

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МИЛДРОНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Галевич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В.

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

В настоящее время для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяется несколько классов лекарственных средств, доказавших свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях [11]. К основным группам лекарственных средств для лечения ХСН относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды [6, 11].

Наряду с применяющимися и весьма эффективными средствами имеется необходимость поиска новых средств для лечения ХСН. Эта потребность может быть объяснена по крайней мере 2 причинами:

1) у большинства больных имеется невысокое артериальное давление (нормотензия или гипотензия) и почти все основные классы препаратов, применяющиеся для лечения ХСН, оказывают гипотензивный эффект (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона);

2) при ХСН нарушен метаболизм миокарда, причем наличие внутримиокардиальных изменений усугубляется ишемической болезнью сердца (как одной из основных причин ХСН).

Таким образом, артериальная гипотензия и нарушенный метаболизм миокарда являются сложными клиническими проблемами, побуждающими к необходимости поиска новых лекарственных средств для лечения ХСН.

В дополнение к традиционной терапии ХСН, возникшей у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), используются цитопротекторы, направленные на уменьшение кислородного голодания. В 1961 г. французской фирмой «Сервье» был запатентован препарат триметазидин как первый в мире антиоксидант [14]. Спустя 27 лет в Латвии был создан, исследован и проверен в клинических испытаниях пропионата дигидрат («милдронат») [16]. Под влиянием милдроната короткоцепочечные жирные кислоты свободно проникают и окисляются в митохондриях, тогда как транспорт длинноцепочечных жирных кислот ограничивается. Транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, соотношение ацетил – КоА/КоА и, в конечном счете, активность комплекса пируватдегидрогеназы регулирует карнитин. Именно карнитин участвует в метаболизме сахаров. Влияя на его концентрацию, можно воздей-

ствовать на процессы производства энергии в тканях [12].

Ряд исследований показал, что милдронат является конкурентным ингибитором гидроксилазы – предшественника карнитина – гамма-бутиробетаина [16, 17]. Наряду с этим было доказано, что милдронат является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках [13, 17]. Около трех четвертей необходимого организму карнитина поступает с продуктами питания, а одна четвертая часть вырабатывается благодаря биосинтезу.

В настоящее время интерес к препаратам метаболического действия вновь возрос. В связи с этим, нами было предпринято открытое 12-недельное исследование, целью которого было изучение эффективности и переносимости пропионата дигидрата (Милдроната) фирмы Grindex (Латвия) больными с ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: возраст – 18–60 лет; индекс массы тела не более 30 кг/м²; АД не более 140/90 мм рт.ст. (корригированное АД при наличии АГ); ХСН II стадии; ИБС: стенокардия напряжения II–III ФК; наличие письменного информированного согласия; женщины в постменопаузе или с эффективной контрацепцией; пациенты без сахарного диабета 1 типа или с компенсированным сахарным диабетом 2 типа.

К критериям исключения были отнесены следующие заболевания и состояния:

беременность, кормление грудью; участие в другом клиническом испытании за последний месяц; АД более 160/90 мм рт.ст.; ревматические пороки сердца; кардиомиопатии; болезни сердца воспалительной этиологии (миокардит, перикардит, эндокардит); инфаркт миокарда с зубцом Q или инфаркт миокарда без зубца Q за 6 месяцев до начала исследования; нестабильная стенокардия в предыдущие 3 месяца; чрескожные коронарные вмешательства в предыдущие 3 месяца; коронарное шунтирование в предыдущие 3 месяца; другая операция на артериях в предыдущие 3 месяца; нарушения ритма сердца (кроме единичной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолы); острые нарушения мозгового кровообращения

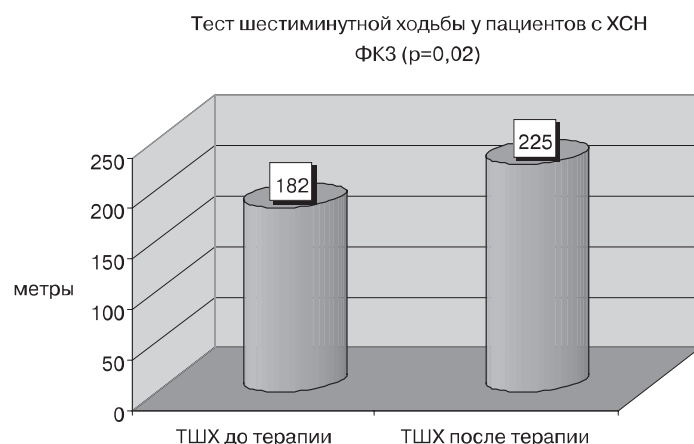


Диаграмма 1.

в анамнезе; аневризма брюшной аорты; симптомы перемежающейся хромоты; аллергия или тяжелые побочные реакции на пропионата дигидрат; тромбоз глубоких вен в последние 6 мес.; тромбоэмболия легочной артерии в последние 6 мес.; затрудненный венозный доступ; острые инфекции; онкологические заболевания; СПИД; необходимость в гемотрансфузии, гемодиализе или имеющееся кровотечение; алкоголизм; наркомания или токсикомания; наличие электрокардиостимулятора; хронические заболевания почек и печени; уровень гемоглобина $< 10\text{ г/дл}$; количество лейкоцитов $< 3000/\text{мл}$; макроальбуминурия; глюкоза сыворотки более $6,2\text{ ммоль/л}$; прием триметазида за 3 месяца до начала исследования.

Диагноз, стадия и функциональный класс ХСН устанавливались на основании Рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности [6].

В исследование было включено 40 пациентов. За время наблюдения выбыло 4 пациента. Полностью завершили исследование 36 пациентов: 15 женщин и 21 мужчина в возрасте от 48 до 79 лет (средний возраст — $60,2$ года). Все больные имели ИБС в разных клинических проявлениях, в том числе, инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 22 человек; ХСН 1 функционального класса (ФК) была у 1, ФК 2 — у 16, ФК 3 — у 19 человек. Корригированная (с помощью медикаментозных средств) артериальная гипертензия была у 33 человек.

Дизайн исследования

Все пациенты приглашались в течение исследования 4 раза (4 визита). После этапа тщательного обследования с учетом критериев исключения всем пациентам назначалась общепринятая терапия ХСН, которая включала применение ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов и антагонистов альдостерона при отсутствии про-

тивопоказаний к их назначению. Милдронат назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки (лечение в рекомендованной производителем дозировке) в дополнение к стандартной терапии ХСН.

Клинический контроль состояния пациентов проводился ежемесячно. На каждом визите оценивалось клиническое состояние, определялись показатели гемодинамики (артериальное давление по методу Короткова и число сердечных сокращений). Проводилось лабораторно-инструментальное обследование: анализы крови и мочи, определение ряда биохимических показателей (билирубин, АсТ, АлТ, глюкоза, общий холестерин), ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Эхокардиография проводилась в начале и конце исследования по стандартной методике с определением фракции выброса левого желудочка по методике Симпсона.

Были применены 2 опросника:

- шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева [6];
- Миннесотский опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью [15].

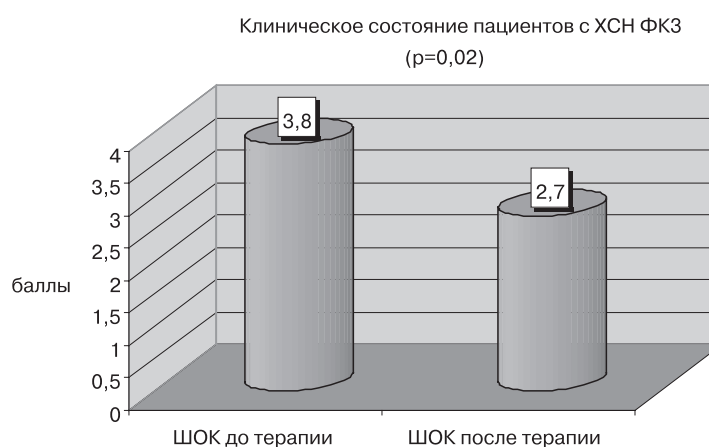


Диаграмма 2.

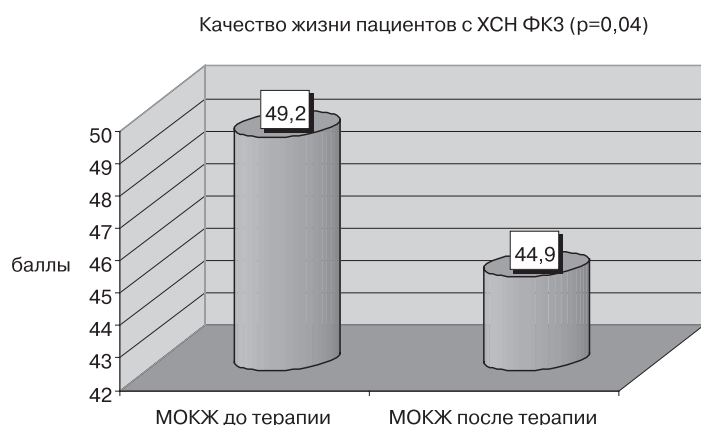


Диаграмма 3.

Тест 6-минутной ходьбы проводился в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН, 2003 г. [6].

Все пациенты вели дневник самонаблюдения, где отражались субъективные ощущения (одышка, сердцебиение, отеки, степень утомляемости) и регулярность приема назначенных лекарственных средств.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ EXCEL 7,0 для Microsoft. Критерием статистической достоверности был уровень $p<0,05$.

Результаты исследования

Полностью завершили исследование 36 пациентов: 15 женщин и 21 мужчин в возрасте от 48 до 79 лет (средний возраст – 60,2 года).

Из исследования выбыло 4 пациента: 2 (5%) – из-за побочных эффектов, один пациент – из-за трудностей в коррекции артериальной гипертензии, один пациент – из-за удаленности места жительства. Побочные эффекты были редкими: у 1 пациента (2,5%) – учащение ангинозных приступов, у 1 пациента (2,5%) – появление сыпи и кожного зуда.

При проведении теста 6-минутной ходьбы до и после проведенного лечения было выявлено увеличение данного показателя на 12,8% (в среднем с $263,4 \pm 105,3$ м до $301,8 \pm 93,5$ м ($p>0,05$)). При этом у больных с перенесенным инфарктом миокарда данный показатель увеличился с $256,3 \pm 104$ м до $302,7 \pm 88,9$ м. Достоверное увеличение теста 6-минутной ходьбы при лечении милдронатом было обнаружено только у больных с ХСН 3 ФК (диаграмма 1) – со $182,1 \pm 55,3$ до $225,5 \pm 54,7$ м.

Наряду с этим, степень выраженности функционального класса ХСН достоверно не изменилась ни у больных с различной степенью ФК, ни у больных с инфарктом миокарда. В отличие от этого, по шкале оценки клинического состояния в группе больных с ХСН 3 ФК произошли достоверные изменения, вы-

разившиеся в снижении данного показателя на 43,3% – с $3,84 \pm 2,27$ до $2,68 \pm 1,76$ ($p<0,05$) (диаграмма 2).

По результатам Миннесотского опросника качества жизни в целом у всех больных после проведенного лечения произошло улучшение на 5 баллов – с $41 \pm 11,8$ до $35,9 \pm 14,5$ ($p>0,05$). Качество жизни у больных с ХСН 3 ФК достоверно улучшилось на 9,5% ($p<0,05$) (диаграмма 3).

Качество жизни у больных с перенесенным инфарктом миокарда также улучшилось – на 17,2% с $37,54 \pm 9,23$ до $32,04 \pm 8,07$ ($p<0,05$) (диаграмма 4).

По результатам шкалы оценки клинического состояния произошло улучшение данного показателя у всех пациентов, однако достоверное улучшение было выявлено только у больных, перенесших инфаркт миокарда на 41,5% – с $2,59 \pm 1,65$ до $1,83 \pm 0,94$ ($p<0,01$) (диаграмма 5).

При сопоставлении показателей систолической функции левого желудочка до и после проведенного комплексного лечения, включавшего милдронат, было отмечено увеличение фракции выброса с $48,9 \pm 8,8\%$ до $52,4 \pm 11,7\%$, хотя эти положительные изменения не достигли достоверных показателей.

Сравнение анализировавшихся биохимических показателей после проведенного лечения милдронатом не выявило каких-либо существенных и достоверных изменений.

При оценке электрокардиографических показателей (интервалов PQ, QRS, QT) до и после лечения милдронатом существенных изменений также обнаружено не было.

Обсуждение

Оценка клинической эффективности применения милдроната для лечения ХСН была изучена рядом авторов.

Бойцов С.А. и соавт., применяли милдронат для повышения физической работоспособности у мужчин 40-50 лет с ХСН I стадии на фоне ИБС и артериальной гипертензии. Авторы пришли к выводу о перспективности оптимизации энергопродукции и подавления перекисного окисления липидов с помощью милдроната в комбинации с патогенетической терапией основного заболевания [2].

Карпов Р.С. и соавт., в рамках многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого параллельного рандомизированного исследования изучали клиническую эффективность и безопасность милдроната в сравнении с дигоксином у 120 больных с ХСН 2 ФК на фоне хронических форм ИБС. Через 6 недель лечения милдронатом (1 - 1,5 г в сутки) в сравнении с плацебо возросла сократительная и насосная

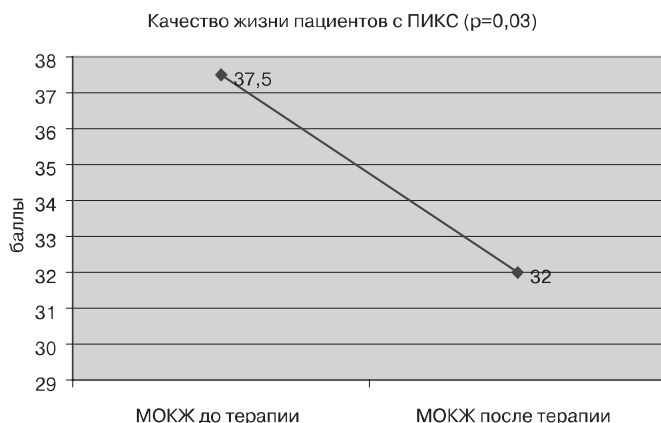


Диаграмма 4.



Диаграмма 5.

функции левого желудочка, повысилась физическая работоспособность, у 78% больных снизился функциональный класс ХСН [4].

По данным Виноградова А.В. и соавт., применение милдроната в дозе 250 мг/сутки у 52 больных привело к улучшению инотропной функции миокарда и повышению толерантности к физической нагрузке [3].

Аналогичные данные были получены Сахарчуком И.И. и соавт. Ими на 40 больных было также показано, что при применении милдроната в дозе 0,5 г/сутки внутривенно происходит понижение уровня метгемоглобина в крови и улучшение фосфатного баланса [10].

По данным Люсова В.А. и соавт., также были получены положительные эффекты при применении милдроната у больных с инфарктом миокарда и проявлениями сердечной недостаточности [5].

Применение милдроната в дозе 1 г/сутки, по данным Недошивина А.О. и соавт., привело к повышению инотропной функции миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке [7]. Эти же авторы [8] изучали влияние милдроната на показатели качества жизни у больных ХСН. Курс лечения милдронатом в дозе 1 г/сутки привел к уменьшению субъективной выраженности болевого синдрома, повышению социальной активности, энергичности, улучшению способности к физическому функционированию и повышению общей оценки здоровья.

Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с ХСН изучалась Недошивиным А.О. и соавт. У пациентов, получавших милдронат, достоверно увеличилась скорость выполнения теста с 6-минутной ходьбой, достигалась достоверно большая скорость ходьбы во время тренировочных занятий, тенденция к увеличению их длительности [9].

В нашем исследовании большинство пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда и более высокую степень выраженности ХСН (более высокий функциональный класс), что отличает его от проведенных ранее исследований. Применение пропионата дигидрата (милдроната) в комплексе с общепринятой терапией ХСН именно у данной категории пациентов (перенесенный инфаркт миокарда и более высокий ФК ХСН) привело к достоверным положительным изменениям.

Выводы

1. Включение милдроната в комплексную терапию ХСН приводит через 3 месяца к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению клинического состояния и достоверному улучшению качества жизни пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

2. Переносимость милдроната хорошая при метаболической нейтральности и отсутствии отрицательного влияния на возбудимость и проводимость миокарда.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. Москва: Медиа Медика 2001, 266с.
2. Бойцов С.А., Овчинников Ю.А., Захарова А.И. и др. Применение милдроната для лечения хронической недостаточности кровообращения 1 стадии у мужчин 40—50 лет//Клинич. медицина и патофизиол. — 1998. — № 1-2. — С. 25—29.
3. Виноградов А.В., Савчук В.И., Серегин Е.О. и др. Использование милдроната в лечении сердечной недостаточности //Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991.—Вып. 19.—С. 118-126.
4. 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. Т.6. — С. 65-74.
5. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте//Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — С. 113-117.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН// Сердечная недостаточность- 2003, том 4, № 6, с. 276-297.
7. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клин.мед. — 1999. — 77, №3. — С. 41—43.
8. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э. и др.Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом//Терапевт.архив.- 1999—Т.71, №8. — С. 10-12.
9. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Иванова С.Л. и др. Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью// Проблемы реабилитации. — 2001. — Т.1. — С. 83-86.
10. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Грушко В.С. и др. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных хронической ишемической болезнью сердца//Врач. дело. — 1989. — Т. 9. — С.21-23.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005)// Eur Heart J 2005, 26: 1115-1140.
12. Kalvins I. Mildronats bionomiskais darbības mehānisms // Konf. "Mildronats kloniska prakse". 17 maijs 1995 g., Rīga Konf. Mater. // Materia Medica. — 1995. — №3. — P.9-11.
13. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3- (2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — №289. — P. 93-102.
14. Lopaschuk G.D.Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // Coron. Artery Dis. - 2001. — №12. —Suppl. 1. - S.8-11.
15. Rector T.S. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and Validity during a randomized, double-blind placebo-controlled trial of pimibendan Am Heart J 1992 P. 1017-1023.
16. Simkhovich B.Z., Shutenko Z.V., Meirena D. V., Khagi K. B., Mezapuke R. J., Molodchina T. N., Kalvins I. J., Lukevics E 3- (2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (THP) — a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties // Biochem. Pharmacol. - 1988. — №37. — P.195-202).
17. Spaniol M., Brooks H., Auer L., Zimmermann A., Solioz M., Stieger B., Krahenbuhl S., Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // Eur. J. Biochem. — 2001. — 268 — P.1876-1887).

Поступила 11/09-2005