

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.
Волгоградский государственный медицинский университет, ГКБ № 3 г. Волгограда

Проблема повышения эффективности лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из центральных в современной кардиологии и имеет большое медико-социальное значение [1]. Последние десятилетия в России характеризуются неблагоприятной динамикой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Причём, более 4/5 всей сосудистой смертности от болезней системы кровообращения приходится на ишемическую болезнь сердца и мозга [2,3]. При этом самой неблагоприятной группой в отношении выживаемости и смертности являются пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) [4]. На сегодняшний день в России основным направлением в лечении и реабилитации больных с постинфарктной ХСН является использование фармакологических средств, немедикаментозных методов и комплекса санаторно-курортных факторов. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рассматриваются как базисные лекарственные средства для терапии ХСН [5]. В то же время, неблагоприятный прогноз диктует необходимость разработки новых подходов к лечению ХСН. В последние годы интенсивно исследуются морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда (в том числе, после ИМ) и возможности обратимости его нарушенной функции. Большой интерес для клинициста представляют участки гибернирующего («спящего») миокарда, которые при нормализации баланса «поступление/потребление» миокардом кислорода могут восстанавливать свою функцию. Повлиять на гибернирующие участки миокарда можно путём реваскуляризации или применения лекарственных средств [6,7]. Современным и перспективным направлением в терапии ХСН является использование препаратов, не обладающих прямым инотропным эффектом, оказывающих цитопротективное действие и прямой метаболический эффект на уровне клетки и способствующих повышению эффективности работы миокарда за счет оптимизации синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. В ряде исследований установлено, что некоторые цитопротекторы, ингибирующие β -окисление жирных кислот и активирующие окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствуют улучшению тканевой микроциркуляции и редуцируют гибернированный миокард

[6,8,9,10]. Важным достоинством милдроната является наличие у него нейροпротекторных свойств [11,12,13,14,15], дающих основание для более широких показаний включения его в комплексную терапию ХСН. В то же время, большая часть исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность применения милдроната, выполнены у пациентов, не получавших в полном объёме стандартной терапии ХСН — β -адреноблокатор + ИАПФ; длительность лечения в этих наблюдениях не превышала 4–6 недель, не было изучено влияние препарата и на функциональное состояние почек [16,17,18,19]. Также нам не встретились сообщения о возможности применения милдроната у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде, когда процессы ремоделирования сердца идут наиболее активно.

Цель исследования состояла в сравнении клинической эффективности и нефротропных эффектов при применении милдроната в комплексной терапии ХСН и стандартного лечения у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Материал и методы

В исследование включено 96 больных обоего пола (12 женщин и 84 мужчин) в возрасте от 45 до 64 лет на 15–30 сутки после перенесенного ИМ, осложнившегося развитием ХСН. Средний возраст пациентов — $54,9 \pm 4,1$ года. 56 (58,3%) больных перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q, 40 — без зубца Q. 63 (65,6%) больных имели в анамнезе гипертоническую болезнь (ГБ). Для верификации функционального класса (ФК) была использована классификация ХСН по NYHA и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). 9 пациентов (9,4%) имели I ФК, 65 (67,7%) отнесены ко II ФК, у 22 (22,9%) больных диагностирован III ФК ХСН. Всем, включённым в исследование, пациентам были назначены бета-АБ (метопролол тартрат), ИАПФ (лизиноприл) и дезагреганты (аспирин), 83 больных (86,5%) принимали по показаниям диуретики, а 77 (80,0%) — пролонгированные нитраты или молсидамины, 5 (5,2%) пациентов — сердечные гликозиды, 59 (61,5%) — статины (симвастатин). В исследование не включались больные при наличии противопоказаний к бета-АБ и ИАПФ, имеющие нестабильное клиническое состояние, с систолическим АД < 95 мм рт.ст., сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями, могущими повлиять на результаты исследования.

Таблица 1
Исходная характеристика больных

Параметр	Группа 1	Группа 2
	Базисная терапия + милдронат	Базисная терапия
Количество больных	32	64
Возраст, лет	55,1±4,3	54,6±3,7
Мужчины / женщины	31/5	57/7
ИМ с зубцом Q/без зубца Q	22/18	34/22
Пациенты с ГБ/без ГБ	24 /8	41/23
Ожирение	6	9

После проведения первичного обследования была проведена рандомизация с помощью метода конвертов и сформированы 2 группы больных. Группа 1 – основная (n=32), где дополнительно к стандартной терапии назначали милдронат в дозе 1,0 грамм в сутки (по 0,5 грамма утром и в обед). Группа 2 – контрольная, (n=64), в которой применяли базисную терапию ХСН. Среднесуточная доза метопролола тартрата и лизиноприла составили соответственно, в 1-й группе 46,7±3,14 мг и 10,6±1,38 мг, а во 2-й 47,9±3,57 мг и 10,9±1,19 мг (различий в дозах препаратов нет). Продолжительность исследования – 12 недель. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам стандартной терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Для решения поставленных целей исследования, в начале и через 12 недель проводилось клиническое обследование пациентов, определяли ТШХ и ФК ХСН. Кроме того, проводили велоэргометрическую (ВЭМ) пробу для объективизации оценки результатов лечения, качества реабилитации, а также для определения уровня толерантности к физической нагрузке (ФН). Всем пациентам в эти же сроки наблюдения проводили эхокардиографическое исследование и

изучали функциональное состояние почек. Систолическая функция левого желудочка оценивалась по фракции выброса (ФВ ЛЖ), а диастолическая функция ЛЖ – по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Также определяли локальную (сегментарную) сократимость миокарда. Ее интегральным показателем является индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) [20].

Для характеристики функционального состояния почек был исследован уровень альбумина в моче методом иммуноферментного анализа [21]. Экскрецию от 30 до 300 мг/сутки считали микроальбуминурией (МАУ). Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (метод Реберга-Тареева). Функциональный почечный резерв (ФПР), который косвенно отражает состояние гиперфильтрации в функционирующих нефронах, определяли как степень увеличения базальной СКФ после стимуляции мясным белком, выраженную в процентах [22]. Концентрацию натрия в плазме и моче исследовали с помощью колориметрического метода. На основании полученных концентраций натрия в плазме и моче были рассчитаны суточная экскреция и клиренс электролитов.

До начала и после окончания 12-недельного исследования у всех пациентов была проведена оценка уровня качества жизни (КЖ) с использованием Миннесотского опросника качества жизни у больных ХСН (MLHFO) [1].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу статистической обработки данных “BNDP” и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованные на PC IBM Pentium 166 MMX. Ста-

Таблица 2
Влияние терапии на функциональное состояние пациентов и морфофункциональные параметры сердца

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=32)			Контрольная группа – базисная терапия (n=64)			p*
	исходно	через 12 недель	p	исходно	через 12 недель	p	
ФК	2,31±0,16	1,56±0,13	0,004	2,14±0,09	1,5±0,22	0,006	0,82
Дистанция 6 мин ходьбы, м	327,3±19,5	426,2±19,9	0,005	343,3±11	424,1±27,02	0,005	0,93
Пороговая мощность, Вт	84,4±5,43	95,6±9,07	0,028	90,48±4,4	103,6±11,2	0,432	0,47
КДРЛЖ, мм	52,45±1,34	50,59±1,23	0,310	56,56±1,0	57,9±1,47	0,974	0,004
РЛП, мм	38,3±0,77	35,4±0,88	0,017	38,2±0,59	39,92±1,02	0,069	0,001
ФВ, %	54,7±1,59	58,12±1,26	0,044	52,4±1,46	53,7±2,13	0,539	0,036
Индекс локальной сократимости миокарда	2,31±0,36	2,04±0,33	0,044	2,38±0,3	2,26±0,34	0,014	0,001
Пик Е/Пик А	1,67±0,12	1,04±0,06	0,001	1,57±0,38	1,17±0,20	0,001	0,001
IVRT, мсек	138,8±7,3	124,7±6,2	0,001	137,9±7,2	129,3±5,9	0,001	0,001

Примечание: p - достоверность различий между исходными и конечными параметрами, p* - достоверность различий между конечными результатами в основной и контрольной группах.

Таблица 3

Влияние терапии на функциональное состояние почек

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=32)			Контрольная группа – базисная терапия (n=64)			p*
	исходно	через 12 недель	p	исходно	через 12 недель	p	
Креатинин крови, мкмоль/л	103,3±13	104,3±10	0,731	107,3±11	106,2±11	0,573	0,413
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,7±11	113,3±13	0,391	112,9±10	115,5±14	0,229	0,194
% больных со сниженной СКФ	21,9	18,8	0,805	23,4	21,9	0,946	0,653
ФПР, %	-12,8±8,7	6,4±9,1	0,001	-12,5±9,1	-9,8±6,7	0,058	0,001
% больных с истощенным ФПР	75,0	15,6	0,001	76,6	54,7	0,294	0,007
МАУ, мг/сут	39,3±4,2	31,2±3,4	0,001	38,1±4,4	36,3±4,0	0,017	0,001
Сут. экскреция Na, ммоль/сут	103,1±13	181,4±19	0,001	100,6±10	134,6±11	0,001	0,001
% больных с возросшей сут экскрецией Na	-----	75,0	-----	-----	34,4	-----	0,001

Примечание: p - достоверность различий между исходными и конечными параметрами. p* - достоверность различий между конечными результатами в основной и контрольной группах.

статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения среди больных 1-й и 2-й групп не было летальных исходов и повторных госпитализаций. В обеих группах выявлено значимое улучшение клинического состояния (табл. 2). Следует отметить, что более выраженные позитивные изменения в функциональном состоянии пациентов были обнаружены у больных, получавших милдронат. Об эффективности терапии говорит снижение ФК тяжести ХСН на 32,5% и 29,9%, а также увеличение дистанции ТШХ на 29,4% и 23,5% соответственно, в 1-й и во 2-й группах. Более значимым был также прирост мощности выполненной ВЭМ нагрузки у паци-

ентов основной группы по сравнению с контрольной, что свидетельствует об увеличении коронарного резерва миокарда. В основной группе также уменьшилось количество ангинозных приступов на 11,5% от исходного, а в группе контроля – на 6% (различие между группами достоверно). Это особенно важно, так как в 1-й группе обнаружено в конце 12 недель наблюдения увеличение глобальной сократимости ФВ ЛЖ на 6,3%. Полученные результаты позволяют говорить о благоприятном влиянии милдроната на метаболизм миокарда. Улучшение клинического состояния больных на фоне применения милдроната в составе базисной терапии ХСН ишемической этиологии было выявлено и рядом других исследователей [23, 24]. В 1-й группе пациентов обнаружена более благоприятная динамика ремоделирования сердца:

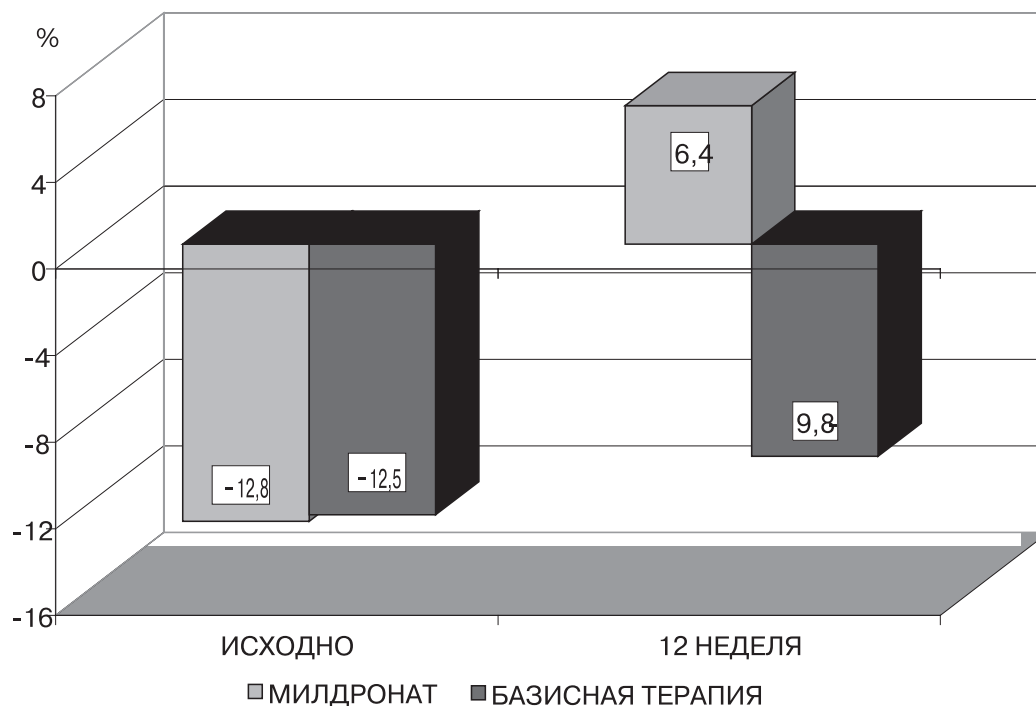


Рис. 1. Влияние терапии на функциональный почечный резерв.

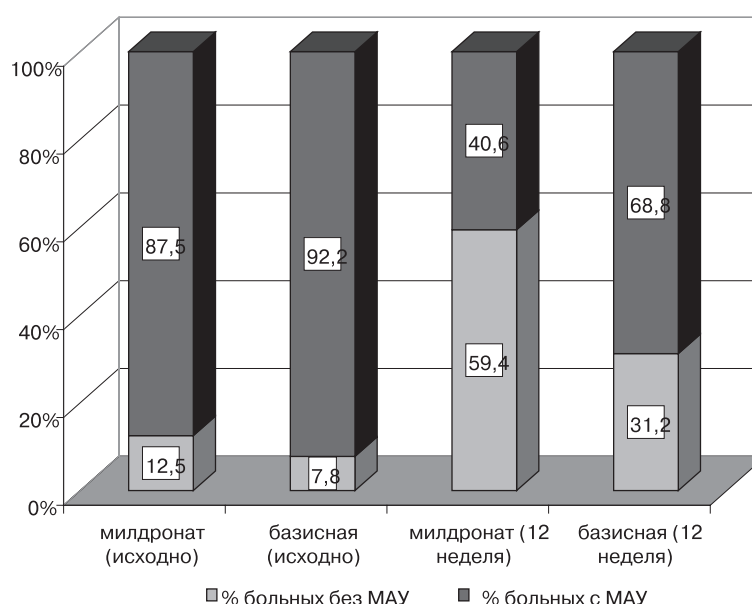


Рис. 2. Влияние терапии на частоту обнаружения микроальбуминурии (МАУ).

под влиянием милдроната наблюдалась тенденция к сокращению дилатированных полостей сердца — на 3,6% конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и размера левого предсердия, отсутствующая в контрольной группе. В конце 12-недельного наблюдения зарегистрировано достоверное снижение ИЛСМ в основной группе — на 11,7 %, а в контрольной — только на 5%, что косвенно отражает “пробуждение” миокарда, восстановление его способности к сокращению, статистически более заметно проявившейся при базисной терапии с включением милдроната. В 1-й группе пациентов, по сравнению со 2-й, значимым было улучшение диастолической функции — IVRT уменьшилось на 10,2% в группе больных, получавших милдронат, и на 6,2% — в контрольной группе.

Положительные изменения в физическом статусе и кардиогемодинамике пациентов позитивно отразились на показателях качества жизни. Сравнительная оценка показателей КЖ в двух группах свидетельствует о благоприятном влиянии добавления милдроната к стандартной терапии у больных ХСН. Согласно Миннесотскому опроснику КЖ больных с ХСН, в основной группе отмечается более выраженное улучшение КЖ — на 7,3% vs 1,7% в контрольной группе.

При изучении показателей функционального состояния почек (табл. 3) установлено, что средние значения уровня креатинина крови и СКФ достоверно не изменялись в процессе 12-недельного наблюдения. В то же время, оба варианта терапии оказали благотворное влияние на внутриклубочковую гемодинамику. Однако у больных, получавших милдронат, произошли более значительные и достоверные изменения (рис. 1) — различия в значениях ФПР между

группами на 12-й неделе наблюдения высокостатистически достоверны. Частота встречаемости больных с истощённым ФПР (прирост СКФ <5% после мясной нагрузки) в конце исследования была достоверно меньше в группе пациентов, получавших базисную терапию + милдронат (на 79,2% vs 28,6% соответственно, в 1-й и во 2-й группах), что свидетельствует об улучшении функционального состояния почечной паренхимы и появления, под влиянием милдроната, возможности увеличения почечной фильтрации при стимуляции. Микроальбуминурия (МАУ) достоверно снизилась в обеих изучаемых группах, но в группе больных, получавших милдронат, достигнут статистически больший эффект: МАУ уменьшилась на 20,6% vs 4,7% в группе больных, получавших базисную терапию. Процент больных с обнаруженной МАУ через 12 недель терапии достоверно снизился только в 1-й группе — на 53,6% vs 25,4% во 2-й группе (рис. 2). В настоящее время микроальбуминурию рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия, манифестации кардиоренального континуума при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и ХСН, т.е. проградентного процесса нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности [25-29]. Поэтому, устранение микроальбуминурии, безусловно, свидетельствует о высокой эффективности лечения. Положительное влияние терапии на функциональное состояние почек проявилось и во влиянии на канальцевый аппарат: суточная экскреция натрия достоверно увеличилась в обеих исследуемых группах, но значительно больше — в 1-й. В основной группе больных также достоверно чаще встречались пациенты с возросшей

экскрецией натрия по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о нормализующем действии милдроната на реабсорбционную способность канальцевого аппарата у больных с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Заключение

Добавление к стандартной терапии ХСН цитопротектора милдроната улучшает клинико-функциональное состояние постинфарктных больных: уменьшает ФК ХСН, повышает толерантность к физичес-

кой нагрузке, снижает ИЛСМ, улучшает диастолическую функцию сердца и увеличивает ФВ ЛЖ при возрастании коронарного резерва. Включение милдроната в традиционную схему терапии приводило к повышению качества жизни пациентов с ХСН. Применение в комбинированной терапии ХСН милдроната, по сравнению с базисным лечением, способствовало более выраженному улучшению функционального состояния почек, что позволяет рекомендовать его больным ХСН с исходно нарушенной функцией почек.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. // М. - Медиа Медика. - 2000. - 266с.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 4-9.
- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). Российский кардиологический журнал 2005; 1: 5-15.
- Амосова Е. Н. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда // Украинский кардиологический журнал 1998; 1: 4 - 12.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(6): 276-298.
- Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В. и др. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч.1: 36-48.
- Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции // Русский медицинский журнал 2000; 8 (17): 685-693.
- Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачёва Т.А. и др. Антиишемическая эффективность милдроната и его влияние на качество жизни и микроциркуляцию у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // Бюллетень СО РАМН 2003; 110 (4): 15-21.
- Орлова Е.М., Лупанов В.П., Наумов В.Г. и др. Антиангинальная эффективность предуктала МВ и его влияние на перфузию миокарда у больных стабильной стенокардией // Кардиология 2004; 9: 23-29.
- Чернов В.И., Гартанеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца // Кардиология 2001; 8: 14-16.
- Калвиныш И.Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения // Рига. - ПАО «Гриндекс». - 2002. - 39 с.
- Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда // М.-РМАПО. - 2004. - 24 с.
- Каган Т.И., Симхувич Б.З., Калвиныш И.Я. и др. Изучение влияния ингибитора карнитинзависимого метаболизма милдроната на окисление жирных кислот митохондрий печени интактных крыс // Вопросы медицинской химии 1991; 3: 44-46.
- Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Оптимизация нейротропной терапии ишемического мозгового инсульта с помощью препарата милдронат // Неврология 2003; 2(18): 27-29.
- Тулабаева Г.М., Султанходжаева Н.Д., Саатов Т.С. и др. Метаболическая терапия: новый подход к лечению дисциркуляторной энцефалопатии и сердечной недостаточности // Неврология 2003; 3-4 (19-20): 173-174.
- Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина 1999; 77 (3): 41-43.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология 2000; 6: 69-74.
- Бойцов С.А., Овчинников Ю.В., Захарова А.И. и др. Применение милдроната для лечения хронической недостаточности кровообращения I стадии у мужчин 40-50 лет // Клиническая медицина и патофизиология 1998; 1-2: 25-29.
- Ольбинская Л.И., Голоколенова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина 1990; 68 (1): 39-42.
- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. // М. - МИА - 1998 - 367с.
- Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств / Дис. ... докт. мед. наук. - Волгоград - 1999 - 383 С.
- Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т. 1/Под ред. И.Е. Тареевой/РАМН.-М.: Медицина.- 1995.- 499 с.
- Митрохин В.Е. Миокардиальная цитопротекция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Фарматека 2003; 12:109-111.
- Мартынов А.И., Куликов К.Г., Юшук Е.Н. и др. Клинико-функциональное состояние и вариабельность сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной стандартной терапии в сочетании с миокардиальными цитопротекторами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч.1: 74-79.
- Старкова Г.В. Нарушение функции почек и возможности её медикаментозной коррекции у больных хронической сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. // Дисс... канд. мед. наук. - Волгоград - 2004 - 240 С.
- Verhave J. C., Hillege H. L., Burgerhuf J. G. et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women // J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 15 (5): 1330-1335.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив 2004; 6: 39-46.
- Чернявская Т.К. Эффективность и безопасность немедикаментозных методов лечения в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью, дефицитом тощей массы тела и микроальбуминурией (пилотное исследование) // Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(5): 245-250.
- Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия // Тер. архив 2004; 9: 78-84.

Поступила 9/09-2005