морфофункциональных нарушений миокарда ЛЖ, благоприятным влиянием на функциональное состояние почек.

В комплексном лечении у больных ХСН с МС Кардионат оказывает положительное влияние на липидный и углеводный обмен, уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, Кардионат, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен.

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет 7% (7,9 млн. человек) и, несмотря на большой набор лекарственных препаратов и усилия врачей, прогноз при данной патологии остается крайне неблагоприятным: отмечается рост частоты встречаемости терминальной ХСН (III–IV ФК), которая уже достигла 2,1% (2,4 млн. человек) [7], а смертность больных ХСН в общей популяции в 4–8 раз превышает таковую от онкологических заболеваний [18].

По данным исследований “Эпоха-ХСН” и “Эпоха-О-ХСН”, в России наиболее часто (в 66% случаев) встречается ХСН ишемической этиологии, а после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) трудоспособность из-за ХСН в течение 6 лет теряют 22 % мужчин и 46 % женщин [1]. Другими важными факторами риска развития ХСН являются артериальная гипертензия [1], ожирение [17] и дислипидемия [19]. В последнее десятилетие теория патофизиологии ХСН обогатилась новыми знаниями. Было установлено, что такие патофизиологические механизмы, как инсулинорезистентность [20], воспаление [13], окислительный стресс [22] могут играть не меньшую роль в формировании ХСН, чем артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда. В исследовании The Cardiovascular Health Study [21] показано, что наличие метаболического синдрома (МС) у лиц пожилого возраста ассоциировано с риском развития

ХСН вне зависимости от присутствия ишемической болезни сердца. А сочетание ХСН с МС не только снижает качество жизни, но и драматически ухудшает прогноз выживаемости пациентов [12].

Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований выдвинули на первый план в лечении ХСН нейрогормональную “разгрузку” с применением ингибиторов АПФ и бета – адреноблокаторов. Однако сохраняющийся неблагоприятный прогноз для пациентов с ХСН диктует необходимость поисков путей оптимизации терапии у данной категории пациентов с учетом воздействия на вновь выявленные патофизиологические механизмы.

Так как основным патологическим состоянием, возникающим при ишемической болезни сердца, является гипоксия, логичным представляется использование миокардиальных цитопротекторов (МЦ) как препаратов, повышающих устойчивость миокарда к кислородной недостаточности путем оптимизации синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. Таким образом, миокардиальные цитопротекторы, воздействуя на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии, позволяют повысить эффективность работы миокарда и предотвратить развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Кроме того, недавно установлено, что МЦ могут также поло-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа Кардионат	Контрольная группа
Число больных	30	30
Мужчины	20	21
Женщины	10	9
Средний возраст, лет	57,5 ± 4,04	56,4 ± 5
Дистанция 6 — минутной ходьбы, м	359,03±39,8	339,3±31,9
Ожирение	21 (70%)	23 (76%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	31,1±2,1	32,5 ± 2,7

жительно влиять на обмен липидов и углеводов [4,9,10,11,15,16].

Одним из препаратов, обладающих выраженными цитопротекторными свойствами, является Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”). Кардионат ограничивает транспорт, β-окисление и накопление в митохондриях свободных жирных кислот, активирует окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции. Проведены исследования, подтвердившие высокую **эффективность препарата Кардионат** в комбинированной терапии ишемической болезни сердца в **сочетании с артериальной гипертензией** на фоне **сахарного диабета 2 типа** [6].

В другом исследовании применение препарата Кардионат в раннем постинфарктном периоде способствовало улучшению качества жизни пациентов, уменьшению болевого синдрома, обусловленного стенокардией напряжения [5]. В то же время в этих исследованиях не было изучено влияние препарата на липидный, углеводный обмен, инсулинорезистентность. Также нам не встретились сообщения о возможности применения кардионата у больных ХСН с метаболическим синдромом.

Целью данного исследования является сравнительное изучение клинической эффективности препарата Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”) в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный, проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 — 65 лет с ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все пациенты имели клинико — лабораторные проявления метаболического синдрома [3]. Исследование проводилось в стационарных и амбулаторных условиях.

Таблица 2
Влияние базисной терапии с включением препарата Кардионат на структурно-функциональные параметры сердца у больных с ХСН и метаболическим синдромом (M±m)

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
ФВ	53,9±6,9	55,9±4,4	3,7	53,4±6,3	55,1± 4,5	3,2
КДР ЛЖ, мм	56,1±3,7	55,0±3,0	-2,0	55,3±5,2	54,1±4,9	- 2,2
КСР ЛЖ, мм	39,1±4,7	38,5±4,2	-1,5	39,0±5,07	38,07±4,7	- 2,4
Е/А	1,3±0,5	1,1±0,3	-15,4	1,09±0,2	1,1±0,2	0,9#
DT, мс	243,9±36,3	241,0±31,1	- 1,2	239,3±29,5	232,0±22,1	- 3,1
IVRT, мс	140,8±21,7	138,98±20,5	-1,3	137,3±18,5	133,6±18,1	- 2,7

Примечание: # — достоверность различий между группами (p<0,05)

Таблица 3
Влияние базисной терапии с включением препарата Кардионат на функциональное состояние почек у больных с ХСН и метаболическим синдромом (M±m)

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед.	Δ, %	исходно	через 12 нед.	Δ, %
Креатинин крови, мкмоль/л	104,0±10,0	106,2±9,0	2,1	105,4±8,4	101,4±6,9	-3,8
СКФ, мл/мин/1,73м ²	58,8±16,8	61,0±27,6	3,7	56,6±17,4	57,2±11,3	1,1
% больных со сниженной СКФ	63,3	56,7	-10,4	50	36	-28
% больных с истощенным ФПР	36,7	16,7*	-54,5	30	23	-23,3#
МАУ, мг/сут	262,6±63,9	226,3±98,0	-13,8	261,7±110,7	247,6±74,8	-5,4

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05), # — достоверность различий между группами (p<0,05).

Больные были рандомизированы по принципу “1-2” на 2 группы: пациентам 1-й основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН (эналаприл, бисопролол, аспирин, симвастатин, при необходимости – диуретики и нитраты) назначался Кардионат в дозе 1,0 г/сутки перорально. Вторая группа (30 человек) – контрольная – получала только базисную терапию ХСН. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группе пациентов достоверно не различались. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Для верификации функционального класса (ФК) ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) [7], которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Клинические проявления ХСН у больных оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН [7].

Изучение морфофункционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии на аппарате SONOLINE G 50 (Германия) в М- модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Определяли: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), время замедления трансмитрального кровотока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT), отношение максимальной скорости раннего трансмитрального диастолического кровотока (Е) к максимальной скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий (А) – Пик Е / Пик А.

Изучение функционального состояния почек включало: определение экскреции альбумина с мочой (МАУ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, оценку значений функционального почечного резерва (ФПР) [8].

У всех пациентов проводилось изучение метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, глюкозотолерантный тест) и липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс атерогенности (ИА), триглицериды (ТГ)). Инсулинорезистентность оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) [2,14] по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА > 2,77.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической ста-

Кардионат

Мельдоний с безупречной репутацией



- Уменьшает частоту приступов стенокардии
- Обладает кардиопротективным и вазодилатирующим действием
- Повышает работоспособность



Промышленно ЗАО «Макиз-Фарма»
www.stada.ru

Таблица 4

Динамика показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом на фоне включения в базисную терапию препарата Кардионат

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	12 недель	$\Delta, \%$	исходно	12 недель	$\Delta, \%$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,8±0,6	4,7±0,3	-2,1	5,37 ±0,4	5,32 ± 0,3	- 0,9
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приема 75 г Glu, ммоль/л	7,7±0,7	7,4±0,4	- 4,0	7,47 ± 0,9	7,33 ±0,6	-1,9
Базальн. уровень инсулина, Ед/мл	24,2±12,1	19,8±8,0	- 18,2	14,73± 3,2	14,67 ±2,1	- 0,4#
Индекс Нота	5,1±2,5	4,5±1,9	- 11,8	3,55± 0,6	3,49 ±0,6	- 1,7#
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,8	4,4±0,7	- 4,3	5,3±0,8	4,98±0,7	- 6,03
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,35	1,43±0,31	- 17,6	1,56±0,39	1,47±0,34	- 5,8#
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 ±0,3	2,3 ± 0,4	- 4,2	3,05± 0,9	2,9 ±0,8	- 4,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	10	1,04± 0,2	1,17±0,2	12,5
ИА	3,7±1,0	3,0±0,8	- 18,9	4,3± 1,1	3,5 ±0,6	- 18,6

Примечание: # — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

тики. Использовали пакет статистических программ Microsoft Excel 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Добавление препарата Кардионат к базисной терапии пациентов с ХСН и МС сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. По данным результата теста 6-минутной ходьбы в 1-й группе произошло увеличение дистанции на 15,5% vs 9,7% в контрольной группе.

По данным ШОКС, отмечено уменьшение выраженности сердечной недостаточности в основной группе на 31,4% vs 15,7% в группе базисной терапии (различия между группами при $p < 0,1$).

Дополнительный прием препарата Кардионат способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. В 1-й группе через 12 недель исследования количество больных с ХСН ФК II увеличилось на 25,1%, при одновременном снижении больных с ХСН ФК III на 28,7%. В контрольной группе процент больных с ХСН ФК II вырос только на 13,4%.

Терапия ХСН у больных с МС в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ. (табл. 2). По завершении исследования у всех пациентов отмечалось уменьшение полостных размеров левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) и улучшение показателей диастолической функции сердца. Однако полученные результаты как в основной, так и в контрольной группе, были недостоверны.

В проведенном исследовании выявлено, что включение в состав комбинированной терапии ХСН и МС препарата Кардионат сопровождалась положительным влиянием на функциональное состояние почек (табл.3). В группе больных, получавших карди-

онат, отмечено более заметное снижение уровня микроальбуминурии, а также достоверно уменьшилось количество больных с истощенным ФПР: в основной группе — на 54,5%, по сравнению с группой базисной терапии — на 23,3%. По —видимому, Кардионат, увеличивая синтез гамма — бутиробетаина, обладает вазодилатирующими свойствами, способствует улучшению кровоснабжения почек, восстановлению нарушенной внутриклубочковой гемодинамики.

В настоящем исследовании установлено благоприятное влияние включения в состав комбинированной терапии ХСН препарата Кардионат на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл.4). В основной группе больных к 12-й неделе исследования отмечалось более выраженное снижение инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой. Индекс Нота в группе пациентов, дополнительно принимавших кардионат, снизился на 11,8% vs 1,7% в контрольной группе ($p < 0,05$).

В обеих группах больных на фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня ХС ЛПНП при одновременном повышении уровня ХС ЛПВП. У пациентов обеих групп выявлено уменьшение индекса атерогенности, но снижение уровня ТГ крови было более выражено в группе больных, дополнительно принимавших Кардионат (различия между группами при $p < 0,05$).

Проблема коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе формирования ХСН, особенно актуальна для больных с МС. Применение препарата Кардионат в составе комбинированной терапии ХСН, оказывающего положительное влияние на липидный и углеводный обмен, ведущего к снижению инсулинорезистентности может способствовать предотвращению прогрессирования сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом.

Выводы

1. Дополнительное назначение препарата Кардионат в составе комбинированной терапии больных с ХСН на фоне МС сопровождается увеличением толерантности к физической нагрузке и снижением степени выраженности ФК ХСН.

2. Включение в состав комбинированной терапии ХСН у больных МС препарата Кардионат способствует уменьшению структурно-функцио-

нальных нарушений миокарда ЛЖ, достоверно уменьшает количество больных с истощенным ФПР и более существенно снижает уровень МАУ.

3. В составе комбинированной терапии ХСН Кардионат способствует снижению инсулинорезистентности и положительно влияет на углеводный и липидный обмен, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и МС.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. 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. Алишева Е.К., Красильникова Е.И., Шляhto Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности// Артериальная гипертензия 2002; 1: 29–33.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), приложение 2:3–28.
4. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца// Российский медицинский журнал 2003;11 (21): 1185–1188.
5. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде// Consilium Medicum 2010; 12 (5): 94–98.
6. Кузнецова А.В., Теляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа// Фарматека 2007;3: 81–84.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная Недостаточность 2010; 1:3–63.
8. Нефрология: Руководство для врачей. Т.1 / Под ред. И.Е. Тареевой. РАМН. М.: Медицина.- 2000.
9. 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.
10. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. Эффективность мексикора у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом// Российский кардиологический журнал 2009; 6:49–55.
11. Сыркин А.Л., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет// Кардиология 2002; 6:24–31.
12. Aled W. Roberts, Andrew L. Clark, Klaus K. Witte. Review article: Left ventricular dysfunction and heart failure in metabolic syndrome and diabetes without overt coronary artery disease— do we need to screen our patients?// Diabetes and Vascular Disease Research 2009; 6 (3): 153–163.
13. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview// Heart 2004; 90: 464–470.
14. Bonora E., Targher G., Alberiche M., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity// Diabetes Care 2000; 23: 57–63.
15. Fragasso G., Salerno A., Spoladore R. et al. Metabolic therapy of heart failure// Curr. Pharm. Des. 2008;14(25):2582–2591.
16. Fragasso G, Piatti PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy// Am. Heart J. 2003; 146 (5): 1–8.
17. Kencanaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure// N. Engl. J. Med. 2002;347:305–313.
18. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure// Heart 2000;83:596–602.
19. Raghava S. Velagaleti, MD; Joseph Massaro, PhD; Ramachandran S. Vasan, MD et al. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence// The Framingham Heart Study Circulation 2009;120:2345–2355.
20. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure// Eur. Heart J. 2000;21:1368–1375.
21. Takeki Suzuki, MD; Ronit Katz, PhD; Nancy Swords Jenny, PhD. Metabolic Syndrome, Inflammation, and Incident Heart Failure in the Elderly The Cardiovascular Health Study Circulation// Heart Failure 2008;1:242–248.
22. Wykretowicz A, Furmaniuk J, Smielecki J, et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure// Int. J. Cardiol. 2004;94:283–287.

Abstract

This 12-week study included 60 patients (age 45–65 years) with metabolic syndrome (MS), chronic heart failure (CHF) of II–III functional class (FC), and recent myocardial infarction. The participants were randomised into two groups (n=30 for each). In the main group, standard CHF therapy was combined with Cardionate 1,0 g/d (meldonium, Makiz-Pharma, Russia). Cytoprotector Cardionate, as a part of complex CHF therapy in MS patients, improved CHF FC and exercise capacity, increased left ventricular (LV) ejection fraction, normalised LV myocardial structure and function, and improved renal function, also reducing insulin resistance severity and improving lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: Metabolic syndrome, chronic heart failure, Cardionate, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism.

Поступила 22/07-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8442) 97-31-48

E-mail: statenko@vistcom.ru

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, проректор по научной работе, Туркина С.В. — к.м.н., доцент кафедры, Евтерева Е.Д. — аспирант кафедры, Спорова О.Е. — к.м.н., врач — кардиолог отделения кардиологии, Фабрицкая С.В. — ассистент кафедры].