

УДК 615.22.03:616.127-005.4].036.8

А. Т. Тепляков, Т. В. Санкевич, Т. А. Степачева, С. Е. Мамчур, М. В. Зеневич,
Е. Ю. Пушникова, Е. В. Молохович, И. Ю. Ефимова

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИЛДРОНАТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск
Томский военно-медицинский институт МЗ РФ
Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ

Цель исследования – изучить антиишемическую эффективность и влияние на микроциркуляцию 3-недельной курсовой монотерапии милдронатом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). В проспективное контролируемое клиническое исследование вошло 45 пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, стенокардией напряжения (СН) и СН со сниженной физической толерантностью (ТФН). Пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные с ТФН 50 Вт и менее, во 2-ю – с ТФН более 50 Вт. Показано, что 3-недельная курсовая терапия милдронатом в дозе 0,75–1,0 г/сут у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), уменьшает частоту стенокардии, недельную потребность в нитроглицерине; увеличивает ТФН. Назначение милдроната у пациентов с низкой ТФН улучшает показатели гемодинамики и микроциркуляции, подтверждаемые данными эхокардиографии, тетраполярной грудной реовазографии и доплеровской флоуметрии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -МИБИ. Милдронат хорошо переносится при курсовой терапии: частота побочных эффектов составила 4,2%.

Ключевые слова: милдронат, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

Среди наиболее актуальных задач современной практической кардиологии особое место занимают вопросы лечения, прогноза и реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1, 2]. Впечатляющие достижения в изучении патофизиологии ишемии миокарда привели к осознанию того, что хроническая дисфункция желудочков, проявляющаяся асинергией миокарда, необязательно ассоциирована с постоянным и необратимым повреждением клеток миокарда. Это связано с описанием “новых клинических синдромов”: “оглушенности”, гибернации, “прекондиционирования”, отражающих ишемическую дисфункцию сердца [27]. В последнее время кардиологи и кардиохирурги стали рассматривать их как сложное трудно диагностируемое клиническое состояние [22]. Это связано с тем, что появилась возможность, в зависимости от причины и механизмов, лежащих в основе развития обратимой ишемической дисфункции сердца, строить наиболее эффективную дифференцированную терапию и определять прогноз заболевания [18].

С учетом того что у больных, перенесших ИМ, наряду с гибелью части кардиомиоцитов, в формировании нарушений насосной функции сердца важную роль играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, патогенетически обоснованным представляется использование антиишемических цитокардиопротекторов, способ-

ных позитивно воздействовать на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии [2, 9].

Милдронат является лекарственным препаратом с антиишемическим кардиопротективным влиянием. Активируя гликолиз и повышенное использование химически связанного кислорода, он уменьшает повреждение клеточных мембран поверхностно-активными ацилкарнитином и ацилкоферментом А. Милдронат – 3 (2,2,2-триметилгидралазиний) пропионат является структурным аналогом природного метаболита γ -бутиробетанина, который ингибирует β -окисление жирных кислот путем снижения биосинтеза эндогенного карнитина в кардиомиоцитах и замедляет перенос активированных форм жирных длинноцепочечных кислот через клеточные мембраны. Тем самым он предотвращает накопление поверхностно-активных метаболитов в клетках. Необходимо учитывать, что подавление избыточного β -окисления свободных жирных кислот способствует активации альтернативных механизмов образования, транспорта и утилизации энергии гликолиза [5, 24].

Целью настоящего исследования является изучение антиишемической эффективности и влияния на микроциркуляцию 3-недельной курсовой монотерапии милдронатом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Методика. В открытое проспективное контролируемое клиническое исследование вошло 45 па-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Количество больных			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Обследовано больных	25	53,4	20	46,5
Средний возраст, лет	53,0±1,2		54,9±1,4	
Перенесенный ИМ	23	53,4	20	46,5
Первичный ИМ	19	44,2	17	39,5
Повторный ИМ	4	9,3	3	6,9
Стенокардия напряжения:				
I ФК	3	6,9	2	4,6
II ФК	13	30,2	15	34,9
III ФК	7	16,3	3	6,9
НК по NYHA:				
I ФК	17	39,5	16	37,2
II ФК	6	13,9	4	9,3
Факторы риска ИБС:				
артериальная гипертензия	8	18,6	5	11,6
гиперхолестеринемия	13	30,2	17	39,5
курение	3	6,9	2	4,6
ожирение	7	16,3	5	11,6
Сопутствующие заболевания:				
нарушение толерантности к глюкозе	1	2,3	1	2,3
сахарный диабет II типа	1	2,3	1	2,3
язвенная болезнь желудка или ДПК	4	9,3	7	16,3
цереброваскулярная болезнь	2	4,6	3	6,9
хронический холецистит	2	4,6	2	4,6
атеросклероз сосудов нижних конечностей	5	11,6	2	4,6

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ФК – функциональный класс, НК – недостаточность кровообращения по NYHA.

циентов мужского пола в возрасте 52,9±1,1 лет, перенесших ИМ давностью 6 месяцев и более, с наличием стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) по Канадской классификации и сердечной недостаточности I–III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Критерием включения в исследование явилось наличие постинфарктной дисфункции ЛЖ со сниженной физической толерантностью на фоне стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (КА), подтвержденного данными

селективной коронаровентрикулографии (КВГ) (табл. 1).

Из исследования исключались больные с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью IV ФК, систолическим артериальным давлением (АД) выше 180 мм рт. ст., диастолическим АД выше 115 мм рт. ст., синоатриальной и атрио-вентрикулярной блокадой II–III степени, полной блокадой ветвей пучка Гиса, мерцательной аритмией, желудочковой экстрасистолей III–V градаций по Lown, а также пациенты с пороками сердца, идиопатическими кардиомиопатиями, миокардитами.

При обследовании пациентов проводились электрокардиография (ЭКГ), а также рутинные клинические и лабораторные методы исследования, обычно применяемые в кардиологической практике. Эффективность терапии оценивалась по динамике клинических симптомов, физической толерантности, показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также перфузии миокарда. За время курсовой терапии все пациенты вели дневники самонаблюдения и заполняли Миннесотский опросник качества жизни [2]. Физическая толерантность определялась при помощи парных велоэргометрических (ВЭМ) тестов [12] и теста 6-минутной ходьбы [2]. При проведении ВЭМ регистрировали продолжительность нагрузки (Т, мин) и мощность пороговой нагрузки (W, Вт). По результатам тетраполярной грудной реовазографии (ТПРГ) оценивались в динамике следующие гемодинамические параметры: ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, л/мин), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), общее периферическое сопротивление (ОПС). Определение фракции выброса (ФВ), а также конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) осуществлялось посредством эхокардиографии (ЭХОКГ). Перфузия миокарда в виде выявления стабильных и преходящих (ишемических) дефектов оценивалась при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc-метилизобутилизонитрилом (^{99m}Tc-МИБИ) [19].

Клинические исследования у всех пациентов проводились перед началом лечения и по окончании курсовой терапии. Все пациенты получали аспирин в дозе 125 мг в сутки. В зависимости от уровня физической толерантности больные были подразделены на 2 группы. В 1-ю группу (n=25) включены пациенты с физической толерантностью ≤50 Вт, по данным ВЭМ, проведенной до начала терапии. Во 2-ю группу (n=20) вошли пациенты с ТФН более 50 Вт. В течение первой недели исследования всем пациентам назначался 10% раствор милдроната в дозе 500 мг в сутки. Окончание 7-дневного курса внутривенного введения препарата являлось первой контрольной точкой исследования. Затем пациенты обеих групп переводились на курсовую 3-недельную терапию таблетти-

рованным милдронатом по 250 мг 3–4 раза в сутки. Из исследования исключались пациенты, которым требовалось дополнительное назначение антиангинальных препаратов. Следующей контрольной точкой являлось окончание 4-недельной курсовой терапии. В результате исследование закончили 43 человека. Двое пациентов (4,4%) выбыли из исследования в связи с развитием побочных эффектов в виде дизурических расстройств и гипотонии, потребовавших прекращения лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась посредством парного и непарного t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Вилкоксона, критерия знаков и путем сравнения удельного веса признаков [3, 4, 16]. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне лечения у всех пациентов уменьшилась частота приступов стенокардии в неделю (рис. 1): в 1-й группе – на 74,5% (с $13,1 \pm 2,8$ до $3,3 \pm 0,9$; $p < 0,001$); во 2-й группе – на 71,3% (с $4,8 \pm 1,6$ до $1,4 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Потребность в нитроглицерине также сократилась в 1-й группе – на 77,1% (с $13,1 \pm 2,7$ табл./нед. до $3,0 \pm 0,8$ табл./нед.; $p < 0,05$), во 2-й группе – на 65,3% (с $4,2 \pm 1,6$ до $1,4 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Качество жизни в соответствии с Миннесотским опросником улучшилось в 1-й группе на 12,9% (с $46,8 \pm 4,2$ баллов до $40,7 \pm 4,1$ баллов; $p < 0,001$), во 2-й группе – на 16,7% (с $30,5 \pm 4,7$ баллов до $25,4 \pm 4,7$ баллов; $p < 0,001$). ТФН, по результатам ВЭМ, увеличилась в 1-й группе на 110,7% (с $39,6 \pm 2,5$ Вт до $83,1 \pm 6,9$ Вт; $p < 0,001$), во 2-й группе – на 47,3% (с $73,7 \pm 2,8$ до $108,5 \pm 7,1$; $p < 0,001$). Продолжительность нагрузки увеличилась в 1-й группе на 175,1% (с $7,8 \pm 0,5$ до $21,5 \pm 5,1$; $p < 0,01$), во

2-й группе – на 44,6% (с $15,1 \pm 0,7$ до $21,8 \pm 1,5$; $p < 0,001$).

При оценке гемодинамических параметров в 1-й группе достоверно ($p < 0,05$) возросли УО (с $59,0 \pm 5,0$ до $62,1 \pm 4,3$ мл), МО (с $4,40 \pm 0,38$ до $4,77 \pm 0,316$ л/мин), УИ (с $31,1 \pm 2,5$ до $33,3 \pm 2,4$ мл/м²), СИ (с $2,310 \pm 0,176$ до $2,538 \pm 0,148$ л/мин/м²). Эти же показатели во 2-й группе имели большую тенденцию к увеличению. ОПС в обеих группах также имело лишь тенденцию к снижению (табл. 2).

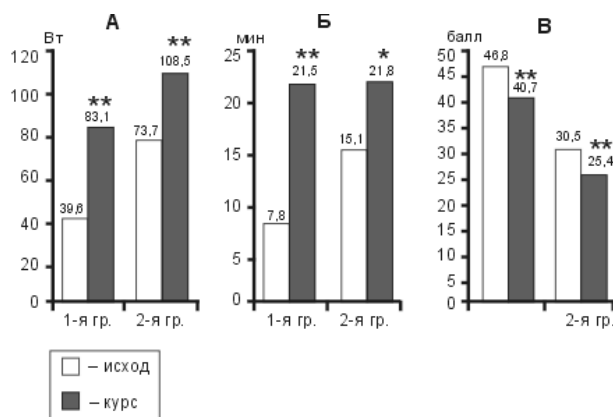


Рис. 1. Влияние 4-недельной курсовой терапии милдронатом на показатели физической работоспособности и качества жизни у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ.

А – толерантность к физической нагрузке по данным пороговой велоэргометрии; Б – суммарная продолжительность физической нагрузки на велоэргометре; В – сумма баллов по Миннесотскому опроснику

Таблица 2

Оценка показателей гемодинамики у пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ на фоне терапии милдронатом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		$\Delta\%$	2-я группа		$\Delta\%$
	исход	курс		исход	курс	
САД	123,7 \pm 4,6	122,5 \pm 4,5	-1,0	115,4 \pm 3,4	115,5 \pm 3,6	0,1
ДАД	80,5 \pm 2,4	82,5 \pm 2,8	2,5	78,7 \pm 1,9	75,5 \pm 1,8	-4,0
АДср.	93,3 \pm 2,8	95,8 \pm 3,3	2,7	90,9 \pm 2,3	82,5 \pm 6,7	-9,2
ЧСС	75,9 \pm 3,1	78,2 \pm 3,6	3,1	74,6 \pm 3,2	74,4 \pm 3,3	-0,3
ДП	94,1 \pm 5,2	96,4 \pm 6,1	2,4	86,4 \pm 4,5	85,4 \pm 4,0	-1,1
УО	59,0 \pm 5,0	62,1 \pm 4,3*	5,4	59,7 \pm 3,4	67,1 \pm 6,5	12,2
МО	4,400 \pm 0,381	4,778 \pm 0,316**	8,6	4,381 \pm 0,227	4,767 \pm 0,270	8,8
УИ	31,1 \pm 2,5	33,3 \pm 2,4*	7,0	31,4 \pm 2,0	35,8 \pm 3,2	14,2
СИ	2,310 \pm 0,176	2,538 \pm 0,148**	9,9	2,305 \pm 0,164	2,557 \pm 0,120	10,9
ОПС	1867,9 \pm 141,4	1676,8 \pm 114,5	-10,2	1777,3 \pm 103,0	1537,0 \pm 76,6	-13,5

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$; АДср., мм рт. ст. – среднее артериальное давление, ЧСС, уд./мин – частота сердечных сокращений, ДП, у.е. – двойное произведение, УО, мл – ударный объем, МО, л/мин – минутный объем, УИ, мл/м² – ударный индекс, СИ, л/мин/м² – систолический индекс, ОПС, дин·с·см⁻⁵ – общее периферическое сопротивление.

На фоне курсовой 4-недельной терапии милдронатом отмечались значительные изменения в микроциркуляторном русле. В 1-й группе увеличился базальный кровоток (БК) с $1,8 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,2$ ($\Delta = 38,4\%$; $p < 0,05$). Во 2-й группе таковой возрос с $2,0 \pm 0,2$ до $3,0 \pm 0,2$ ($\Delta = 50,1\%$; $p < 0,05$). Возрастание максимального прироста кровотока (МПК) с $6,3 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,3$ ($\Delta = 12,3\%$; $p < 0,05$) в 1-й группе и с $6,6 \pm 0,7$ до $7,6 \pm 0,5$ ($\Delta = 13,8\%$; $p < 0,05$) – во 2-й группе объяснялось, вероятно, не только улучшением насосной функции сердца и незначительным снижением ОПС, но и восстановлением тонуса сосудов. Уменьшилось время восстановления кровотока после компрессионной манжеточной пробы (ВВ) в обеих группах, а именно: в 1-й группе – с $118,0 \pm 11,1$ с до $74,8 \pm 10,5$ с ($\Delta = 24,2\%$; $p < 0,05$), во 2-й группе – с $103,5 \pm 12,4$ с до $71,5 \pm 10,7$ с ($\Delta = 30,9\%$; $p < 0,05$), что также указывало на улучшение резервных возможностей микроциркуляторного русла (табл. 3, рис. 2).

Результаты ЭХОКГ отражали явное улучшение насосной функции сердца, проявившееся повышением ФВ в 1-й группе с $55,9 \pm 2,5\%$ до $63,4 \pm 1,5\%$ ($\Delta = 13,4\%$; $p < 0,05$), во 2-й группе – с $57,7 \pm 1,2\%$ до $62,5 \pm 1,6\%$ ($\Delta = 8,3\%$; $p < 0,05$). Эти изменения сопровождались достоверным уменьшением КДО и КСО. В 1-й группе КДО уменьшилось на $28,7\%$ (с $150,1 \pm 20,1$ до $106,2 \pm 9,7$ мл; $p < 0,05$), КСО – на $35,2\%$ (с $62,9 \pm 9,9$ до $40,7 \pm 3,7$ мл; $p < 0,05$). Во 2-й группе КДО уменьшилось на $26,8\%$ (с $151,4 \pm 17,1$ до $110,8 \pm 13,2$ мл; $p < 0,001$), КСО – на $30,4\%$ (с $61,4 \pm 9,9$ до $42,7 \pm 7,0$ мл; $p < 0,05$). Улучшению насосной функции сердца, по данным ЭХОКГ, соответствовало улучшение перфузии миокарда, в связи с чем, по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, диагностировалось статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение преходящих

(ишемических) дефектов перфузии миокарда на пике аденозиновой пробы после 4-недельной курсовой терапии милдронатом (табл. 4, рис. 3): в 1-й группе – на $41,3\%$ (с $10,8 \pm 2,3$ до $6,7 \pm 1,7\%$), во 2-й группе – на $39,1\%$ (с $14,5 \pm 3,4$ до $8,8 \pm 3,3\%$). Стабильные дефекты перфузии, обусловленные в основном постинфарктными рубцовыми изменениями миокарда, достоверно не изменились.

В обеих группах отмечалось статистически значимое уменьшение клинических проявлений стенокардии напряжения (СН): средний функцио-

Таблица 3

Динамика показателей тканевой микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии на фоне терапии милдронатом у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ ($M \pm m$)

Группы	Показатели ЛДФ	Исход	Курс	$\Delta\%$
1-я гр. (n=25)	БК, у.е.	$1,8 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2^*$	38,4
	МПК, у.е.	$6,3 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,3^*$	12,3
	ППК, %	250	188	62
	ВВ, с	$118,0 \pm 11,1$	$74,8 \pm 10,5^*$	-24,2
2-я гр. (n=20)	БК, у.е.	$2,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2^*$	50,1
	МПК, у.е.	$6,6 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,5^*$	13,8
	ППК, %	230	153	77
	ВВ, с	$103,5 \pm 12,4$	$71,5 \pm 10,7^*$	-30,9

Примечание. * – $p < 0,05$; БК – базальный кровоток, МПК – максимальный постишемический кровоток, ППК – прирост постишемического кровотока, ВВ – время восстановления до уровня базального кровотока; у.е. – условные единицы, с – секунды.

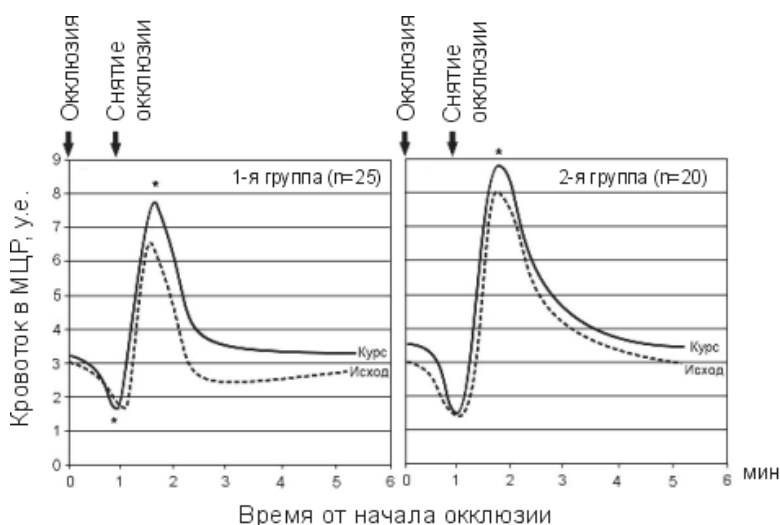


Рис. 2. Влияние 4-недельной курсовой терапии милдронатом на показатели тканевой (в коже предплечья) микроциркуляции у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ

Таблица 4

Оценка перфузии миокарда? по данным ОЭКТс ^{99m}Tc -МИБИ? на фоне 4-недельной терапии милдронатом у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ ($M \pm m$)

Группы	Преходящие дефекты перфузии миокарда, %			Стабильные дефекты перфузии миокарда, %		
	Исход	Курс	$\Delta\%$	Исход	Курс	$\Delta\%$
1-я	14,5 \pm 3,4	8,8 \pm 3,3*	39,1	10,3 \pm 1,9	9,6 \pm 1,7	-6,9
2-я	10,8 \pm 2,3	6,7 \pm 1,7*	43,1	12,4 \pm 2,9	11,9 \pm 2,0	-3,8

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

нальный класс в 1-й группе снизился на 40,9% (с 2,2 до 1,3), во 2-й группе – на 42,9% (с 2,1 до 1,2).

Клиническая диагностика ИБС до последнего времени часто сводилась к выявлению симптомов стенокардии, острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда. Однако, после того как G.R. Heyndrick с соавторами в 1975 г. описали синдром “оглушенного” миокарда и в 1985 г. Rahimtoola описал гибернацию миокарда, судить о специфических формах ишемической и/или постинфарктной дисфункции ЛЖ, основываясь исключительно на данных КВГ только по степени стеноза венечных артерий, снижений коронарного кровотока, стало довольно сложно [15, 20, 21].

К настоящему времени установлено, что “оглушенность” миокарда [20], развивается после успешной реперфузии в результате восстановления коронарного кровотока после ангинозного статуса (приступа) или безболевого ишемии при развитии острого коронарного синдрома, а также после спонтанного или медикаментозного тромбозиса у больных острым ИМ или после успешной ангиопластики стенозированных КА [6].

По наиболее распространенной гипотезе патогенеза [24, 25, 28] этот ишемический синдром развивается в результате токсической свободнорадикальной агрессии в отношении кардиомиоцитов, которая и обуславливает снижение сократимости миокарда. Согласно другой гипотезе [10], в развитии “оглушенного” миокарда играет роль избыточное накопление Ca^{2+} в клетках. По мнению L. Opie [23, 24, 25], в патогенезе “оглушенного” миокарда играет роль как избыточное накопление Ca^{2+} , так и накопление свободных радикалов. Полагают, что такой сложный клинический синдром, как ишемическая дисфункция ЛЖ, в определенной мере взаимосвязан с “оглушенностью” миокарда, которая может приводить к ишемической диастолической дисфункции сердца, провоцируя застойную ЛЖ-сердечную недостаточность. В последнее время описаны две новые формы “оглушенного” миокарда: ишемическая дисфункция ЛЖ у пациентов после купирования эпизода желудочковой тахикардии и “оглушение” миокарда предсердий после электрической кардиоверсии, выполненной

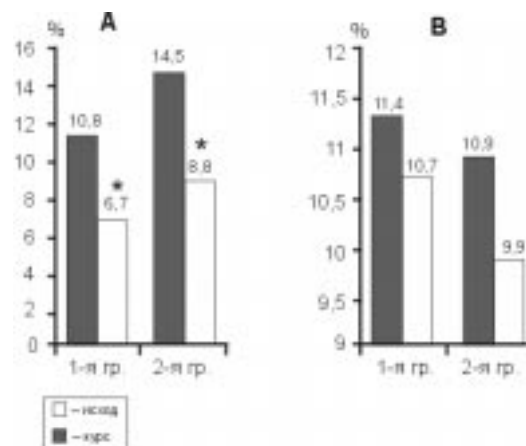


Рис. 3. Оценка антиишемического эффекта 4-недельной курсовой терапии милдронатом по данным ОЭКТс ^{99m}Tc -МИБИ в 1-й и 2-й группах.

А – преходящие дефекты перфузии миокарда ЛЖ; Б – стабильные дефекты перфузии

в связи с трепетанием предсердий [27]. Следовательно, в повседневной клинической практике, прежде всего кардиологи и терапевты, по видимому, намного чаще сталкиваются с проявлениями “оглушенного” миокарда, чем таковой диагностируется современными клинко-инструментальными методами.

Гибернация миокарда возникает у больных с тяжелой формой ИБС и проявляется снижением локальной сократимости миокарда [11, 15, 20]. Участки пораженного вследствие гипоперфузии, но жизнеспособного миокарда пребывают как бы в “уснувшем” (гибернированном) состоянии, однако способны нормально функционировать после восстановления коронарного кровотока. У больных ИБС со стенозирующим коронарным атеросклерозом после перенесенного ИМ фактически всегда имеются участки гибернации миокарда. Современная и точная диагностика гибернированного миокарда имеет большое клиническое значение, так как позволяет принять правильное решение в тактике лечения, в частности о необходимости прямой реваскуляризации посредством ангиопластики или коронарного шунтирования. Правильная диагностика гибернации миокарда возможна с использованием современных неинвазивных методов: двумерной ЭХОКГ, позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с таллием [5]. Вместе с тем дифференциальная диагностика “новых ишемических синдромов” сопряжена с определенными трудностями.

“Прекодиционирование” миокарда или метаболическая адаптация, описанное сравнительно недавно, представляет собой своеобразную защитную реакцию, возникающую в момент кратковременных эпизодов ишемии, предохраняющей миокардиоциты от повреждения последующими более

тяжелыми приступами [4, 20, 22]. Предполагают, что такая защитная реакция обеспечивает существенное уменьшение зоны ИМ. По мнению Yellon [27], важная роль в развитии “прекондиционирования” принадлежит аденозину, который изменяет активность АТФ-зависимых K^+ -каналов в кардиомиоцитах.

Полагают, что у больных с тяжелой формой ИБС могут одновременно существовать как участки “оглушенного” и гибернированного миокарда, так и кардиомиоциты в состоянии “прекондиционирования” [15, 27]. Вместе с тем клиницисты часто не обращают внимание на вероятное развитие ишемической дисфункции ЛЖ, поскольку диагностика данного состояния доступна в ограниченных пределах.

В настоящее время ведутся работы по созданию лекарственных средств, которые способны оказывать цитопротективное действие, способствуя метаболической адаптации [11–14], поскольку не всем пациентам, по различным причинам, возможно проведение хирургической реваскуляризации.

На повышение эффективности вторичной профилактики постинфарктной и ишемической дисфункций может оказать положительное влияние использование нового класса фармакологических средств – антиишемических миокардиальных цитопротекторов (ингибиторов β -окисления свободных жирных кислот), в частности милдроната [5–9], триметазидина [17, 26], L-карнитина, способных обеспечить успех за счет комбинированного использования антиангинальных средств с гемодинамическим эффектом (β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ). Значительный эффект можно ожидать при комбинировании цитопротекторов с чрескожной ангиопластикой [27].

Действительно, при 4-недельной курсовой терапии милдронатом достигалось уменьшение тяжести клинических проявлений коронарной недостаточности: уменьшение частоты приступов стенокардии в неделю на 74,5% в 1-й группе и на 71,3% во 2-й группе; снижение потребности в нитроглицерине на 77,1% в 1-й группе и на 65,3% во 2-й группе; улучшение качества жизни на 12,9% в 1-й группе и на 16,7% во 2-й группе, а также увеличение физической толерантности в 1-й группе на 110,7% и во 2-й группе на 47,3%. Антиишемические эффекты милдроната сопровождались улучшением внутрисердечной гемодинамики и перфузии миокарда в виде уменьшения преходящих (ишемических) дефектов перфузии миокарда в 1-й группе на 41,3%, во 2-й группе – на 39,1%, обусловленных, прежде всего, согласно современным представлениям, наличием гибернированного миокарда.

Выводы. Применение 4-недельной курсовой терапии ингибитором β -окисления жирных кислот

милдронатом в дозе 0,75–1,0 г/сут у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с ХСН II–III ФК (по NYHA), оказывает явный антиишемический эффект, проявляющийся уменьшением частоты стенокардии, недельной потребности в нитроглицерине, возрастанием физической толерантности, улучшением качества жизни.

Курсовое 4-недельное назначение милдроната в дозе 0,75–1,0 г/сут у пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ достоверно улучшает показатели внутрисердечной гемодинамики и тканевой микроциркуляции, а также улучшает перфузию миокарда по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, на 39,1–41,3%, редуцируя гибернированный миокард.

Ингибитор β -окисления жирных кислот милдронат хорошо переносится при курсовой терапии больными с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с умеренной сердечной недостаточностью. Частота обратимых побочных эффектов при назначении милдроната в виде гипотонии и дизурических расстройств составила 4,2%.

ANTIISCHEMIC EFFICACY OF MILDRONAT AND ITS INFLUENCE ON THE QUALITY OF LIFE AND MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH POST INFARCTION LEFT VENTRICLE DYSFUNCTION

A.T. Teplyakov, T.V. Sankevich, T.A. Stepacheva, S.E. Mamchur, M.V. Zenevich, E.Yu. Pushnikova, E.V. Molokhovich, I.Yu. Efimova

The aim of the study was to determine the antiischemic efficacy and influence on microcirculation of monotherapy course by mildronat in patients with post infarction LV dysfunction. 45 patients with post infarction LV dysfunction, angina, heart failure (HF), and decreased physical tolerance (PT) were included in the prospective controlled clinical study protocol. All patients were divided into 2 groups: 1 group patients had low PT (50 W or less), 2 group patients had relatively high PT (more than 50 W). 3-week course therapy by mildronat in patients with LV dysfunction associated with HF in dose of 0,75–1,0 g per day shown to have antiischemic effect which resulted by decreasing of anginal episodes frequency, need of nitroglycerine, and increasing of PT. Mildronat administration in patients with low PT improved the hemodynamic and microcirculatory indexes measured by echocardiography, tetrapolar chest rheovasography and laser doppler flowmetry. The therapy course with mildronat is easy tolerated: the adverse effects were obscured in 4,2% of cases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // Рус. мед. журн. 1999. № 2. С. 51–55.
2. Беленков Ю.Н., Мереев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М., 2000. 266 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М., 1998. 459 с.
4. Гурин А.В., Сидоренко Г.И. Прерывистая ишемия – уникальный адаптивный феномен. Перспектива но-

- вых путей фармакологического воздействия // Кардиология. 1997. № 6. С. 45–52.
5. Кальвиньи И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегулятора – милдро-ната // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991. № 1. С. 7–14.
6. Коронарное шунтирование. Рекомендации Американской Академии Сердца и Американского кардиологического колледжа. Красноярск, 2000. 200 с.
7. Недошвин 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.
8. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // Терапевт. архив. 1999. Т. 71. № 8. С. 10–12.
9. Ольбинская Л.И., Голоколенина Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. 1990. № 1. С. 39–42.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. 2000. № 9. С. 106–119.
11. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Барабаш Л.С. Инфаркт миокарда. Кемерово, 2001. 327 с.
12. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Ишемия и инфаркт миокарда: ранняя диагностика, патогенез, клиника, рациональное восстановление и лечение. Томск, 1994. 408 с.
13. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройство микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск, 2001. 344 с.
14. Тепляков А.Т., Калюжнин В.В., Степачева Т.А. Диагностическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение // Уч. пособ. / Изд. Том. ун-та. Томск, 2001. С. 60.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М., 1998. 352 с.
16. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетнев А.Д. и др. Триметазидин и милдронат как β_2 -адреносенсибилизаторы прямого действия (экспериментальные доказательства) // Рос. кардиол. журн. 2002. № 1. С. 45–52.
17. Чазов Е.И. Спорные вопросы в проблеме хронической сердечной недостаточности // Терапевт. архив. 1993. № 9. С. 4–7.
18. Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. Томосцинтиграфия миокарда: количественная оценка величины дефектов перфузии и степени их выраженности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998. № 5. С. 62–66.
19. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. 1999. № 3. С. 4–10.
20. Bum S. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure / S. Bum, M. Walters, J. Caplin // Postgrad. Med. J. 1999. Vol. 75. P. 419–421.
21. Hendrickx G.R., Baig H., Nellens P. et al. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion // Am. J. Physiol. 1978. Vol. 234. P. H653–H659.
22. Murry C.E. Preconditioning and ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. 1986. Vol. 74. P. 1124–1136.
23. Opie L.H. Reperfusion injury and its pharmacologic modification // Circulation. 1989. Vol. 80. P. 1049–1062.
24. Opie L.H. The ever expanding spectrum of ischemic left ventricular dysfunction // Cardiovascular Drugs and Therapy. 1994. Vol. 8. P. 297–304.
25. Opie L.H. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопротекция миокарда: их роль в клинической кардиологии сегодня и в будущем // Медикография. 1999. Т. 21. С. 65–73.
26. Protective effects of trimetazidine on ischemic myocardial dysfunction // Eur. Heart J. 1999. Vol. 1. P. O24–O27.
27. New ischemic syndromes / Yelon D.M., Rahimtoola S.H., Opie L.N., editors. New-York: Lippincott-Raven, 1997. 236 p.