

ТОПЧІЙ І.І., ДЕНИСЕНКО В.П.

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛЬДОНІЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Резюме. Обстежені 20 здорових осіб, 80 хворих на гіпертонічну хворобу і 360 хворих на діабетичну нефропатію. Визначено стан обміну NO та проведено обстеження кардіальної гемодинаміки. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що у хворих на діабетичну нефропатію прогресують прояви ендотеліальної дисфункції та формується діабетичне серце. Мельдоній на тлі препаратів базисної терапії сприяє покращенню морфологічної структури та скоротливої функції міокарда за рахунок комплексного впливу на метаболічні процеси та обмін оксиду азоту.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, кардіальна гемодинаміка, діабетична нефропатія, мельдоній.

Вступ

На сьогодні тривалість життя хворих на цукровий діабет (ЦД) зросла у декілька разів. Смертність від гострих ускладнень ЦД, таких як діабетичні коми, не перевищує 1 %. Однак одночасно зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД з'явилася нова проблема — проблема судинних ускладнень.

Ендотеліальна дисфункція приводить до формування діабетичної нефропатії (ДН), активації пресорних компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС), прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) із ремоделюванням усієї судинної системи організму [1–3]. Крім того, на тлі порушень ліпідного обміну ініціюються процеси атерогенезу, що ведуть до формування ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності [3, 4]. У літературі комплекс змін анатомії та функції міокарда на тлі цукрового діабету вже отримав назву діабетичного серця.

Серцево-судинна смертність серед хворих на ЦД із ДН значно вища порівняно з особами, які не мають цього захворювання, що пов'язано і з порушеннями енергетичного метаболізму в міокарді. Навіть за відсутності ішемії кардіоміоцити хворих на ЦД поглинають менше глюкози й лактату. Абсолютно домінуючу роль як джерело енергії в цієї категорії хворих відіграє β-окислення жирних кислот.

Задачею комплексного медикаментозного лікування хворих на ЦД із ДН є насамперед органопротекція, що забезпечується покращенням кровотоку та метаболізму в основних органах-мішенях. Із препаратів вибору для покращення кровотоку перше місце посідають модулятори РАС — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністи кальцію (АК) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА), а із засобів, які впливають на метаболізм, — мельдоній та триметазидин. Метаболічне лікування хворих на ЦД та ДН має бути спрямоване в тому числі й на зниження інтенсивності β-окислення жирних кислот і відновлення спряженості між гліколізом й окислювальним декар-

боксилуванням пірувату. З цієї точки зору найбільший інтерес становить мельдоній.

Мельдоній — 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат, аналог гамма-бутиробетайну. Зменшує інтенсивність β-окислення жирних кислот за допомогою запобігання надходженню їх у мітохондрії: обмежує транспорт через мембрани мітохондрій тільки довголанцюжкових жирних кислот, у той час як коротколанцюжкові можуть вільно проникати в мітохондрії і там окислюватися, при цьому не відбувається накопичення недоокислених жирних кислот усередині мітохондрій. Це вигідно відрізняє мельдоній від триметазидину, який як прямий інгібітор β-окислення жирних кислот гальмує в мітохондріях β-окислення і довго-, і коротколанцюжкових жирних кислот, блокуючи останню реакцію 4-стадійного процесу їх окислення (3-кетואцил-КоА-тіолазу), що не заважає накопиченню активованих жирних кислот і їх недоокислених форм у мітохондріях.

В умовах ішемії мельдоній відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання в клітинах, попереджує порушення транспорту АТФ; одночасно з цим активує гліколіз, який перебігає без додаткового споживання кисню. У результаті зниження концентрації карнітину посилено синтезується гамма-бутиробетайн, який має вазодилатуючі властивості.

Установлено й інші позитивні ефекти мельдонію, перш за все антиоксидантний. Мельдоній зменшує інтенсивність перекисного окислення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи наслідки окислювального стресу. В експерименті та клініці показано, що мельдоній здатний позитивно впливати на дисфункцію ендотелію і, відповідно, сприяти нормалізації судинного тону. Розглядається й інший механізм підвищення біодоступності оксиду азоту на фоні застосування мельдонію — зменшення інтенсивності його вільноради-

© Топчий І.І., Денисенко В.П., 2013

© «Артеріальна гіпертензія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

кальної інактивації. Крім того, в експерименті препарат проявляє й інші судинні ефекти: зменшує периферичний опір судин, усуває вазоспазм, викликаний адреналіном й ангіотензином. Засіб також справляє цілий ряд плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, змінює метаболізм глюкози та ліпідів.

Механізм дії визначає різноманіття його фармакологічних ефектів:

- антигіпоксична та кардіопротекторна дія;
- вазодилатуюча дія, покращення мікроциркуляції в тканинах;
- поліпшення переносимості фізичних навантажень.

Метою нашого дослідження є визначення впливу мельдонію на обмін оксиду азоту (NO) та кардіальну гемодинаміку хворих на ДН на тлі базисної органопротекторної терапії.

Об'єкт і методи дослідження

Було обстежено 360 хворих на ЦД із ДН I–IV стадії за класифікацією С.Е. Mogensen (1983), середній вік хворих — $58,6 \pm 6,1$ року, група порівняння — 80 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II–III ст. відповідного віку, група контролю — 20 практично здорових людей віком $26,2 \pm 3,4$ року.

Уміст нітриту у плазмі венозної крові визначали фотометричним методом за реакцією Грися. Уміст суми метаболітів оксиду азоту визначали за реакцією Грися після відновлення нітрату до нітриту цинковим пилом. NO-синтазну активність у сироватці крові визначали за зростанням концентрації нітриту в реакційній суміші, що містила 50 мМ KH_2PO_4 (рН 7.0), 1 мМ MgCl_2 , 1 мМ NADPH та 2 мМ CaCl_2 (для вимірювання активності конститутивної NOS) або 4 мМ ЕДТА (для зв'язування ендogenous Ca^{2+} при вимірюванні активності індукційної NOS) упродовж 15 хвилин при 37°C.

Серцева гемодинаміка вивчалася методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за L. Teicholz et al. (1972) та синхронним записом ЕКГ. Оцінювали такі показники: кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) лівого шлуночка, індекс маси міокарда, фракцію вигнання (ФВ), кінцево-систолічний (ЛПС) та кінцево-діастолічний (ЛПД) розміри лівого передсердя, індекс

Таблиця 2. Вплив терапії мельдонієм на вміст нітриту в плазмі крові хворих на діабетичну нефропатію (мкмоль/л)

Показники	До лікування	Після лікування	Через 1 рік
ДН без протеїнурії (n = 36)	$2,28 \pm 0,11$	$2,74 \pm 0,08^*$	$2,88 \pm 0,10^{**}$
ДН із протеїнурією (n = 32)	$1,98 \pm 0,12$	$2,25 \pm 0,18$	$2,38 \pm 0,16^*$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з періодом до лікування; ** — $p < 0,01$ порівняно з періодом до лікування.

жорсткості міокарда лівого шлуночка (ІЖМ), тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), розмір правого шлуночка.

Для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка у всіх хворих вивчали трансмітральний кровотік методом імпульсної доплер-ехокардіографії за стандартною методикою. Визначали такі показники: відношення V_e/V_a (де V_e — максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення, а V_a — максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення), час уповільнення періоду раннього наповнення (T(упов.е)), час ізоволемічного розслаблення (IVRT) та кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ).

Терапію проводили з використанням ІАПФ (лізиноприл 10–20 мг на добу) та АК (лерканідипін 10–20 мг на добу) в усіх хворих. Комбіновану терапію ІАПФ, АК та препарат мельдонію мілдракор (Новофарм) отримували 68 хворих. Мельдоній призначали внутрішньовенно по 10 мл упродовж 10 діб, а в подальшому перорально по 1000 мг на добу впродовж 1 місяця.

Отримані результати обробляли методами варіаційної і непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних статистичних програм Excel та Statistica.

Таблиця 1. Уміст нітриту та суми нітрит + нітрат у плазмі крові пацієнтів обстежених груп до лікування (M ± m) (мкмоль/л)

Показники	Нітрит	Нітрит + нітрат
Контроль (n = 20)	$3,21 \pm 0,13$	$26,76 \pm 2,45$
ГХ (n = 80)	$2,45 \pm 0,22^*$	$35,24 \pm 2,12^*$
ДН без протеїнурії (n = 204)	$2,28 \pm 0,11^*$	$48,36 \pm 3,64^{*,**}$
ДН із протеїнурією (n = 156)	$1,98 \pm 0,12^{*,**}$	$56,62 \pm 4,22^{*,\#}$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з групою хворих на ГХ; # — $p < 0,01$ порівняно з групою хворих на ГХ.

Таблиця 3. Вплив терапії мельдонієм на вміст суми нітрит + нітрат у плазмі крові хворих на ДН (мкмоль/л)

Група хворих	До лікування	Після лікування	Через 1 рік
ДН без протеїнурії (n = 36)	$48,36 \pm 3,64$	$35,22 \pm 3,01^*$	$28,24 \pm 2,10^{*,\#}$
ДН із протеїнурією (n = 32)	$56,62 \pm 4,22$	$44,25 \pm 3,18^*$	$38,52 \pm 4,16^{**}$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з періодом до лікування; ** — $p < 0,01$ порівняно з періодом до лікування; # — $p < 0,05$ порівняно з періодом після лікування.

Результати та їх обговорення

При вивченні стану обміну NO встановлено такі дані. Під час аналізу вмісту нітриту в плазмі крові хворих на ДН нами встановлено, що при прогресуванні захворювання рівень нітриту суттєво зменшувався — на 23,7 % ($p < 0,05$) у хворих на ДН без протеїнурії та, особливо, на стадії протеїнурії — на 38,3 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем, що виявилось вірогідно нижче, ніж у групі хворих із ГХ ($p < 0,05$) (табл. 1). Навпаки, уміст у плазмі суми нітрит + нітрат достовірно зростає у міру прогресування ДН: на 80,7 % при ДН без протеїнурії ($p < 0,05$) та на 111,5 % при ДН із протеїнурією ($p < 0,01$) порівняно з контролем.

Виявлені зміни відбивають напружений режим функціонування системи регуляції судинного тону під впливом прогресуючої дисфункції ендотелію на тлі окислювального стресу та метаболічного впливу високих концентрацій глюкози.

Препарати базисної терапії у хворих на ДН позитивно вплинули на ендотеліальну функцію, що виражалось в збільшенні вмісту нітриту до $2,85 \pm 0,24$ мкмоль/л (на 16,3 %, $p < 0,05$) та зменшенні вмісту суми нітрит + нітрат до $27,11 \pm 2,40$ мкмоль/л (на 23,1 %, $p < 0,05$).

Комплексна схема лікування хворих на ДН, що включала мельдоній, забезпечила додаткове зростання вмісту нітриту та зменшення вмісту суми нітрит + нітрат (табл. 2, 3). Найбільш виражений ефект відзначено у хворих на ДН без протеїнурії навіть через 1 рік спостереження: зростання вмісту нітриту на 26,3 % ($p < 0,05$) та зниження вмісту суми метаболітів NO на 41,6 % ($p < 0,01$).

Регресивний аналіз стану кардіальної гемодинаміки хворих на ДН показав, що в першу чергу вже на початкових етапах відзначається підвищення ІЖМ, на що вказує достовірно більша величина ІЖМ порівняно з групою па-

цієнтів із гіпертонічною хворобою (на 5,1 %) та контрольними значеннями (на 20,6 %). Наступною в часі зміною стану кардіальної гемодинаміки є суттєве порушення діастолічної функції ЛШ саме за рахунок підвищення ІЖМ (табл. 4). На дану закономірність вказує характер змін профілю трансмітрального кровотоку. Так, у хворих на ДН відзначається: достовірно менше значення співвідношення V_e/V_a ($0,919 \pm 0,059$ ум.од. проти $1,193 \pm 0,052$ ум.од. та $1,477 \pm 0,058$ ум.од. відповідно у хворих на АГ та в контрольній групі); значно більша тривалість часу сповільнення ранньодіастолічного потоку ($0,205 \pm 0,007$ мс проти $0,175 \pm 0,008$ мс та $0,139 \pm 0,006$ мс відповідно) та періоду ізвольомічного розслаблення ($0,109 \pm 0,005$ мс проти $0,093 \pm 0,004$ мс та $0,074 \pm 0,002$ мс відповідно). На цьому фоні вже на ранніх стадіях діабетичної нефропатії (ДН І–ІІ ст.), у тому числі й у пацієнтів без артеріальної гіпертензії, формується гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, що швидко прогресує при наявності гіпертензії.

Із ІІІ стадії у хворих на ДН відзначається прогресуюча дилатація лівих відділів серця. Так, КДО ЛШ у хворих даної групи становить $143,60 \pm 3,31$ мл порівняно до $126,865 \pm 3,426$ мл у групі контролю ($P < 0,05$). Величина КСО ЛШ пацієнтів із ДН групи є найбільшою ($73,981 \pm 5,626$ мл) серед обстежених хворих ($57,471 \pm 5,978$ мл та $42,641 \pm 2,655$ мл відповідно при гіпертонічній хворобі та в контролі, $p < 0,01$). Подібний статистичний розподіл характерний і для розміру ЛПд ($3,509 \pm 0,044$ см проти $3,334 \pm 0,085$ см та $2,774 \pm 0,097$ см відповідно).

На цьому тлі у хворих на ДН відзначається порушення систолічної функції лівого шлуночка. Так, у даній групі фракція викиду ЛШ на 27,0 % нижча порівняно з контрольною групою та на 16,6 % менша порівняно з хворими з гіпертонічною хворобою ($P < 0,001$).

Таблиця 4. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ДН, ГХ і контрольної групи (М ± м)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Гіпертонічна хвороба (n = 80)	Діабетична нефропатія (n = 360)	P (2 : 3 : 4)
КДО, мл	$126,865 \pm 3,426$	$137,416 \pm 5,037$	$143,600 \pm 3,310$	$< 0,05$
КСО, мл	$42,641 \pm 2,655$	$57,471 \pm 5,978$	$73,981 \pm 5,626$	$< 0,01$
МШП, см	$0,87 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,01$	$< 0,001$
ЗСЛШ, см	$0,88 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,05$	$< 0,001$
ІММ, ум.од.	$94,44 \pm 11,6$	$176,7 \pm 27,2$	$157,5 \pm 35,5$	$< 0,02$
КДТ, мм рт.ст.	$8,628 \pm 0,257$	$10,659 \pm 0,487$	$11,831 \pm 0,619$	$< 0,001$
ФВ, %	$66,389 \pm 1,736$	$58,137 \pm 2,109$	$48,481 \pm 2,529$	$< 0,001$
ІЖМ, ум.од.	$6,8 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,1$	$8,2 \pm 0,2$	$< 0,05$
ЛПс, см	$3,771 \pm 0,088$	$4,098 \pm 0,068$	$4,102 \pm 0,046$	$< 0,05$
ЛПд, см	$2,774 \pm 0,097$	$3,334 \pm 0,085$	$3,509 \pm 0,044$	$< 0,01$
ТНЛШ, мм рт.ст.	$12,154 \pm 0,451$	$15,461 \pm 0,790$	$17,954 \pm 0,348$	$< 0,01$
ПШ, см	$2,103 \pm 0,067$	$2,428 \pm 0,074$	$2,656 \pm 0,113$	$< 0,01$
V_e/V_a , ум.од.	$1,477 \pm 0,058$	$1,193 \pm 0,052$	$0,919 \pm 0,059$	$< 0,001$
T(упов.)e, мс	$0,139 \pm 0,006$	$0,175 \pm 0,008$	$0,205 \pm 0,007$	$< 0,01$
IVRT, мс	$0,074 \pm 0,002$	$0,093 \pm 0,004$	$0,109 \pm 0,005$	$< 0,001$

Примітки: МШП — міжшлуночкова перегородка; ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка; ІММ — індекс маси міокарда; ПШ — правий шлуночок.

При аналізі підгруп пацієнтів із ДН відмічається прогресуюче збільшення КДО і КСО та зменшення ФВ залежно від стадії нефропатії та часу існування захворювання.

Аналізуючи одержані дані щодо впливу на кардіокінетику препаратів базисної терапії, ми виявили суттєвий кардіопротекторний ефект терапії протягом 1 року нагляд за хворими (табл. 5). Із наведених матеріалів випливає здатність препаратів викликати регресію гіпертрофії ЛШ, про що свідчить вірогідне зниження ІММ та суттєве зменшення товщини міокарда ЛШ. Окрім того, виходячи з огляду на параметри трансмітрального кровотоку в більшості пацієнтів (48 %), відмічається тенденція до нормалізації діастолічної функції міокарда. Так, в обстежених хворих достовірно збільшується співвідношення V_e/V_a , суттєво зменшується час зниження ранньодіастолічного потоку та періоду ізволемічного розслаблення.

При додаванні до схеми лікування мельдонію ми відзначали суттєвий приріст ефективної кардіопротекції: у хворих додатково зменшувалися КДО та КСО, у результаті чого ФВ зростає майже на 5 %. Ці зміни проходили на тлі подальшого покращення діастолічної функції ЛШ (недостовірно збільшилося співвідношення V_e/V_a).

Слід також відзначити, що в 56 % хворих із наявністю супутньої ІХС (n = 44) при призначенні мельдонію мало місце зменшення ступеня депресії сегмента ST. Клінічний ефект препарату проявлявся на 5-ту — 7-му добу лікування й досягав максимуму до кінця 3 тижнів.

Отже, мельдоній у комплексній терапії хворих на ДН значно зменшує ендотеліальну дисфункцію, про що свідчать зміни в стані системи NO. Скоріше за все мельдоній

є опосередкованим індуктором покращення функціонування системи NO за рахунок впливу на процеси окислювального стресу. Оптимізуючи синтез АТФ у мітохондріях кардіоміоцитів, препарат покращує метаболізм тканин серця, зменшує потребу їх у кисні і підвищує стійкість до кисневої недостатності. Тим самим препарат, діючи на механізми енергетичного обміну та сприяючи артеріальній вазодилатації, покращує морфологічні параметри серця та серцеву кінетику, що дає можливість запобігти прогресуванню серцевої недостатності у хворих на ДН.

Таким чином, наявні на сьогодні експериментальні та клінічні дані свідчать про універсальну здатність мілдрокарду® справляти оптимізуючий вплив на енергетичний обмін, зменшуючи потребу тканини в кисні, незалежно від її виду та локалізації. Саме це визначає показання та можливість використання препарату для корекції кардіальних змін у хворих на ДН, які супроводжуються явищами ішемії і гіпоксії, активацією вільнорадикальних процесів, і дозволяє назвати мілдрокард® перспективним лікарським засобом і широко впроваджувати його в загальнотерапевтичну практику.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД із ДН на тлі прогресування ендотеліальної дисфункції формується діабетичне серце, що в першу чергу характеризується діастолічною дисфункцією міокарда. Дані зміни відбуваються у зв'язку з проліферативними процесами та фіброзом міокарда. У хворих на ДН, розпочинаючи з III стадії, спостерігається порушення систолічної функції серця, що в подальшому приводить до формування серцевої недостатності.

Таблиця 5. Параметри гемодинаміки у хворих на ДН у динаміці лікування з використанням монотерапії ІАПФ чи АРА (M ± m)

Показник	До лікування (n = 360)	У динаміці лікування препаратами базисної терапії протягом року (n = 146)	У динаміці лікування препаратами базисної терапії та мельдонієм (n = 68)
КДО, мл	143,600 ± 3,310	140,342 ± 2,089	138,328 ± 3,335
КСО, мл	73,981 ± 5,626	71,236 ± 4,247	70,124 ± 4,154
МШП, см	1,14 ± 0,01	1,09 ± 0,02	1,04 ± 0,02
ЗСЛШ, см	1,13 ± 0,05	1,12 ± 0,04	1,10 ± 0,03
ІММ, ум.од.	157,5 ± 35,5	128,2 ± 32,2*	124,6 ± 18,8*
КДТ, мм рт.ст.	11,831 ± 0,619	10,734 ± 0,534	10,348 ± 0,633
ФВ, %	48,481 ± 2,529	49,523 ± 3,347	51,842 ± 4,243*
ІЖМ, ум.од.	8,432 ± 0,200	8,576 ± 0,300	8,498 ± 0,300
ЛПс, см	4,100 ± 0,024	4,001 ± 0,036	4,003 ± 0,121
ЛПд, см	3,401 ± 0,036	3,535 ± 0,055	3,434 ± 0,054
ТНЛШ, мм рт.ст.	17,954 ± 0,348	16,666 ± 0,534	15,247 ± 0,321*
ПШ, см	2,656 ± 0,113	2,632 ± 0,118	2,556 ± 0,154
V_e/V_a , ум.од.	0,919 ± 0,059	1,123 ± 0,036*	1,133 ± 0,052*
T(упов)е, мс	0,205 ± 0,007	0,175 ± 0,008*	0,171 ± 0,007*
IVRT, мс	0,109 ± 0,005	0,093 ± 0,004	0,092 ± 0,006

Примітка: * — показники достовірні порівняно з вихідними даними при $p \leq 0,05$.

2. Препарати базисної терапії (ІАПФ та АК) позитивно діють як на прояви ендотеліальної дисфункції, так і на структуральні зміни міокарда, захищаючи його від подальшого ремоделювання.

3. Додаткове призначення мельдонію приводить до подальшого покращення морфологічної структури та скоротливої функції міокарда за рахунок комплексного впливу на метаболічні процеси та обмін оксиду азоту.

Список літератури

1. Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Корокин М.В., Гурев В.В., Бобраков К.Е. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата Кардионат на АДМА-подобной модели дефицита азота при специфической блокаде NO-синтазы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. — 2009. — № 11(1). — С. 66-67.
2. Гусев В.В. Опыт применения препарата Кардионат при церебральной астении // *Справочник поликлинического врача*. — 2009. — № 10. — С. 29-30.
3. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Багатырова К.М., Снеткова А.А., Яльмов А.А. Терапевтическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — № 11. — С. 548-553.
4. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Снеткова А.А., Яльмов А.А. Цитопroteкция в общетерапевтической практике // *Участковый терапевт*. — 2012. — № 4. — С. 37.
5. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А., Заседателева Л.В. Микроциркуляция и морфофункциональный статус больных хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 74-80.
6. Киселев А.Р., Шварц В.А., Посненкова О.М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий» // *Consilium Medicum*. — 2010. — № 12(5). — С. 94-98.
7. Корокин М.В., Артюшкова Е.В., Покровский М.В. и др. Исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств препарата Кардионат при моделировании L-Nate-индуцированного дефицита

оксида азота // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. — 2007. — № 3. — С. 5-9.

8. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 // *Фарматека*. — 2007. — № 3. — С. 81-84.

9. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // *Архив внутренней медицины*. — 2011. — № 1. — С. 21-28.

10. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — № 11(1). — С. 96-103.

11. Пустозеров В.Г., Красильникова И.П., Костромина М.А., Михайлова М.Н. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // *Справочник поликлинического врача*. — 2009. — № 9. — С. 20-21.

12. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // *Consilium Medicum (кардиология)*. — 2010. — № 12(10). — С. 76-82.

13. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Спорова О.Е. Применение препарата Кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. — 2010. — № 4. — С. 35-39.

14. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum*. — 2002. — № 4(11). — С. 572-575.

15. Dzerve V., MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // *Medicina (Kaunas)*. — 2011. — Vol. 47(10). — P. 544-551.

16. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 61(2). — P. 218-226.

Отримано 09.12.13 □

Топчий І.І., Денисенко В.П.
ГУ «Национальный институт терапии
имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Topchiy I.I., Denysenko V.P.
State Institution «National Institute of Therapy named
after L.T. Malaya of National Academy
of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛЬДОНИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Резюме. Обследовано 20 здоровых лиц, 80 больных гипертонической болезнью и 360 больных диабетической нефропатией. Определено состояние обмена NO и проведено обследование кардиальной гемодинамики. Анализ полученных результатов показал, что у больных диабетической нефропатией прогрессируют проявления эндотелиальной дисфункции и формируется диабетическое сердце. Мельдоний на фоне препаратов базисной терапии приводит к улучшению морфологической структуры и сократительной функции миокарда за счет комплексного воздействия на метаболіческие процессы и обмен оксиду азота.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, кардиальная гемодинамика, диабетическая нефропатия, мельдоний.

USE OF MELDONIUM IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Summary. Twenty healthy persons, 80 patients with essential hypertension and 360 patients with diabetic nephropathy were examined. The authors determine the state of NO exchange and carried out the study of cardiac hemodynamics. Analysis of the findings showed that patients with diabetic nephropathy were detected with progression of endothelial dysfunction manifestations and development of diabetic heart. Use of meldonium against the background of preparations of basic therapy leads to improvement of the morphological structure and contractile function of the myocardium due to complex effects on metabolic processes and the exchange of nitric oxide.

Key words: endothelial dysfunction, cardiac hemodynamics, diabetic nephropathy, meldonium.