

Клинические, гемодинамические и метаболические эффекты Милдроната GX у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2 типа

Несмотря на внедрение за последние 10-15 лет новых подходов к фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), уровень смертности от этой патологии остается высоким. Показатели распространенности ХСН, особенно в старших возрастных группах, имеют тенденцию к увеличению. У пациентов старше 60 лет ХСН наиболее часто развивается в условиях комбинированной патологии, одним из наиболее распространенных вариантов которой является сочетание сахарного диабета (СД) 2 типа, ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Учитывая, что в патогенезе ХСН, развивающейся на фоне сочетания СД 2 типа, ИБС и АГ, ключевую роль играет нарушение функционального состояния эндотелия, развитие ишемии и метаболических расстройств в органах-мишенях, большой интерес представляет изучение эффективности фармакотерапевтических средств, имеющих цитопротекторный эффект и способных улучшать энергетический метаболизм клеток, в частности rFOX ингибиторов, одним из которых является Милдронат GX (мельдония фосфат, таблетки по 500 мг № 60, производства АО Grindex, Латвия).

Целью исследования было изучить влияние 16-недельной терапии препаратом Милдронат GX на толерантность к физической нагрузке, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, степень эндотелийзависимой вазодилатации плечевых артерий (ЭЗВД), уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), инсулинорезистентность и провоспалительные маркеры С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли α (ФНОα) у больных с ХСН на фоне сочетанной патологии – СД 2 типа, ИБС и АГ.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование служили наличие ХСН II и III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), развившейся на фоне сочетания СД 2 типа, ИБС и АГ, наличие субкомпенсации СД 2 типа, стабильное течение ХСН на протяжении последних 2 мес на фоне проводимой стандартной терапии, сниженная или сохраненная систолическая функция ЛЖ сердца, наличие синусового ритма.

Критериями исключения из исследования были наличие обострений ХСН, пороки сердца, клапанная регургитация выше II степени, инфекционные заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, хронические заболевания легких, печени, почек.

В исследовании участвовали 120 пациентов в возрасте от 58 до 70 лет, из них 71 мужчина и 49 женщин. 60 больных имели сниженную систолическую функцию ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ≤45%), 60 – сохраненную систолическую функцию ЛЖ (ФВ >45%). Все пациенты получали стандартную терапию, которая включала 2,5-5,0 мг/сут биспролола, 10-20 мг/сут лизиноприла, 50 мг/сут спиронолактона, 100 мг/сут ацетилсалициловой кислоты, 20 мг/сут аторвастатина. Части больных дополнительно были назначены амлодипин в дозе 5 мг/сут и индапамид в суточной дозе 2,5 мг. Все пациенты получали 60 мг/сут гликлазида и 500-1500 мг/сут метформина, по клинико-лабораторному статусу соответствовали критериям субкомпенсации СД 2 типа (гликемия натощак <6,5 ммоль/л; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) <7,5 ммоль/л). Всех больных рандомизировали на две группы по 60 человек в зависимости от терапии, которую им проводили в течение дальнейших 16 недель. В каждую группу включили по 30 пациентов со сниженной и по 30 – с сохраненной ФВ ЛЖ. Больные первой группы получали стандартную терапию, пациенты второй группы на фоне стандартной терапии дополнительно принимали Милдронат GX в суточной дозе 1,0 г (по 2 таблетки 1 раз в сутки утром). Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-лабораторному статусу и по частоте использования и суточным дозировкам средств базисной терапии.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили оценку толерантности к физической нагрузке с помощью теста с 6-минутной ходьбой (Т6м), одно- и двухмерную эхокардиографию в импульсном режиме фазированным датчиком с частотой 2-4 МГц, спектральную и

тканевую доплер-эхокардиографию из стандартных доступов. Исследования выполняли в трех сердечных циклах с усреднением полученных данных по общепринятой методике. Оценивали диаметр аорты, объемы левого (ЛП) и правого предсердий, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, конечный систолический и конечный диастолический размер ЛЖ (КСР и КДР), диастолический размер правого желудочка, по соответствующим формулам рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ. Оценку диастолической функции ЛЖ сердца проводили с помощью спектральной и тканевой доплер-эхокардиографии по стандартным методикам. При спектральном доплеровском исследовании трансмитрального кровотока (ТМК) измеряли максимальную скорость потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость предсердного диастолического потока (А), их соотношение (Е/А), время замедления потока раннего диастолического наполнения, время изоволюмического расслабления ЛЖ. Изучали спектр кровотока в легочных венах. Полученные данные сопоставляли с данными тканевой доплер-эхокардиографии, что существенно облегчало диагностику типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ сердца. Максимальная систолическая скорость латеральной части кольца митрального клапана, превышавшая 8 см/с, свидетельствовала о сохраненной систолической функции ЛЖ, а соотношение максимальных скоростей пиков «е» и «а» тканевой доплерограммы менее 1 – о наличии как минимум гипертрофического типа ДД ЛЖ сердца. Данные исследования подтверждались расчетом среднего давления в легочной артерии (ДЛА) по Kitabatake. Верификацию типа ДД завершала оценка соотношения скорости раннего наполнения ЛЖ в диастолу «Е» ТМК и скорости «е» тканевого доплеровского исследования (Е/е), величина которого в норме и в условиях гипертрофического типа ДД ЛЖ (типа нарушения релаксации) не превышает 10 и достигает более 10 при псевдонормальном и рестриктивном типе диастолического наполнения ЛЖ.

Для изучения функционального состояния эндотелия у всех больных определяли степень ЭЗВД в пробе

с реактивной гиперемией. Изменение диаметра плечевой артерии отражалось как процентное соотношение максимального диаметра после проведения пробы к диаметру сосуда до пробы. В норме степень максимальной вазодилатации артерии должна превышать 10% от исходного диаметра. Одновременно проводили измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. У всех пациентов определяли содержание глюкозы в крови натощак, уровень HbA_{1c}. Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с помощью метода иммуноферментного анализа. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) : 22,5. За пороговое значение инсулинорезистентности принимали НОМА-IR, равный 2,77. Определяли содержание в крови NT-proBNP, ФНОα и СРБ. Для статистической обработки полученных в результате исследования данных использовали пакет программ Statistica for Windows версии 6.0. Распределения всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому для определения различий между группами применяли методы непараметрической статистики. В тексте для характеристики показателей использовались медиана (Ме) и межквартильный интервал (МИ).

Результаты и обсуждение

Результаты опроса, теста с 6-минутной ходьбой и ультразвукового исследования сердца выявили клинико-функциональные различия пациентов групп с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ сердца: большая часть больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ имела клинические признаки II ФК ХСН и гипертрофический тип ДД ЛЖ. При этом большинство пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ относились к III ФК ХСН и имели более тяжелый, псевдонормальный, тип ДД ЛЖ. Больные со сниженной систолической функцией ЛЖ сердца характеризовались достоверно меньшей дистанцией теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с пациентами с сохраненной систолической функцией ЛЖ (p<0,05).

Медианы ТИМ и ЭЗВД в группах больных, сформированных по признаку величины ФВ ЛЖ, достоверно не отличались (p>0,05). Анализ изучаемых ультразвуковых показателей структурно-функционального состояния сердца и сосудов свидетельствовал о том, что по ряду из них группы пациентов с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ имели достоверные отличия: у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ сердца достоверно большие значения по сравнению с пациентами с сохраненной систолической функцией ЛЖ имели медианы объема ЛП, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, ДЛА, е/а и Е/е (p<0,05) (табл. 1).

После 8-недельного лечения с использованием на фоне базисной терапии Милдроната GX в суточной дозе

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХСН с СД 2 типа (Ме, МИ)

Показатель	Больные с сохраненной СФ ЛЖ (n=60)	Больные со сниженной СФ ЛЖ (n=60)
ТИМ, мм	0,86 (0,82-0,90)	0,85 (0,81-0,89)
ЭЗВД, %	4,81 (4,31-5,17)	4,72 (4,29-5,22)
ЛП, мл	41,02 (37,7-45,11)	52,5 (48,13-54,25)*
КСР ЛЖ, см	3,01 (2,85-3,19)	3,54 (3,39-3,74)*
КДР ЛЖ, см	4,47 (4,31-4,58)	4,93 (4,77-5,02)*
ФВ, %	64,33 (61,08-66,94)	40,30 (37,87-41,11)*
ДЛА, мм рт. ст.	18,13 (16,15-20,08)	27,13 (25,44-28,93)*
Е/А, усл. ед.	0,90 (0,78-1,02)	1,22 (1,13-1,27)*
е/а, усл. ед.	0,76 (0,68-0,79)	0,64 (0,55-0,68)
Е/е, усл. ед.	8,48 (7,55-9,09)	13,53 (11,92-14,87)*

* Достоверные различия с показателем группы сравнения (p<0,05). СФ – систолическая функция.

М.Н. Кочуєва, д.м.н., професор, Г.И. Кочуєв, А.Н. Корж, д.м.н., професор, А.С. Шалимова, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Клинические, гемодинамические и метаболические эффекты Милдроната GX у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 58.

результатов проведенного нами исследования показал положительное влияние комплексного лечения с включением Милдроната GX на уровень воспалительной активации: в группе базисной терапии через 8 недель достоверная динамика уровня СРБ не отмечена, в то время как в группе пациентов, получавших Милдронат GX, зафиксировано снижение этого показателя с 8,3 до 6,2 мг/л ($p < 0,05$) через 8 недель лечения с дальнейшим уменьшением до 5,0 мг/л к концу периода наблюдения. Аналогичная динамика имела место и при анализе содержания ФНО α (рис. 2, табл. 3).

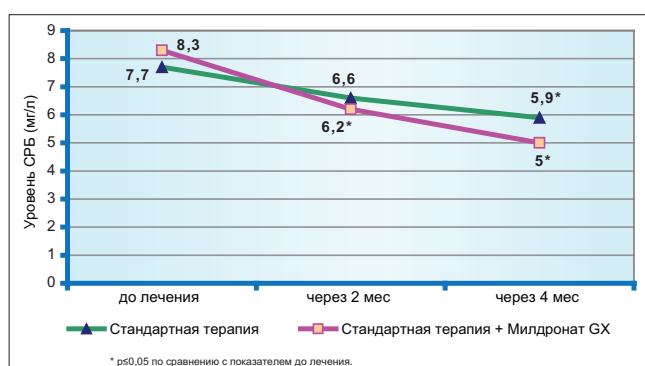


Рис. 2. Медианы уровня СРБ у больных ХСН с СД 2 типа в динамике терапии

Таким образом, нами отмечен более выраженный регресс содержания в крови воспалительных маркеров у пациентов на фоне использования Милдроната GX, при этом статистически значимое снижение уровней в сыворотке крови СРБ и ФНО α выявлено уже через 8 недель терапии.

Результаты ряда научных исследований показали, что повышение уровня мозгового натрийуретического пептида при ХСН связано с увеличением смертности больных от любых причин. В нашем исследовании установлено исходное повышение уровня NT-проBNP у пациентов с ХСН на фоне СД 2 типа по сравнению с уровнем, характерным для здоровых лиц. Достоверные различия в его содержании в крови у пациентов с сохраненной и нарушенной систолической функцией ЛЖ сердца не отмечались. Нами выявлено, что уровень NT-проBNP в плазме крови не зависел от длительности СД 2 типа, величины HbA $_{1c}$ и инсулинемии. При этом была обнаружена взаимосвязь уровня NT-проBNP с отношением пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ в диастолу (E/A) ($r = 0,51$; $p = 0,03$), являющимся одним из показателей диастолической функции ЛЖ сердца. Полученные результаты согласуются с данными других исследований. После 16 недель лечения зафиксировано снижение уровня NT-проBNP в обеих группах пациентов, более выраженное у больных, получавших Милдронат GX (рис. 3).

Уменьшение уровня NT-проBNP в группе пациентов, принимавших Милдронат GX, происходило быстрее – уже через 8 недель терапии отмечалось статистически значимое снижение медианы этого показателя с 521

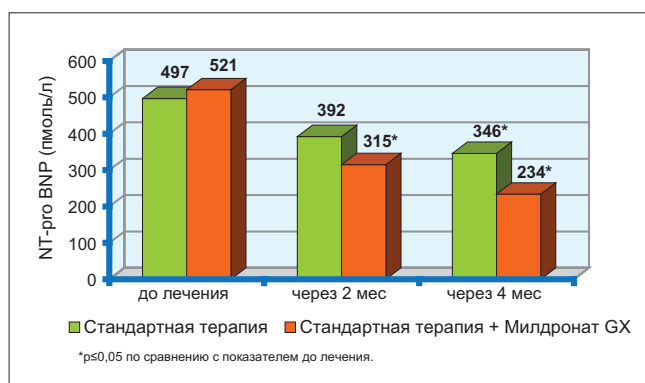


Рис. 3. Медианы уровня NT-проBNP у больных ХСН с СД 2 типа в динамике терапии

до 315 пмоль/л ($p < 0,05$) с дальнейшим ее снижением в конце исследования до 234 пмоль/л. В группе базисной терапии достоверная динамика уровня NT-проBNP зафиксирована только через 16 недель лечения.

Поскольку высвобождение NT-проBNP может происходить и без повышения диастолического давления в ЛЖ во время эпизодов ишемии миокарда, которая сама по себе является стимулом для указанного процесса, снижение уровня пептида к концу периода наблюдения могло быть обусловлено как снижением диастолического давления в ЛЖ, так и антиишемическими эффектами Милдроната GX. Имеются данные о том, что снижение уровня NT-проBNP на 10 пг/мл связано с уменьшением на 1% риска сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, что дает основания для дальнейшего изучения прогноза у пациентов, получающих Милдронат GX.

Выводы

1. Назначение больным с ХСН на фоне СД 2 типа в сочетании с ИБС и АГ Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки) в течение 8 недель способствует достоверному увеличению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению функционального состояния эндотелия, а также систолической и диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение дистанции теста с 6-минутной ходьбой, степени ЭЗВД, ФВ ЛЖ сердца и снижение среднего ДЛА и соотношения E/e.

2. В результате назначения пациентам с ХСН на фоне СД 2 типа в сочетании с ИБС и АГ Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки) в течение 8 недель в группе больных с сохраненной ФВ ЛЖ, по данным теста с 6-минутной ходьбой, пациенты перешли из II ФК ХСН в I ФК ХСН (29,17%), из III ФК ХСН – во II ФК ХСН (33,33%). В группе больных со сниженной ФВ ЛЖ сердца, получавших Милдронат GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки), по данным теста с 6-минутной ходьбой, 22,22% пациентов перешли из II ФК ХСН в I ФК ХСН; 14,29% – из III ФК ХСН во II ФК ХСН. У больных, не принимавших Милдронат GX, изменений ФК ХСН согласно данным теста с 6-минутной ходьбой не наблюдали.

3. Лечение пациентов с ХСН на фоне СД 2 типа в сочетании с ИБС и АГ с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ сердца с включением Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки) в течение 16 недель сопровождается достоверно большим увеличением толерантности к физическим нагрузкам, ФВ ЛЖ и степени ЭЗВД и снижением среднего ДЛА по сравнению с эффектами базисной терапии без использования Милдроната GX.

4. 16-недельный курс лечения больных с ХСН на фоне СД 2 типа в сочетании с ИБС и АГ с включением Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки) сопровождается достоверным снижением уровней гликемии и инсулинемии, а также статистически значимым снижением индекса НОМА-IR.

5. Дополнительное назначение пациентам с ХСН на фоне СД 2 типа в сочетании с ИБС и АГ Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки) способствует уменьшению выраженности воспалительной активации в виде достоверного снижения уровней СРБ и ФНО α уже через 8 недель терапии.

6. 16-недельный курс лечения больных с ХСН на фоне СД 2 типа в сочетании с ИБС и АГ с включением Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг (по 2 таблетки 1 раз в сутки) обеспечивает более выраженное по сравнению с лечением без использования Милдроната GX снижение содержания в сыворотке крови NT-проBNP, уровень которого достоверно уменьшается к концу 8-й недели терапии.

Список литературы находится в редакции

Новости

Высокий уровень потребления поваренной соли – один из основных рисков развития неинфекционных заболеваний

Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определило снижение потребления соли одним из пяти приоритетных направлений в новом Плане действий по реализации Европейской стратегии по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями на 2012-2016 гг. Научные данные демонстрируют, что высокий уровень потребления соли играет важную роль в увеличении риска возникновения артериальной гипертензии (АГ). Также не исключена его взаимосвязь с другой неинфекционной патологией, например заболеваниями почек.

Продукты, подвергнутые технологической обработке (например, готовые к употреблению блюда, легкие закуски – снеки), были определены как один из основных источников потребления соли в Европейском регионе ВОЗ. Признано, что блюда из фаст-фудов, ресторанов и других заведений общественного питания содержат большое количество соли, а также жиров и углеводов.

С целью профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний ВОЗ рекомендует, чтобы дневное потребление соли составляло <5 г (что соответствует примерно 1 чайной ложке соли в день). По мнению экспертов ежедневное потребление соли большинством европейцев намного выше рекомендованного уровня (8-11 г). Соль не рекомендуется добавлять в пищу детей в возрасте от 0 до 9 мес, для малышей в возрасте от 18 мес до 3 лет суточный уровень потребления соли не должен превышать 2 г, для детей 7-10 лет – 5 г. Около 70-75% от общего количества поступающей в организм соли европейцы потребляют в виде продуктов, подвергнутых технологической обработке, или другой продукции пищевой промышленности, контроль содержания соли в которых затруднен, и только 25-30% соли люди добавляют в рацион самостоятельно.

Протокол о ликвидации незаконной торговли табачными изделиями открыт для подписания

Протокол о ликвидации незаконной торговли табачными изделиями, принятый сторонами Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ) в ноябре 2012 г., 10 января был открыт для подписания на церемонии, состоявшейся в штаб-квартире ВОЗ. Новый международный договор нацелен на борьбу с незаконной торговлей табачными изделиями путем контроля за поставками и международного сотрудничества. В качестве одной из основных мер стороны обязуются создать глобальную систему мониторинга для уменьшения масштабов и в конечном итоге ликвидации незаконной торговли табачными изделиями. Протокол подписали представители 12 сторон – Габона, Китая, Ливии, Мьянмы, Никарагуа, Панамы, Республики Корея, Сирийской Арабской Республики, Турции, Уругвая, Франции и Южно-Африканской Республики, – представляющие все шесть регионов ВОЗ. Договор будет оставаться открытым для подписания до 9 января 2014 г. и вступит в силу через 90 дней после его ратификации 40-м участником.

Протокол о ликвидации незаконной торговли табачными изделиями был принят на 5-й сессии Конференции Сторон РКБТ ВОЗ 12 ноября 2012 г. в г. Сеуле (Республика Корея).

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила **Ольга Татаренко**