

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ

Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М., Лавренова Н.Ю., Балуда Н.С., Хворостяная И.В.
Московский государственный медико-стоматологический университет

В лечении коронарной болезни сердца традиционно исходят из двух стратегических подходов, первый из которых сводится к стремлению всеми способами улучшить кровоснабжение ишемизированного участка, где бы он не находился, для чего используют как вазодилататоры, так и препараты с положительным инотропным эффектом. С другой стороны стараются ограничить потребность миокарда в кислороде, понижая его сократительную активность. Тем не менее, по-прежнему высокие показатели смертности от ОКС, ИМ, внезапной остановки сердца заставляют констатировать, что, несмотря на обилие кардиологических препаратов, успехи на пути создания лекарств для лечения таких больных оставляют желать лучшего. Это объясняется тем, что, с одной стороны, мы не можем значительно дилатировать сосуд, особенно, если он стенозирован или поражен атеросклерозом. С другой стороны, мы не можем существенно ограничивать сократительную способность миокарда, поскольку это чревато застойными явлениями на периферии.

Наряду с нейрогуморальной блокадой и гемодинамической поддержкой миокарда в условиях ишемии, направленными на обеспечение миокарда «горючим», следует дать сердцу возможность более рационального его использования. То есть следует попытаться корригировать его метаболизм. Существуют два понятия «метаболическая терапия» и «коррекция метаболизма». Первое относится к субстратам — витаминам, ферментам, аминокислотам, глюкозе, АТФ и т.д., необходимых организму для обеспечения жизнедеятельности клеток в полном объеме. Для повышения эффективности лечения коронарной болезни сердца или других связанных с ишемией болезней следует вводить корректоры метаболизма. Эти вещества сами не являются субстратами, но корригируют какой-либо из метаболических процессов в организме. К их числу относятся иАПФ, статины и парциальные ингибиторы бета-окисления жирных кислот. Последняя группа препаратов только с конца 90-х годов получила признание в мире. К первому поколению этих препаратов относятся карнитин, пропионил-карнитин, триметазидин и ранолазин. Эти препараты ограничивают окисление жирных кислот внутри митохондрий. Второе поколение ограничивает поступление ЖК к месту бета-окисления, т.е. внутрь митохондрий. К этому поколению относится Милдронат.

Милдронат переключает организм с получения энергии за счет сжигания жирных кислот на получение ее за счет сжигания глюкозы. Достоинствами препарата второго поколения Милдроната является то, что он снижает расход кислорода во всем организме, осуществляет фармакологический тренинг клетки к ишемии (прекондиционирование). Действие его наступает медленнее, но за счет накопления в клетках ферментов (гексокиназа, пируватдегидрогеназа и др.); в период его отмены цитопротективный эффект сохраняется значительно дольше, чем у препаратов первого поколения, что позволяет проводить курсовое лечение. Кроме того, его действие не зависит от концентрации свободных жирных кислот.

Материал и методы

В исследование включено 28 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения 2-3 функционального класса (11 мужчин, 17 женщин в возрасте от 41 до 78 лет, средний возраст — $60,89 \pm 1,95$ года). Перед включением в исследование все пациенты прошли комплексное клинко-инструментальное обследование на базе кафедры факультетской терапии МГМСУ и городской клинической больницы №70 г. Москвы. Помимо общеклинических исследований каждому больному проводили велоэргометрию (велоэргометрический комплекс Siemens-Elema, Швеция), эхокардиографию с доплерэхокардиографией (эхокардиограф Sonos 100 CF Hewlett Packard, США, датчик 2,5 МГц), исследование эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии по методике Celermeyer и соавт., а также измерение величины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ультразвуковой сканер Aloka 680SSD, Япония, датчик 7, 5 МГц). Лабораторные исследования включали в себя также изучение показателей гемостаза исходно и после компрессионной манжеточной пробы, исследование липидов крови и их фракций. Все указанные исследования проводили до и после двухмесячной терапии милдронатом в суточных дозах 500 и 1000 мг. До включения в исследование и во время приема милдроната пациенты получали сопровождающую терапию, которая не менялась в течение всего периода наблюдения, и ее предварительная продолжительность составляла не менее 6 месяцев до включения пациента в исследование.

Таблица 1

**Оценка клинической эффективности милдроната у больных ИБС,
стабильной стенокардией напряжения (суточная доза — 500 мг/сут.)**

Показатели (M±m)	Исходно (n=15)	После лечения (n=15)	p<0,05
Частота ангинозных приступов (в неделю)	5,47±1,29	3,73±1,02	0,0004
Продолжительность ангинозных приступов (в неделю)	5,4±0,74	3,13±0,44	нд
Кол-во таблеток нитроглицерина (в неделю)	4,47±1,37	2,93±0,44	0,003
Частота сердечных сокращений (в минуту)	73,8±2,67	71,2±1,84	нд
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	139,93±16,23	131,33±13,79	0,001
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	85,67±4,34	79,6±2,14	0,03

Обозначения: p — достоверность разности; M — среднее значение ряда; m — стандартная ошибка среднего.

Таблица 2

**Оценка клинической эффективности милдроната у больных ИБС,
стабильной стенокардией напряжения (суточная доза — 1000 мг/сут.)**

Показатели (M±m)	Исходно (n=13)	После лечения (n=13)	p<0,05
Частота ангинозных приступов (в неделю)	4,48±0,9	3±0,6	0,0007
Продолжительность ангинозных приступов (в неделю)	4,54±0,6	2,62±0,25	нд
Кол-во таблеток нитроглицерина (в неделю)	1,53±0,73	0,69±0,49	0,01
Частота сердечных сокращений (в минуту)	69,92±2,43	68,92±1,8	нд
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	137±5,41	130,85±3,3	0,04
Диастолическое артериальное давление мм рт. ст.)	83,15±3,09	80,62±2,17	нд

Обозначения: p — достоверность разности; M — среднее значение ряда; m — стандартная ошибка среднего.

Случайным образом пациенты были распределены на группы, которые получали милдронат в суточной дозе 500 мг/сут (15 пациентов, 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст — 61,4±2,65 года) и милдронат в суточной дозе 1000 мг/сут (13 пациентов, 5 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 58,92±2,73 года). Группы были сравнимы между собой по биометрическим параметрам, исходной переносимости физической нагрузки, показателям гемостаза, уровню липидов, параметрам центральной гемодинамики, реакции сосудов на ишемию и нитроглицерин.

Основными критериями включения в исследование были: наличие стабильной стенокардии напряжения, подтвержденной положительным результатом велоэргометрической пробы, сохраненный синусовый ритм, согласие больного на включение в исследование.

Основными критериями исключения — отрицательный результат нагрузочной пробы, наличие врожденных, приобретенных пороков сердца, кардиопатий, миокардита, постоянная форма мерцания или трепетания предсердий, наличие серьезных заболеваний других органов и систем, непереносимость милдроната, отказ пациента от участия в исследовании.

После 2-х месячной терапии милдронатом в указанных дозах всем включенным в исследование пациентам повторно проводили весь комплекс исследований, описанных выше.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде таблиц, включая среднее значение ряда (M), стандартную ошибку среднего (m), оценку достоверности разли-

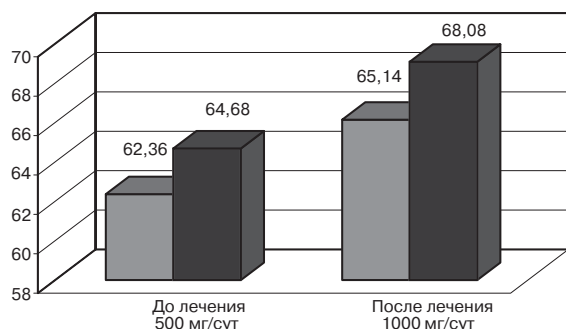


Диаграмма 1. Динамика фракции выброса левого желудочка на фоне терапии милдронатом.

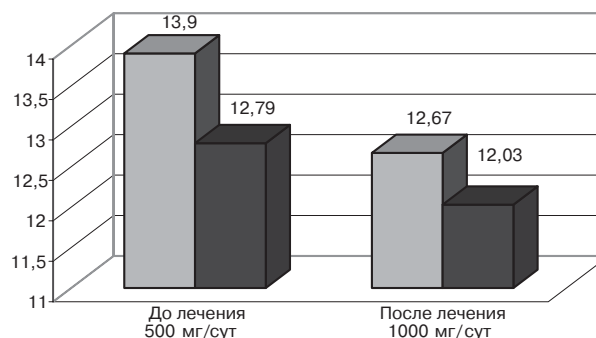


Диаграмма 2. Изменение давления в легочной артерии после применения милдроната.

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ в оценке эффективности милдроната у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (суточная доза – 500 мг/сут.)

Показатели М±m	Исходно (n= 13)	После лечения (n=13)	p< 0,05
Левое предсердие	2,05±0,04	2,07±0,05	нд
И КДО	68,4±4,69	68,1±4,2	нд
И КСО	26,75±3,36	24,8±2,8	0,01
Ударный индекс	42,21±2,32	43,64±1,96	0,02
Фракция выброса	62,36±2,28	65,14±1,99	0,0006
Сердечный индекс	2,94±0,16	3,13±0,18	0,02
Индекс массы тела	157,5±10,1	158,86±11,3	нд
Пик Е	0,53±0,036	0,5±0,047	нд
Пик А	0,7±0,022	0,68±0,025	нд
Е/А	0,74±0,061	0,73±0,078	нд
DT	225,36±13,26	223,07±11,36	нд
IVRT	98,43±4,14	98,43±3,74	нд
Давление в легочной артерии	13,9±0,9	12,67±0,71	0,003
Нижняя полая вена	95,07±3,5	96,4±2,5	нд
Индекс правого желудочка	1,26±0,04	1,23±0,03	нд
Площадь правого предсердия	12,18±0,8	12,28±0,7	нд
Толщина стенки правого желудочка	0,418±0,014	0,412±0,017	нд

Обозначения: р – достоверность разности; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; IVRT – время изоволюметрического расслабления, DT – время замедления кровотока раннего систолического наполнения левого желудочка.

чения показателей проводили с использованием критерия Стьюдента, достоверным считали значение р не менее 0,05.

Результаты

Основными клиническими эффектами милдроната, свидетельствующими об улучшении показателей гемодинамики, были достоверное, в сравнении с исходным, уменьшение частоты приступов стенокардии, количества потребляемых таблеток нитроглицерина, а также у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое понижение уровня систолического артериального давления, а у пациентов, получавших милдронат в дозе 500 мг/сут, и достоверное снижение уровня диастолического артериального давления.

Анализируя полученные данные, мы отметили, что в группе больных, получавших милдронат в дозе 500 мг/сут, имело место достоверное снижение количества ангинозных приступов в неделю с $5,47 \pm 1,29$ до $3,73 \pm 1,02$ ($p=0,0004$), уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю (шт) с $4,47 \pm 1,37$ до $2,93 \pm 1,05$ ($p=0,003$), достоверное уменьшение показателей САД (мм рт.ст.) с $139,93 \pm 16,23$ до $131,33 \pm 13,79$ ($p=0,001$) и ДАД с $85,67 \pm 4,34$ до $79,6 \pm 2,14$ ($p=0,03$), табл.1. Кроме того, отмечено недостоверное уменьшение продолжительности ангинозных приступов и ЧСС.

В группе больных, принимавших милдронат в дозе 1000 мг/сут, достоверно уменьшилось количество ангинозных приступов в неделю с $4,48 \pm 0,9$ до $3 \pm 0,6$

($p=0,0007$), количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю (шт) с $1,53 \pm 0,73$ до $0,69 \pm 0,49$ ($p=0,01$), а также снизились значения САД (мм рт. ст.) с $137 \pm 5,41$ до $130,85 \pm 3,3$ ($p = 0,04$), табл.2. Как и в первой группе, отмечено недостоверное уменьшение продолжительности ангинозных приступов и ЧСС (в мин).

Эхокардиографическое исследование выявило следующие основные положительные эффекты милдроната: достоверно уменьшился индекс конечного систолического объема левого желудочка, статистически значимо увеличились ударный и сердечный индексы, фракция выброса (диаграмма 1). Отмечено также и достоверное снижение уровня среднего давления в легочной артерии (диаграмма 2), а у больных получавших 1000 мг милдроната в сутки значимо уменьшился индекс размера правого желудочка. Достоверного влияния препарата на диастолическую функцию левого желудочка не обнаружено.

Динамические наблюдения ЭхоКГ в группе больных, принимавших милдронат в дозе 500 мг/сут, показали достоверное увеличение значений ударного индекса (УИ) с $42,21 \pm 2,32$ до $43,64 \pm 1,96$ ($p=0,02$), фракции выброса (ФВ) с $62,36 \pm 2,28$ до $65,14 \pm 1,99$ ($p=0,0006$), СИ с $2,94 \pm 0,16$ до $3,13 \pm 0,18$ ($p=0,02$) и уменьшение показателей ИКСО с $26,75 \pm 3,36$ до $24,8 \pm 2,8$ ($p=0,01$) и ДЛА с $13,9 \pm 0,9$ до $12,67 \pm 0,71$ ($p=0,003$), табл. 3.

По данным ЭхоКГ, среди пациентов, принимавших милдронат в дозе 1000 мг/сут, было отмечено достоверное увеличение значений УИ с $41,77 \pm 2,1$ до

Таблица 4

**Динамика ЭхоКГ в оценке эффективности милдроната у больных ИБС,
стабильной стенокардией напряжения (суточная доза - 1000 мг/сут.)**

Показатели М±m	Исходно (n= 13)	После лечения (n=13)	p< 0,05
Левое предсердие	1,95±0,04	1,97±0,04	нд
И КДО	65,46±3,44	64,05±3,4	нд
И КСО	22,23±1,85	20,01±1,5	0,001
Ударный индекс	41,77±2,1	44±1,5	0,02
Фракция выброса	64,69±1,72	69,08±1	0,003
Сердечный индекс	2,89±0,15	3,07±0,16	0,03
Индекс массы тела	129,85±8,9	132,23±8,9	нд
Пик Е	0,55±0,032	0,57±0,026	нд
Пик А	0,59±0,026	0,57±0,023	нд
Е/А	0,94±0,064	1,02±0,075	нд
DT	220,77±7,22	213,85±6,47	нд
IVRT	92,69±3,37	88,08±3,26	нд
Давление легочной артерии	12,79±0,89	12,03±0,7	0,09
Нижняя полая вена	97,15±2,05	99,62±0,4	нд
Индекс правого желудочка	1,23±0,043	1,17±0,038	0,0002
Площадь правого предсердия	12,32±0,32	12,57±0,31	нд
Толщина стенки правого желудочка	0,39±0,013	0,394±0,011	нд

Обозначения: p — достоверность разности; ИКДО — индекс конечного диастолического объема; ИКСО — индекс конечного систолического объема; IVRT — время изоволюметрического расслабления, DT — время замедления кровотока раннего систолического наполнения левого желудочка.

44±1,5 (p=0,02), ФВ с 64,69±1,72 до 69,08±1 (p=0,003), СИ с 2,89±0,15 до 3,07±0,16 (p=0,03) и достоверное уменьшение показателей ИКСО с 22,23±1,85 до 20,01±1,5 (p=0,001), ДЛА — с 12,79±0,89 до 12,03±0,7 (p=0,009), ИПЖ — с 1,23±0,043 до 1,17±0,038 (p=0,0002), табл. 4.

В обеих исследуемых группах пациентов побочные эффекты не встречались. Это свидетельствует о том, что применение милдроната в дозировке 1г/сут переносится так же хорошо, как и в дозировке 500 мг/сут.

Таким образом, наблюдались следующие позитивные эффекты милдроната:

- уменьшение частоты ангинозных приступов;
- уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина;
- снижение уровня систолического АГ;
- существенное увеличение систолической функции левого желудочка, снижение давления в легочной артерии.

Литература

1. Macor J.E., Kowala M.C., Advance in the understanding and treatment of congestive heart failure // Ann. Reports in Med. Chemistry, 2000. Vol. 35. P. 63-72.
2. А.П. Сисецкий, В.П. Артюх, И.И. Сахарчук, Н.Ф. Стародуб. Особенности действия милдроната / дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат / на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности // Эксперим. клин. фармакол. 1992. Т.55, № 3, с. 20-21.
3. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Клин. мед. 1999. Т. 77, № 3. с. 41-43.
4. Р.С. Карпов, В.А. Дудко, В.М. Шинулин и др. Клинико-инструментальная оценка эффективности лечения больных с сочетанным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий // Терапевт. архив. 1991. Т. 63, № 4. с. 90-93.

Поступила 15/06-2007