УДК 616.12

Н.Н. Ярохно, А.А. Рифель, А.А. Бураков, О.В. Морозова, Л.В. Морозова, Г.Б. Терентьева, Л.В. Мартынова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
МУЗ «Городская клиническая больница № 34», Новосибирск

Целью исследования явилось изучение влияния терапии милдронатом на клинико-функциональные показатели в периоды госпитального и постинфарктного течения инфаркта миокарда с оценкой качества жизни у 30 пациентов. Было установлено, что включение милдроната в комплексную терапию ОИМ и ПИКС благоприятно влияет на динамику сегмента ST и зубца Т в острый период, позволяет достоверно повысить толерантность к физическим нагрузкам пациентам с умеренными и выраженными проявлениями ХСН к 30 дню ОИМ и к восьмой неделе ПИКС, способствует улучшению сократительной способности миокарда левого желудочка и улучшению диастолического наполнения полости ЛЖ в эти же сроки наблюдения, коррелирует с существенным повышением качества жизни больных в отдаленном постинфарктном периоде, хорошо переносится всеми пациентами.

Ключевые слова: метаболическая терапия, ИБС, цитопротекторы, инфаркт миокарда

Введение

Известно, что основным патофизиологическим механизмом ИБС является нарушение равновесия между уровнем коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде вследствие атеросклеротического процесса в коронарных артериях. При ишемии на фоне выраженной окклюзии кровеносных сосудов возможности вазодилатационной терапии ограничены, что требует дополнительного снижения как возбудимости миокарда, так и частоты сердечных сокращений. Все перечисленное приводит к развитию декомпенсации кровообращения и снижению качества жизни больных. По этой причине в настоящее время в кардиологии наряду с традиционными антиангинальными, антиагрегантными и антикоагулянтными средствами у пациентов со стенокардией и острым коронарным синдромом с достаточной эффективностью стали использовать миокардиальные цитопротекторы [2].

Препараты этого класса обеспечивают уменьшение потребности ишемизированного миокарда в кислороде за счет оптимизации энергообмена при определенном остаточном уровне кровоснабжения (в том числе в периинфарктной зоне) — путем уменьшения окисления жирных кислот в митохондриях и стимуляции гликолиза, требующего на 13% меньше молекул кислорода. Это позволяет сохранить жизнеспособность и функциональную активность миокарда в зоне ишемии [2].

В условиях гипоксии процессы ишемического повреждения миокарда усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов при физическом и эмоциональном напряжении, которые активизируют свободнорадикальное окисление жирных кислот с накоплением промежуточных продуктов, опасных для организма (ацил-СоА, ацилкарнитина), так как они повреждают клеточную мембрану и блокируют доставку аденозинтрифосфата (АТФ) к органеллам клетки из митохондрий. В результате этого происходит апоптоз клеток, даже если запасов АТФ достаточно для их функционирования в течение некоторого времени. Для предотвращения этого процесса необходимо либо улучшение их кровоснабжения, либо ограничение синтеза карнитина как основного фактора, определяющего интенсивность использования длинноцепочечных жирных кислот [2].

Милдронат является структурным аналогом предшественника карнитина — гамма-бутиробетаина — и поэтому конкурентно блокирует фермент гидроксилазу, отвечающую за синтез карнитина. В эксперименте было доказано, что милдронат также ингибирует реабсорбцию карнитина в почках за счет снижения ренального транспорта карнитина [12, 13]. Таким образом, при помощи ряда различных механизмов милдронат способен регулировать в клетках количество доступного карнитина и вместе с тем скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот в клетках [2]. В результате предотвращения милдронатом

накопления фрагментов активированных жирных кислот активизируется более интенсивное использование глюкозы, в частности за счет повышения активности гексокиназы. Наряду с этим милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогиназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки. Полученные результаты позволяют считать милдронат в определенной степени средством фармакологического прекондиционирования, способным оптимизировать окисление глюкозы [2].

Целесообразность применения милдроната для лечения сердечно-сосудистых заболеваний была продемонстрирована в целом ряде клинических исследований [1, 3 — 8, 10, 11].

Целью настоящего исследования было изучение связи терапии милдронатом с клинико-функциональными показателями в периоды госпитального и постинфарктного течения инфаркта миокарда с оценкой качества жизни больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов в группу лечения милдронатом (ГЛМ) и 30 — в группу сравнения (ГС), госпитализированных в связи с острым первичным Q-позитивным инфарктом миокарда давностью до 24 часов, не получавших тромболитическую терапию в связи с наличием к ней официальных противопоказаний.

Критериями исключения явились аллергические реакции и индивидуальная непереносимость милдроната, врожденный дефицит карнитина, гиперфункция щитовидной железы, цирроз печени, тяжелая почечная недостаточность (ХПН II), применение гемодиализа в анамнезе, кардиогенный шок на момент поступления в стационар.

ГЛМ составили 24 (80%) мужчины и 6 (20%) женщин в возрасте от 34±2,4 до 73,9± 0,8 года, что было сопоставимо с ГС, куда вошли 22 (73%) мужчины и 5 (17%) женщин в возрасте 36±1,3 до 76±1,1 года.

Глубина и локализации инфаркта миокарда у пациентов групп сопоставления была представлена следующим образом: передняя локализация некроза имела место у 14 (47%) больных ГЛМ и 15 (50%) ГС, нижняя локализация ИМ — у 12 (40%) и 11 (37%) больных соответственно, распространение некроза на правый желудочек было выявлено у 4 (13%) больных группы лечения милдронатом и у 3 (10%) пациентов — ГС. Циркулярное поражение миокарда было зарегистрировано у четверых больных (13%) в каждой группе. Трансмуральный инфаркт миокарда был выявлен у десяти (30%) больных группы лечения и у семи (23%) — в группе сравнения; у остальных больных имели место крупноочаговые поражения инфарктом миокарда.

Методом эхокардиографии было изучено 43 параметра центральной гемодинамики, характеризующих систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Проводилась морфометрия левых отделов сердца, а также изучение основных параметров трансмитрального и трансаортального кровотоков.

Пациенты обеих групп получали стандартную терапию острого период инфаркта миокарда, включавшую аспирин, гепарин, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты по показаниям. Пациентам ГЛМ назначался первый раз на 1-2-й день от начала заболевания (при стабилизации АД) — 3 мг/кг массы тела пациента в/венно медленно, в последующие 15 дней — по 500 мг/сут в/вено с дальнейшим переходом на прием в капсулах в дозе 750 мг/сут (2 капсулы утром + 1 капсула вечером). Общая продолжительность лечения милдронатом составила 8 недель.

Результаты исследования и обсуждение

При лечении милдронатом существенного влияния на ЧСС не наблюдалось ($p>0,05$), достоверной динамики АД как систолического ($p>0,05$), так и диастолического ($p>0,05$) зарегистрировано не было. Ни в одном случае не обнаружено побочных эффектов препарата. Подобная высокая безопасность терапии милдронатом была подтверждена ранее проведенными исследованиями [5, 6, 7, 11].

Анализ течения клинической картины заболевания у пациентов групп сопоставления позволил установить, что у четырех пациентов группы сравнения течение заболевания осложнилось ранней постинфарктной стенокардией. При лечении милдронатом это осложнение ОИМ было выявлено только у одного. Рецидивирующее течение ОИМ, в том числе и с летальным исходом, имело место у двух пациента ГС. В группе лечения милдронатом этих осложнений зарегистрировано не было. Кроме того, у пациентов группы ГС зарегистрирована частая желудочковая экстрасистолия (IV класс B. Lown), которая была выявлена у 56,7% больных. В группе лечения милдронатом это осложнение имело место у 30% больных.

Анализ течения отдаленного постинфарктного периода заболевания выявил новые случаи нестабильной стенокардии у одного (3,33%) больного группы лечения и у трех (10%) — ГС, так же как и повторных инфарктов миокарда, частота которых составляла у одного (3,33%) и у двух (6,67%) больных соответственно по группам, при этом одному больному из группы сравнения потребовалось экстренное проведение аортокоронарно-

го шунтирования. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали благоприятное влияние милдроната на клиническое течение не только острого и отдаленного периодов инфаркта миокарда. Эти данные соответствуют наблюдениям И.И. Сахарчука с соавторами (1991), показавшим, что использование милдроната в 9,2 раза снизило частоту возникновения повторных инфарктов миокарда за три года наблюдения у больных, получавших стандартную терапию [8]. Исследованиями в 2004-2005 годах были выявлены дополнительные антиишемический и антиангинальный эффекты милдроната на фоне стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения, подтвержденные данными велоэргометрии, перфузионной сцинтиграфии и сохранявшиеся на протяжении 6 месяцев после прекращения приема препарата [6, 10, 11].

Особое внимание было уделено анализу появления сердечной недостаточности (СН) у наблюдаемых больных. Было установлено, что в острейшем периоде заболевания острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) была выявлена в группе лечения милдронатом у 10 % больных с ФК II, при этом пациенты с проявлениями с ФК III (T. Killip) отсутствовали, тогда как симптоматика ОССН была выявлена у 23% пациентов ГС, при этом проявления ОССН III ФК (T.Killip) имели место у 10% больных *(Рис. 1)*. К 30-му дню заболевания в группе лечения милдронатом было выявлено достоверное преобладание пациентов с минимальными проявлениями СН: так количество пациентов с СН I ФК (NYHA) было достоверно больше в группе лечения милдронатом и составляло 33%, тогда как в ГС их было только 20% (*Рис. 2*; p=0,046), а пациентов с проявлениями СН III ФК не выявлено совсем, при этом количество аналогичных больных ГС составляло 7% *(Рис. 2)*. Количество больных с проявлениями СН II ФК было сопоставимо и составляло соответственно 67% в группе лечения и 73% в ГС (p>0,05). Результаты исследования «Милосердие» подтвердили факт, согласно которому включение милдроната в базисную терапию ХСН II-III ФК (NYHA) пациентам в раннем постинфарктном периоде инфаркта миокарда увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту ангинозных эпизодов, способствует повышению глобальной сократительной функции сердца и уменьшению размеров камер сердца (ЛП, КДР) и улучшает качество жизни [7].

Изучение проявлений СН в отдаленном постинфарктном периоде подтвердило наметившуюся тенденцию к уменьшению количества больных с тяжелыми проявлениями СН в группе лечения милдронатом. Так, было установлено достоверное увеличение количества больных с ХСН I ФК (NYHA) в группе лечения милдронатом (p=0.042), так же как и достоверное уменьшение больных ХСН III ФК в этой же группе (p=0,048; *Рис. 3*). Полученные данные согласуются с достоверной динамикой сердечной недостаточности в многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, показавшем увеличение количества пациентов с ХСН I ФК 63-78%

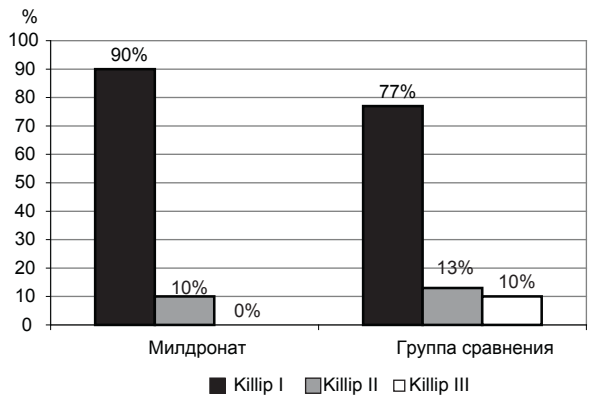

Рис. 1. ***Частота развития ОССН (ФК по T. Killip) в остром периоде инфаркта миокарда в группах лечения милдронатом и сравнения***

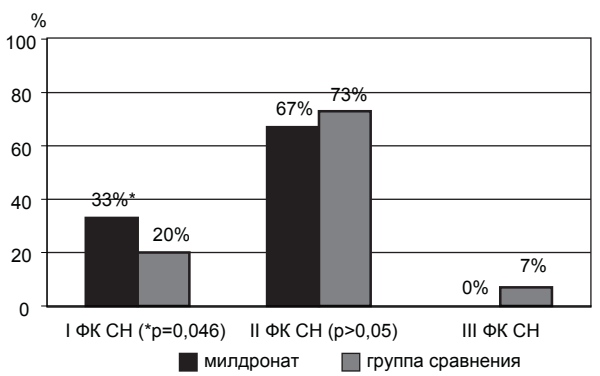

Рис. 2. ***Частота развития ХСН к 30-м суткам заболевания в группах лечения милдронатом и сравнения***

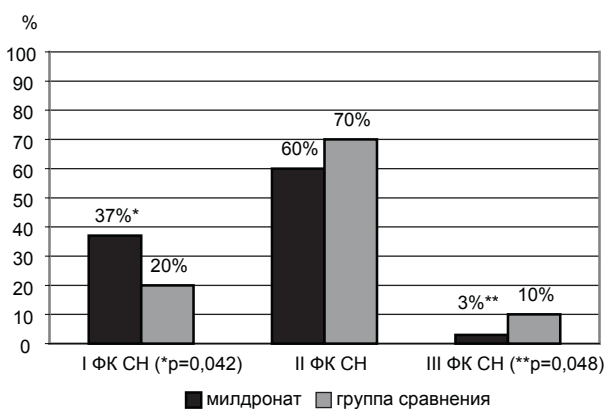

Рис. 3. ***Частота развития ХСН через 8 недель в группах лечения милдронатом и сравнения***

на фоне шестинедельной непрерывной терапии милдронатом [5]. Аналогичные данные были получены Стаценко М.Е. и соавт. (2003), которые продемонстрировали достоверное снижение функционального класса ХСН на протяжении 12 недель лечения милдронатом в дозе 1,0-1,5 г в составе базовой терапии по сравнению с группой пациентов, не получавших милдронат [7].

Анализ данных ЭКГ-динамики острого периода инфаркта миокарда у пациентов групп сопоставления позволил установить, что средние сроки формирования подострой стадии ОИМ (возвращение сегмента ST к изолинии) имели место на 5,8 сутки ОИМ у пациентов группы лечения милдронатом и на 5,9 сутки заболевания — у пациентов ГС. Достоверная динамика была выявлена в сроках формирования зубца Т на ЭКГ: у пациентов группы терапии милдронатом это время составило 1,2 суток, тогда как в группе сравнения — 2,3 (p=0,049) *(Рис. 4)*. Среднее количество отведений с наличием патологического зубца Q как косвенного маркера формирующейся зоны некроза составляло 2,8 в группе лечения и 3,4 — в ГС (p > 0,05).

Изучение динамики параметров центральной гемодинамики за период лечения позволило установить, что у пациентов группы лечения милдронатом выявлено достоверное уменьшение КДР ЛЖ с 57,1 мм до 54 мм (p=0,048) к исходу восьмой недели терапии милдронатом, тогда как у пациентов ГС подобная динамика отсутствовала: величина КДР ЛЖ составляла 56,8 мм на вторые сутки и 57,9 мм — к концу периода наблюдения (p>0,05) *(Рис. 5)*. Кроме того, у пациентов ГЛМ выявлено увеличение ФВ ЛЖ с 52,9 до 55,8% к концу восьмой недели наблюдения; однако полученный результат не достоверный (p>0,05). Других существенных изменений по результатам морфометрии сердца в динамике не выявлено. Вместе с тем анализ показателей трансмитрального кровотока выявил достоверное увеличение в динамике на фоне непрерывной терапии милдронатом величины коэффициента Ve/Va ТМК (p=0,039) в отличие от ГС, где подобная динамика отсутствовала *(Рис. 6)*. Полученные результаты могут быть ассоциированы с тенденцией к улучшению сократительной способности миокарда ЛЖ, а также оптимизацией трансмитрального кровотока, свидетельствующей об улучшении диастолического наполнения полости ЛЖ.

Подобное быстрое восстановление сократительной способности сердца и диастолической функции ЛЖ было продемонстрировано О.Н. Зуевой у 32 пациентов с ОИМ, получавших милдронат на протяжении 4 недель наблюдения [3].

Анализ суммарных показателей Миннесотского опросника выявил значительное повышение показателей, ограничивающих социальную активность, и уменьшение чувства слабости у пациентов группы лечения по отношению к ГС. Кроме того, в ГЛМ выявлено улучшение качества жизни больных в постинфарктном периоде, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение внимания и памяти.

Аналогичные результаты были продемонстрированы А.О. Недошивиным с соавт. [4], которые показали достоверные количественные изменения показателей качества жизни больных с ХСН, полученных через 30 дней лечения милдронатом, который пациенты принимали в суточной дозе 1000 мг. На фоне проводимой терапии было отмечено

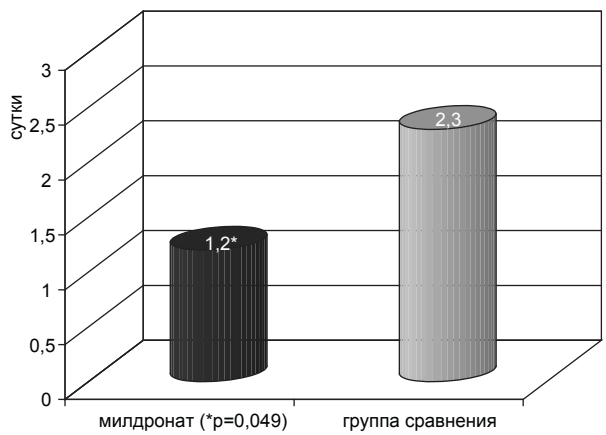

Рис. 4. ***Средние сроки формирования отрицательного зубца Т на ЭКГ в группах сопоставления***

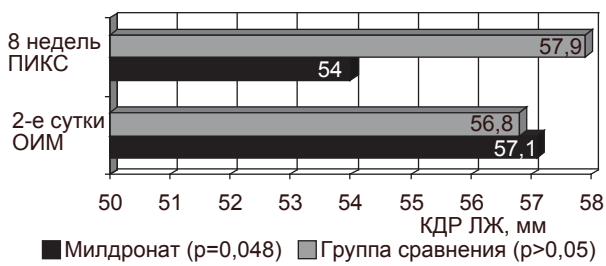

Рис. 5. ***Динамика КДР ЛЖ у пациентов групп сопоставления в течение 8-недельного периода наблюдения***

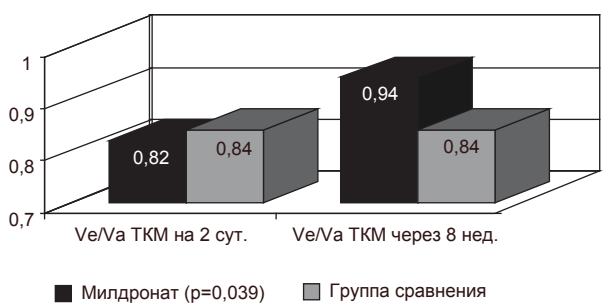

Рис. 6. ***Динамика значений Ve/Va ТМК у пациентов групп сопоставления***

уменьшение частоты приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, увеличение социальной активности, энергичности, а также улучшение общего психического состояния и суммарной оценки здоровья как самими пациентами, так и обьективными данными [4] .

Выводы

Включение в комплексную терапию ОИМ и ПИКС милдроната позволяет:

— достоверно увеличить количество больных с ХСН I ФК (NYHA) к 30-му дню ОИМ (p=0,046) и концу восьмой недели ПИКС (p=0,042) при одновременном снижении числа больных с ХСН III ФК к этому же сроку наблюдения (p=0,048).

— В ГЛМ отмечена ускоренная закономерная ЭКГ- динамика ОИМ: формирование отрицательного зубца Т было зафиксировано на 1,2 сутки ОИМ у пациентов ГЛМ, тогда как у пациентов ГС оно происходило на 2,3 день инфаркта миокарда (p=0,049).

— В ГЛМ выявлено достоверное уменьшение КДР ЛЖ (p=0,048) и увеличение соотношения Ve/Va ТМК (p=0,039) к концу восьмой недели ПИКС.

— Непрерывная терапия милдронатом коррелирует с существенным повышением качества жизни больных в отдаленном постинфарктном периоде.

— Длительная терапия милдронатом не выявила случаев аллергических реакций и хорошо переносится больными.

EFFICIENCY OF METABOLIC THERAPY AT COMPLEX MANAGEMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION

N.N. Yarokhno, A.A. Rifel, A.A. Burakov, O,V, Morozova, G.B. Terenteva, L.V. Martinova

Study focused on the effect of mildronate therapy on clinical and functional parameters at hospital and postinfarction periods of myocardial infarction (MI) with an assessment of life quality at 30 patients. It is fixed that including of mildronate to the complex therapy of MI and postinfarction cardiosclerosis congenially influences to the ST segment dynamics in the acute period of MI, allows to increase exercise tolerance to patients with moderate and severe heart failure to 30 day of MI and to eighth week, promotes improvement of systolic ability and diastolic filling of a left ventricle, correlates with essential improvement of life quality of patients in the remote postmyocardial period, is well tolerated by all patients.

Литература

1. *Арутюнов, Г.П.* Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда / Г.П. Арутюнов, Д.В. Дмитриев, А.С. Мелентьев // Клиническая геронтология. — 1996. — №1.

2. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса / М. Дамброва, Д. Дайя, Э. Лиепиньш и др. // Врачебное дело. — 2004. — №2.

3. *Зуева, О.Н.* Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот — милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда / О.Н. Зуева // http://fissl.narod.ru/download/text/fissl/2004/number_04/02_thesises/01_Mezhdistsiplin/01_medical/Zueva.rar

4. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А Кошельская., А.В. Врублевский и др. // Кардиология, 2000. — № 6.

5. *Марцевич, С.Ю.* Влияние терапии милдронатом на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения / С.Ю Марцевич // По материалам доклада на Всероссийской научно-практической конференции «Достижения и перспективы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний», 25-26 мая 2005 года, Санкт-Петербург.

6. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом / А.О. Недошивин, Н.Н. Петрова, А.Э. Кутузова, Н.Б. Перепеч // Терапевтический архив. — 1999 — №8. — С. 10-12.

7. *Ревин А.* Милдронат. Современный лекарственный препарат из Латвии / А. Ревин // Еженедельник Аптека. — 2000. — №8.

8. Применение милдроната в профилактике повторного инфаркта миокарда / И.И. Сахарчук, Г.Т.Денисенко, П.Ф. Дудка и др. // Врачебное дело. — 1991. — №7.

9. *Сергиенко, И.В.* Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения / И.В. Сергиенко, В.В. Малахов, В.Г. Наумов // По материалам тезисов докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 18-22 апреля 2005, Москва.

10. *Сергиенко, И.В.* Влияние курсовой терапии милдронатом на ишемию миокарда у больных с ишемической болезнью сердца / И.В. Сергиенко, В.В. Малахов, В.Г. Наумов // По материалам тезисов VI Российской конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», 11-13 мая 2005, Москва.

11. Милосердие. Значение милдроната в комплексной терапии ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде / М.Е. Стаценко и др. // Волгоградский государственный медицинский университет. — 2003.

12. Phamacokinetic analysis of cardioprotective effect of 3-(2,2,2,-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney / M. Kuwajima, H. Harashima, M. Hayashi, et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 289. — P. 93-102.

13. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al. // Eur. J. Biochem. — 2001. — Vol. 268. — P. 1876-1887.