

Эффективность использования препарата метаболического действия Милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола

А.В. КУРЯТА, д. мед. н., доцент; В.П. ГЕЙЧЕНКО, Л.В. МУЖЧИЛЬ, И.Л. КАРАВАНСКАЯ

/Днепропетровская государственная медицинская академия/

Резюме

Ефективність використання препарату метаболічної дії Милдронат у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності зі збереженою систолічною функцією у хворих на ішемічну хворобу серця та її вплив на функціональний стан ендотелію судин, рівень інсуліну та кортизолу

О.В. Курята, В.П. Гейченко, Л.В. Мужчиль, І.Л. Караванська

У статті наведено дані дослідження ефективності включення метаболічного препарату Милдронат до складу комплексної терапії хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%) на фоні гіпертонічної хвороби, поєднаної з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруги II та III функціонального класу та/чи постінфарктним кардіосклерозом.

За результатами проведеного дослідження включення Милдронату в терапію ХСН достовірно впливало на підвищення ефективності лікування. Було також зареєстровано зниження рівня кортизолу в крові лише за вихідної гіперкортизолемії та відсутність його впливу при нормальному рівні гормону. Лікування ХСН із застосуванням Милдронату має позитивний вплив на показники ендотеліальної та гуморальної регуляції. Прийом Милдронату характеризувався доброю переносимістю з боку пацієнтів, випадків відміни препарату внаслідок побічних реакцій зареєстровано не було.

Ключові слова: серцева недостатність, ендотелій судин, інсулін, кортизол, Милдронат

Summary

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и тяжелым осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое приводит к стойкой потере трудоспособности и значительному снижению продолжительности жизни больных [8, 12]. Смертность от ХСН можно приравнять к показателям смертности от злокачественных новообразований – приблизительно 60% больных умирает на протяжении первых пяти лет после установки диагноза [12].

Распространенность СН постепенно увеличивается во всем мире, что приводит к еще большей нагрузке на службу здравоохранения и является большой финансовой проблемой [9, 12, 19]. По данным эпидемиологических исследований последних лет распространенность ХСН среди взрослого населения составляет от 1 до 5% и увеличивается пропорционально возрасту, достигая 9–10% среди населения старшего возраста (75 лет и больше), что обуславливает необходимость совершенствования

оказания помощи больным пожилого возраста с данной патологией [8, 12]. В США насчитывается около 5 млн больных ХСН, в России – 8,1, в странах – участниках Евросоюза – 10 млн человек. Распространено мнение, что в последующие 50 лет именно ХСН будет основной проблемой кардиологии, с которой придется встретиться обществу [15]. На протяжении последующих 20–30 лет в Европе и Америке прогнозируют нарастание распространенности ХСН на 30–40%, что связано со стойкой тенденцией к повышению удельного веса населения старших возрастных групп и увеличению средней продолжительности жизни (последнее касается в основном стран ЕЭС и США) [15, 19].

В структуре ХСН преобладает вариант с сохраненной систолической функцией [17]. По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА у подавляющего большинства амбулаторных больных фракция выброса составляет более 45% [2]. Развитие ХСН с сохраненной систолической функцией ассоциируется со старшим возрастом [2, 19]. По результатам исследований – европейского IMPROVEMENT-HF (данные 15 стран) и Российского эпидемиологического ЭПОХА-О-ХСН – средний возраст больных с клинически манифестированной ХСН составляет соответственно 70 и 69 лет [2, 19].

Дисфункция эндотелия является наиболее ранней фазой повреждения сосудистой стенки при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), и их осложнениях ХСН. Это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (оксид азота, простагландин, тканевый фактор плазминогена, натрийуретический пептид, эндотелиальный гиперполярирующий фактор) – с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [5, 8]. С нарушением обмена оксида азота связано возникновение эндотелиальной дисфункции аферентной и эфферентной артериол клубочков, ухудшение почечной микроциркуляции и повышение экскреции альбуминов с мочой [16].

Кроме выше перечисленного, в последнее время большое внимание уделяется гиперинсулинемии и инсулинорезистентности как важным патогенетическим факторам, связанным с гиперактивацией симпатoadrenalовой системы (САС). У здоровых лиц гиперинсулинемия, обусловленная активацией симпатической части вегетативной нервной системы, одновременно моделирует выраженность реакции сосудов на катехоламины, смягчая тем самым эффект гиперсимпатикотонии. У больных с инсулинорезистентностью этот эффект утрачен, что еще больше усугубляет последствия симпатической гиперактивности. Под действием гиперинсулинемии повышается активность ренин-ангиотензивной системы. Установлена взаимосвязь между наличием инсулинорезистентности, гипергликемии, артериальной гипертензии и повышенной чувствительностью к вазоконстрикторному действию глюкокортикоидов, что сопровождается повышением секреции кортизола, повышением афинности к глюкокортикоидам, снижением скорости превращения кортизола в неактивные метаболиты. Обнаружен феномен прямого стимулирующего действия инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) на про-

цессы пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов. Существуют данные о роли инсулина в регуляции внутриклеточного содержания кальция, процессов атерогенеза [8].

Требования, предъявляемые на сегодняшний день к терапии ХСН: лечение должно быть направлено на уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни пациентов, замедление прогрессирования нарушений сердечно-сосудистой системы и снижение смертности [15].

Согласно принципам доказательной медицины в последние годы разработан и широко применяется протокол лечения больных ХСН с нарушенной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [15]. В то же время, на сегодняшний день ни в одной стране мира не разработан унифицированный стандарт лечения ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, тем более у больных пожилого возраста [8, 17]. Анализ шкал выживаемости больных ХСН с нормальной и сниженной фракцией выброса ЛЖ показывает достоверное улучшение показателя среди лиц с нарушенной систолической функцией и достоверное ухудшение выживаемости больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ в период с 1996 по 2001 год [2, 15, 17].

Согласно рекомендациям Европейского и Украинского общества кардиологов (2001, 2005) основными этапами лечебной тактики при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ являются:

- фармакологическое либо хирургическое лечение основного заболевания (состояния);
- устранение симптомов застойной сердечной недостаточности путем оптимизации частоты сердечных сокращений (ЧСС) и/или гемодинамической разгрузки сердца;
- улучшение диастолической функции ЛЖ в случаях, когда ХСН определяется исключительно или преимущественно нарушением релаксации ЛЖ (гипертрофическая кардиомиопатия, гипертонивное сердце, в том числе сочетание с ИБС), с помощью блокаторов β -адренорецепторов, верапамила, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Фармакотерапия у больных ХСН с сохраненной систолической функцией или с диастолической дисфункцией имеет свои точки приложения.

1. ИАПФ могут улучшить релаксацию и уменьшить расширенные границы сердца при их прямом и длительном эффекте путем воздействия на регрессию гипертрофии ЛЖ и на процессы фиброза.
2. Диуретики обязательно назначают при задержке жидкости, но используют осторожно с целью снижения преднагрузки и сердечного выброса. Т.е. использование диуретиков является целесообразным при перегрузке сердца объемом, однако должно быть осторожным из-за возможности чрезмерного снижения ударного и минутного объемов сердца.
3. Блокаторы β -адренорецепторов используются для уменьшения ЧСС и увеличения диастолического наполнения.
4. Антагонисты кальция используются также для уменьшения ЧСС и увеличения диастолического наполнения. Некоторые исследования показали функциональное улучшение

ние у больных с гипертрофической кардиомиопатией на фоне приема верапамила.

5. Большие дозы блокаторов рецепторов к ангиотензину II могут снизить частоту госпитализации по поводу ХСН.

К сожалению, данные предложения имеют, по сути, рекомендательный характер, так как значимых рандомизированных исследований не проводилось или получены достаточно скромные результаты, поэтому поиск новых технологий, медикаментозных средств для лечения этой категории больных представляется значимым.

В настоящее время разрабатывается ряд новых фармакологических средств, предварительная оценка которых позволяет рассчитывать на то, что благоприятный клеточный механизм их действия будет иметь не только позитивное клиническое, но и, возможно, прогностическое значение при ХСН [18], поэтому метаболическая терапия стала одним из направлений в лечении ИБС [9, 18]. Для снижения затрат кислорода при производстве энергии созданы парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX inhibitors) [3], одним из которых является Милдронат.

Милдронат, как правило, не является средством монотерапии при ХСН и ИБС, а используется в составе комплексной терапии этих заболеваний, способствуя повышению ее эффективности [1, 3, 4, 9]. Препарат блокирует биосинтез карнитина из гамма-бутиробетаина. Снижение концентрации карнитина, переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны, обуславливает кислородсберегающий эффект препарата. Повышение концентрации гамма-бутиробетаина приводит к раздражению ацетилхолиновых рецепторов и стимуляции биосинтеза NO-медиатора NO-эргической стресс-лимитирующей системы [3, 4].

Эффективность и безопасность Милдроната у больных с умеренно выраженной СН на фоне ИБС были подтверждены в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании, выполненном в четырех медицинских центрах группой авторов – I. Skarda, D. Klisare и др. Препаратом сравнения был дигоксин. Сравнительный анализ показал уменьшение клинической выраженности СН, повышение физической работоспособности миокарда у больных приблизительно в одинаковой степени. Однако у 30% пациентов, принимавших дигоксин, выполнение физической нагрузки более высокой мощности вызывало ишемию миокарда, чего не наблюдалось при лечении Милдронатом. Толерантность к физической нагрузке также была выше при лечении Милдронатом [11].

Применение Милдроната в комбинации с лизиноприлом способствует снижению систолической дисфункции миокарда: комбинированная терапия лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки и Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки более эффективна по сравнению с монотерапией лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки и оказывает влияние на сократимость миокарда у больных ХСН [3].

Недавно были получены результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы MILSS II, подтверждающие и значительно дополняющие существующие представления о Милдронате как о корректоре метаболизма, который способствует повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных ИБС [19].

Целью данного рандомизированного открытого контролируемого исследования было изучение эффективности применения препарата метаболического действия Милдроната в комплексной терапии ХСН у больных ИБС, возможности коррекции функционального состояния эндотелия сосудов и его влияния на уровни инсулина и кортизола.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 65 больных ХСН (36 мужчин и 29 женщин) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ>45%), с I и IIА клиническими стадиями СН, II–III ФК, в возрасте от 45 до 75 лет. Средний возраст больных составил $65,6 \pm 1,1$ года. ХСН возникла вследствие гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II и III ФК и/или постинфарктным кардиосклерозом. Диагноз ХСН, ГБ, ИБС верифицировали после проведения клинического, инструментального, лабораторного обследования согласно общепринятым стандартным критериям [15]. Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром, острая СН, IV ФК стенокардии напряжения и ХСН, острое нарушение ритма, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, несогласие пациента участвовать в исследовании.

Всем больным проводилось медикаментозное лечение ХСН [19]. Были назначены препараты из группы ИАПФ, блокаторы β -адренорецепторов, диуретики, антагонисты альдостерона. Также использовалась ацетилсалициловая кислота, блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда длительного действия (амлодипин), нитраты, статины. Из анамнеза: у 12 больных ранее было выполнено стентирование коронарных артерий за 6 месяцев до начала исследования. Дозы препаратов подбирали индивидуально. Средняя доза эналаприла малеата составила $17,2 \pm 0,8$ мг в сутки, метопролола сукцината – $48,2 \pm 6,9$ мг в сутки, амлодипина – $8,0 \pm 1,2$ мг в сутки, нитросорбида – $24,0 \pm 1,7$ мг в сутки.

С целью повышения эффективности лечения ХСН с сохраненной систолической функцией при отсутствии нестабильной гемодинамики у больных (при наличии ГБ в сочетании с ИБС) дополнительно к средствам базисной терапии назначали корректор метаболизма Милдронат в дозе 1 г в сутки (производства Гриндекс, Латвия) на протяжении 30 дней. В зависимости от данного фактора обследуемых больных разделили на две группы: первую составили 35 пациентов, у которых использовали стандартную терапию на основании клинических протоколов, вторую – 30 больных с дополнительным использованием Милдроната. Сравнимые группы были сопоставимы по частоте использования средств базисной терапии. Включение в исследование производили после информированного согласия пациента. В контрольную группу вошли 18 практических здоровых лиц. Эффективность лечения оценивали по стандартным критериям улучшения клинико-гемодинамического состояния, снижению ФК ХСН, динамике теста с 6-минутной ходьбой.

Для исследования вазорегулирующей функции эндотелия сосудов использовали эходоплерографию плечевой артерии. Внутренний диаметр и потоковые характеристики определяли с

помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковых комплексах Sonos-1000 и SLE 101. Исследования проводили в горизонтальном положении пациента. Создавали реактивную гиперемии в плечевой артерии путем наложения манжеты тонометра на предплечье, нагнетая в ней давление на 50 мм рт.ст. выше, чем систолическое артериальное давление (АД) больного, в течение 5 минут с последующим снятием манжеты. Диаметр сосуда и скорость кровотока изменяли через 30–90 с после декомпрессии. После 15-минутного периода восстановления проводили пробу с нитроглицерином, который назначали в дозе 0,0005 г сублингвально. Измерение диаметра артерии и скорости кровотока проводили через 3–5 минут.

Уровни кортизола и инсулина определяли путем исследования их концентрации в сыворотке крови общепринятым методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов DRG Cortisol ELISA, DRG Insulin ELISA фирмы DRG Instruments GmbH (Германия). Забор крови производили в стандартных условиях – утром натощак до вставания пациента с постели. Выбраны именно эти два гормона как ключевые звенья периферического отдела стресс-системы: кортизол как медиатор стресс-реализующей системы, инсулин – стресс-лимитирующей системы. Изучение гормонов с противоположным регуляторным действием – катаболическим (кортизол) и анаболическим (инсулин) – позволяет судить о состоянии гуморальной регуляции. Согласно принятым нормативам для кортизола нормальной является концентрация в пределах 220–680 нмоль/л, для инсулина – 360–180 пмоль/л.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом средних арифметических величин, с использованием непараметрических методов статистического анализа данных, проведением однофакторного дисперсионного анализа, оценки достоверности различий по t-критерию Стьюдента, ранговому критерию Манна-Уитни, достоверности влияния фактора по F-критерию Фишера с помощью программ «Microsoft Excel 2000», «Biostat» и «SPSS for Windows 10.0».

Результаты и их обсуждение

Лечение больных ХСН с сохраненной систолической функцией приводило к улучшению клинического состояния в виде уменьшения выраженности одышки, сердцебиения, общей слабости. Зарегистрировано снижение среднего ФК ХСН с $2,8 \pm 0,1$ до $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) на фоне его улучшения у 13 (37,1%) пациентов, увеличение дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой с $226,5 \pm 8,6$ до $258,9 \pm 10,3$ ($p < 0,05$) при нормализации АД у 21 (60%) пациента и улучшении ФК стенокардии напряжения у 24 (68,6%) больных. При количественной оценке степени достижения клинического эффекта по отдельным показателям от максимально возможного (который приняли за 1,00 балл) выявили улучшение субъективного состояния больных на $0,85 \pm 0,04$ балла, объективного состояния – на $0,70 \pm 0,06$ балла, физической работоспособности – на $0,60 \pm 0,06$ балла, снижение уровня АД на $0,53 \pm 0,05$ балла, ФК стенокардии – на $0,45 \pm 0,07$ балла, ФК ХСН – на $0,27 \pm 0,06$ балла. Коэффициент эффективности лечения больных ХСН с применением средств базисной терапии составил $51,37 \pm 3,54\%$: в среднем возрасте – $44,81 \pm 7,49\%$, в пожилом – $62,74 \pm 4,82\%$, в старческом –

$46,37 \pm 5,57\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с больными пожилого возраста) (рис. 1).

По данным дисперсионного анализа включение Милдроната в терапию ХСН достоверно влияло на повышение эффективности лечения ($F_f = 12,77$, $F_{kr} = 3,98$, $p < 0,001$). Достижение положительного клинического эффекта лечения регистрировали на 3–4 дня раньше у больных ХСН при дополнительном назначении Милдроната. Так, во второй группе к окончанию периода наблюдения зафиксировано снижение ФК ХСН на один класс у 49% больных, среднего ФК – с $2,8 \pm 0$, до $2,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), увеличение дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой с $218,4 \pm 7,9$ м в начале наблюдения до $292,3 \pm 12,8$ м ($p < 0,01$) – в конце, что достоверно превышало показатели такого эффекта при проведении только базисной терапии ($p < 0,01$). Отмечено, что включение в комплексную терапию Милдроната потенцирует гипотензивное (в 73,3% случаев) и антиишемическое (73,3%) действие базисной терапии. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [1] (рис. 2).

При проведении количественной оценки степени достижения клинического эффекта по отдельным показателям от максимально возможного (который принимали за 1,00 балл) выявили достоверное повышение значения показателей по сравнению с таковыми у больных, которые принимали только средства базисной терапии. Так, было зарегистрировано улучшение субъективного состояния больного на $0,97 \pm 0,02$ балла ($p < 0,05$), объективного состояния больного – на $0,94 \pm 0,03$ балла ($p < 0,01$), физической трудоспособности – на $0,87 \pm 0,05$ балла ($p < 0,01$), снижение уровня АД на $0,68 \pm 0,04$ балла ($p < 0,05$), ФК стенокардии – на $0,70 \pm 0,07$ балла ($p < 0,05$), ФК ХСН пациента – на $0,61 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$). Коэффициент эффективности составил $2,79\%$ ($p < 0,001$): в среднем возрасте – $73,06 \pm 2,93\%$ ($p < 0,00002$), в пожилом – $69,33 \pm 4,46\%$ ($p = 0,005$), в старческом – $63,17 \pm 5,45\%$ ($p = 0,08$) (рис. 1).

Лечение больных ХСН средствами базисной терапии сопровождалось изменением показателей вазорегулирующей функции эндотелия сосудов – отмечалось повышение напряжения сдвига на эндотелии на 72% от исходного состояния ($p < 0,01$) и на 50,0% – при реактивной гиперемии ($p < 0,01$), повышение скорости кровотока на 47,2% ($p < 0,05$) и на 35,3% ($p > 0,05$) соответственно, увеличение диаметра плечевой артерии на 19,6% в покое ($p > 0,05$) и на 26,4% – при реактивной гиперемии ($p < 0,05$).

По данным дисперсионного анализа в к л ю ч е н и е Милдроната в программу лечения ХСН достоверно влияло на состояние вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, а именно – на показатели сдвига эндотелия ($F_f = 6,54$, $F_{kr} = 4,67$, $p < 0,05$). В конце наблюдения у больных ХСН, которые допол-

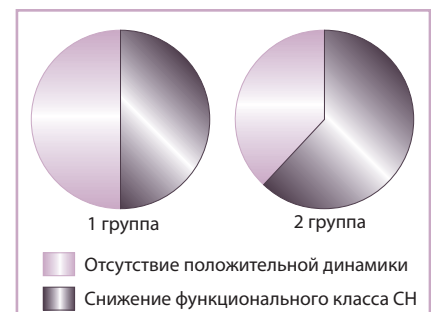


Рис. 1. Эффективность лечения сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью

Таблица 1. Показатели вазорегулирующей функции эндотелия сосудов в динамике при сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца ($M \pm m$)

Показатель	Базисная терапия		Базисная терапия + Милдронат	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V0, м/с	0,50±0,005	0,74±0,05**	0,58±0,05	0,57±0,06
D0 × 10 ⁻² , м	0,40±0,03	0,48±0,03	0,43±0,02	0,44±0,03
T0 × 10 ⁻⁶ , дин×м ²	407,29±65,11	702,72±57,45**	499,64±46,22	496,22±67,96*
V1, м/с	0,62±0,07	0,84±0,07	0,63±0,06	0,59±0,06*
D1 × 10 ⁻² , м	0,04±0,03	0,51±0,03**	0,47±0,02	0,49±0,03
T1 × 10 ⁻⁶ , дин×м ²	504,69±66,79	757,01±28,87**	602,15±68,46	564,79±50,58*

Примечание: V – скорость кровотока в плечевой артерии, D – диаметр плечевой артерии, T – напряжение сдвига на эндотелии. Индекс 0 – в покое, 1 – при реактивной гиперемии. Достоверность различий: * – между группами ($p < 0,05$), ** – до и после лечения ($p < 0,05$).

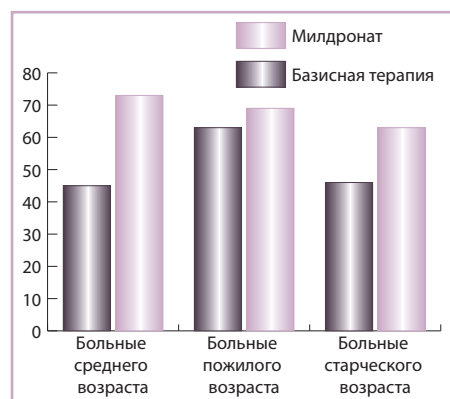


Рис. 2. Клиническая эффективность медикаментозной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью разных возрастных групп

Влияние средств базисной терапии ХСН на состояние гуморальной регуляции реализовалось в одном направлении вне зависимости от его исходного уровня. Так, регистрировали тенденцию к снижению уровня кортизола в группе больных с исходной гиперкортизолемией на 24% – с 859 ± 97 до 655 ± 7 нмоль/л с приближением значения показателя до установленной нормы, уменьшилось количество больных с гиперкортизолемией – с 33 до 22% ($p > 0,05$). У больных с исходным нормальным уровнем кортизола в сыворотке крови также регистрировали снижение концентрации данного гормона на 39% – с 296 ± 40 до 182 ± 23 нмоль/л ($p < 0,05$). Содержание инсулина в сыворотке крови при проведении базисной терапии ХСН повышалось: при исходной гиперинсулинемии – на 35%, с 283 ± 34 до 383 ± 43 пмоль/л ($p < 0,05$), т.е. наблюдалось прогрессирование гиперинсулинемии; а при исходном нормальном уровне инсулина в сыворотке крови – только на 1,5%, от $31,1 \pm 3,1$ до $32,7 \pm 6,5$ пмоль/л ($p > 0,05$). Таким образом, при проведении базисной терапии СН с сохраненной систолической функцией у больных ГБ с ИБС отмечено снижение уровня кортизола в крови при несбалансированной активации стресс-лимитирующей системы (повышение концентрации инсулина в сыворотке крови, в ряде случаев с прогрессированием гиперинсулинемии). Данный факт может быть отчасти объяснен влиянием медикаментозной терапии, в частности блокатора β -адренорецепторов метопролола, который в некоторых случа-

нительно к средствам базисной терапии получали Милдронат, регистрировали снижение скорости кровотока в плечевой артерии на 6% при реактивной гиперемии ($p > 0,05$) и увеличение диаметра плечевой артерии на 5% ($p > 0,05$) (табл. 1).

Умеренность изменений показателей вазорегулирующей функции эндотелия сосудов при комплексном лечении ХСН с включением Милдроната объясняет отсутствие статистической достоверности различий. При использовании Милдроната

зафиксировано также увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, снижение индекса ауторегуляторного ответа сосудов, которые по своим значениям приближались к таковым у практически здоровых лиц (рис. 3). Следовательно, можно говорить не столько о стимулирующем, сколько о нормализующем эффекте Милдроната на функциональное состояние эндотелия сосудов. Следует признать, что Милдронат назначался в дополнение к препаратам с доказанным положительным влиянием на функциональное состояние эндотелия – ИАПФ, статинам, антагонистам кальция. Таким образом, полученный в данных условиях эффект препарата заслуживает внимания.

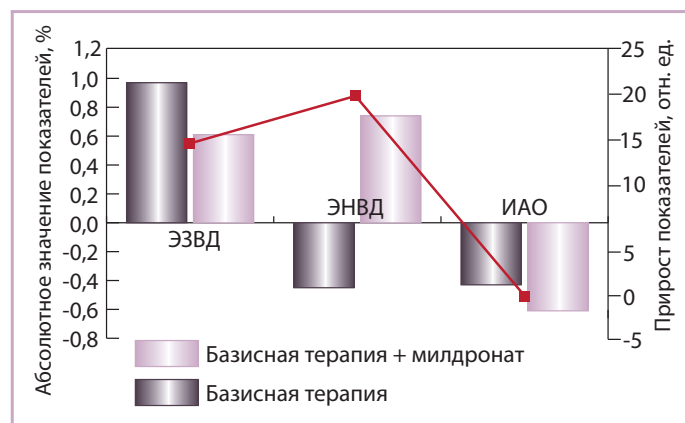


Рис. 3. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД), индекс ауторегуляторного ответа (ИАО) у больных с сердечной недостаточностью в динамике лечения

Таблица 2. Показатели функционального состояния печени и почек в динамике лечения хронической сердечной недостаточности с использованием Милдроната ($M \pm m$)

Показатель	Базисная терапия		Базисная терапия + Милдронат	
	Исходное состояние	В конце наблюдения	Исходное состояние	В конце наблюдения
Билирубин, ммоль/л	12,4±1,8	14,1±3,6	11,8±2,5	12,7±3,1
АсАТ, ед. акт.	18,4±2,9	28,8±5,8	21,2±3,8	23,5±2,8
АлАТ, ед. акт.	24,6±4,1	27,1±4,4	21,9±3,1	22,8±2,9
Креатинин, ммоль/л	58,9±3,4	66,2±3,8	63,1±3,5	65,2±3,8
Мочевина, ммоль/л	6,4±0,4	7,6±0,7	6,7±0,5	6,9±0,8

Примечание: АсАТ – аспартатаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза.

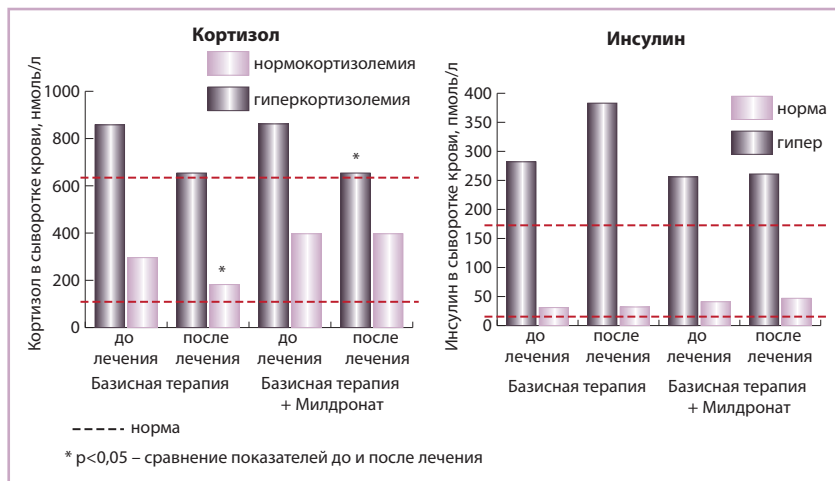


Рис. 4. Уровни кортизола и инсулина в динамике медикаментозной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью

ях, согласно данным ряда литературных источников, оказывает отрицательное воздействие на уровень инсулина.

В группе пациентов с ХСН в случае дополнительного использования Милдроната регистрировали снижение уровня кортизола в крови только при исходной гиперкортизолемии и отсутствие влияния комплексного лечения – при нормальном уровне гормона. Повышения уровня инсулина во второй группе не выявлено, что предполагает определенные преимущества данного терапевтического подхода (рис. 4). Следовательно, исходя из анализа реакции гормональной системы, можно предположить, что Милдронат при ХСН улучшает адаптационные реакции.

Лечение больных ХСН с использованием Милдроната характеризовалось хорошей переносимостью со стороны пациентов, случаи отмены препарата вследствие побочных реакций не

зарегистрированы. Исследование биохимических показателей функционального состояния печени и почек в начале и конце наблюдения не выявило отрицательной динамики, что свидетельствует о безопасности выбранного варианта терапии ХСН у пациентов с ИБС, в состав которого был включен Милдронат (табл. 2).

Таким образом, использование Милдроната в комплексной терапии ХСН с сохраненной фракцией выброса, развившейся вследствие ИБС и ГБ, обуславливает повышение эффективности лечения на фоне хорошей переносимости препарата. Выявленный дополнительно нормализующий эффект относительно функционального состояния эндотелия, уровней инсулина и кортизола, по мнению авторов, может иметь преимущества у определенной категории пациентов и представляет интерес для дальнейшего изучения.

Выводы

1. Включение Милдроната в состав комплексной терапии ХСН с сохраненной систолической функцией у больных ИБС позволило повысить клиническую эффективность лечения при потенцировании гипотензивного, антиишемического эффектов базисной терапии. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасностью.
2. Лечение ХСН с использованием Милдроната оказывает положительное влияние на показатели эндотелиальной и гуморальной регуляции, приводит к нормализации вазорегулирующей функции эндотелия, обеспечению оптимальной концентрации уровней инсулина и кортизола в крови.

Литература

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. – 2000. – №4. – С. 85–92.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, №3. – С. 116–120.
3. Влияние Милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования / В. Дзерве, И. Кукулис, Д. Матисоне и др. // Укр. кардіол. журн. – 2005. – №6. – С. 91–96.
4. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении постинфарктном периоде / М.Е. Стаценко, Г.В. Старкова, О.А. Говоруха и др. // Рос. кардіол. журн. – 2005. – Т. 56, №6. – С. 62–66.
5. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії // Серце і судини. – 2005. – №2. – С. 89–96.
6. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчилю О.В. Возможности использования метаболического корректора Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 73–78.
7. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчилю О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом // Рос. кардіол. журн. – 2005. – Т. 54, №4. – С. 68–71.
8. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. – Донецк: Изд-во «Регион», 2005. – 552 с.
9. Лишевская В.Ю. Метаболическая терапия у пациентов старшего возраста с ИБС // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №1. – С. 54–58.
10. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанич Г.И. и др. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца // Новості медицини і фармації. – 2010. – №7. – С. 8.
11. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчилю О.В. Сердечная недостаточность // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 73–78.
12. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналіз-статист. посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К.: ННЦ Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України, 2009. – С. 75.
13. Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. №436.
14. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease) / Bonow R.O., Carabello B., Leon A.C. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 211–214.
15. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / Swedberg K. et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115–1140.
16. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated Task Force // Corretti M.C., Benjamin E.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, №2. – P. 257–265.
17. Heart failure with preserved left ventricular systolic function / Hogg K., Swedberg K. et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 317–327.
18. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
19. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of heart failure Programme): an international survey / Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1631–1641.

МИЛДРОНАТ® GX

мельдония фосфат

Второе дыхание вашего организма!



PRO PHARMA

✓ Новая форма выпуска мельдония:
в таблетках 500 мг!



✓ Расширены показания к применению:

Защита клеток от ишемического повреждения при

- стенокардии
- инфаркте миокарда
- хронической сердечной недостаточности
- **заболеваниях периферических артерий**
- нарушениях мозгового кровообращения

Удобство применения – всего 2 таблетки в сутки

Доступная стоимость курса лечения

**доказанная эффективная
суточная доза**

1г

За дополнительной информацией обращайтесь в
ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма»,
Киев, ул. Котельникова, 1, оф. 97
Дистрибьютор ООО «Фармацевтическая компания «МАКСИМА»