

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 615.217.03:616-005.4-06:616.379-008-64

**В.Н. Горюцкий, А.Т. Тепляков, А.В. Лукинов,
А.В. Кузнецова, В.А. Улятовский**

E-mail: gorvis@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО β_1 -БЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА И ЦИТОПРОТЕКТОРА МИЛДРОНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОТЯГОЩЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Учреждение РАМН ГУ НИИ кардиологии СО РАМН,
г. Томск

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в лечении больных с ИБС все большее внимание уделяют применению препаратов метаболического действия. Они не оказывают прямого влияния на причинные факторы развития ИБС, но существенно нормализуют метаболические нарушения, как непосредственно связанные с ее патогенезом, так и вызванные сопутствующей гиперактивностью механизмов нейрогуморальной регуляции [1].

В последние годы отмечается неуклонный рост доли пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Сахарный диабет (СД) признан экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Согласно данным И.И. Дедова, 5% населения России (8 млн. человек) страдают СД, из них 90% – СД 2-го типа [2]. При СД 2-го типа риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта повышается в 2-3 раза. Комплекс метаболических расстройств, возникающих в миокарде больных сахарным диабетом, делает патогенетически обоснованным назначение препаратов нового класса – антиишемических цитопротекторов – блокаторов β -окисления жирных кислот, в частности милдроната. Благодаря отсутствию какой-либо гемодинамической активности

милдронат превосходно переносится и может успешно комбинироваться с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, пролонгированными нитратами [3]. Милдронат – структурный аналог γ -бутиробетаина, ингибирующего β -окисление жирных кислот путем снижения биосинтеза эндогенного карнитина в кардиомиоцитах и замедления переноса активированных форм длинноцепочечных жирных кислот через мембрану митохондрий, что при тканевой ишемии способствует активации альтернативных механизмов образования, транспорта и утилизации энергии за счет гликолиза и предотвращению нарушения транспорта АТФ от митохондрий к местам его утилизации. Активируя гликолиз и повышенное использование химически связанного кислорода, он уменьшает повреждение клеточных мембран поверхностно активными ацилкарнитином и ацилкоферментом А.

В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований подтверждена антиишемическая и антиаритмическая эффективность милдроната как при монотерапии, так и в комбинации с другими антиишемическими препаратами [4-6]. Остается неизученным вопрос о влиянии терапии милдронатом в комбинации с β -адреноблокаторами на клинические проявления коронарной и сердечной недостаточности, постинфарктной дисфункции ЛЖ и состояние микроциркуляции у больных ИБС с СД 2-го типа.

Цель исследования – оценить влияние 3-месячного курсового лечения селективным β_1 -блокатором с дополнительными НО-модулирующими свойствами небивололом, цитопротектором милдронатом и их комбинацией на клиническое течение, внутрисердечную гемодинамику, микроциркуляцию и качество жизни больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функционального класса (ФК), отягощенной сахарным диабетом 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 больных (46 мужчин и 16 женщин в возрасте от 44 до 68 лет) ИБС с ХСН II-III ФК по NYHA, отягощенной СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести. У всех больных ИБС регистрировалась АГ I и II степеней длительностью $14,3 \pm 4,7$ года.

Показатели углеводного обмена (в частности, базальная гипергликемия в пределах $6,7 \pm 0,5$ ммоль/л и постпрандиальная гипергликемия – $11,5 \pm 1,2$ ммоль/л) в группе исследованных пациентов свидетельствовали об умеренной декомпенсации СД. Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы ПССП корректировались эндокринологом на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Показатели артериального давления соответство-

вали умеренной АГ. Средний уровень систолического АД исходно достигал 160,3±8,1 мм рт. ст., диастолического АД – 94,6±3,7 мм рт. ст.

У больных имела место гиперхолестеринемия – исходный уровень общего холестерина (ОХ) составлял 6,4±1,5 ммоль/л, гипертриглицеридемия – 2,7±0,8 ммоль/л. Уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) соответствовал 0,94±0,05 ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 4,3±0,6 ммоль/л.

В исследование не включали больных с мозговыми сосудистыми осложнениями (ишемическими атаками, мозговыми инсультами) АГ давностью менее 12 мес или крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ) давностью менее 6 мес, тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA), с брадиаритмиями, нарушениями АВ-проводимости более II степени, бронхиальной астмой, периферическим атеросклерозом с синдромом Лериша, пациентов с тяжелой степенью СД, а также имевших противопоказания к назначению β-адреноблокаторов и милдроната.

Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. Клини-

ко-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Больных разделили на 3 группы, сопоставимые по возрасту, длительности ИБС, СД 2-го типа.

В 1-ю группу вошли 20 больных в возрасте от 44 до 65 лет (в среднем 54,5±6,4 года). К базисной терапии в этой группе присоединили кардиоселективный β₁-блокатор третьего поколения с NO-модулирующей активностью небиволол («Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ»). Лечение начинали с дозы 2,5 мг 1 раз в день, при хорошей переносимости препарата ее увеличивали каждую неделю до максимально переносимой. Титрование проводили под контролем АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), данных ЭКГ, индивидуального самочувствия больных. При развитии гипотонии (уровень систолического АД ниже 90/60 мм рт. ст.), брадикардии (ЧСС<55 уд/мин) или удлинении интервала P-Q больному вновь назначали предыдущую дозу. Средняя доза небиволола составила 5,9±0,3 мг/сут.

Милдронат, включенный в комплексную терапию ИБС, получали 22 больных в возрасте от 45 до 67 лет (в среднем 56,2±7,3 года), составивших 2-ю группу. Милдронат (фирма Гриндекс, Латвия) назначали в дозе 250 мг 3 раза в день.

Комбинацию небиволол + милдронат (3-я группа) получали 20 больных в возрасте от 44 до 68 лет (в среднем 55,4±6,8 года). Средняя доза небиволола в результате титрования составила 5,7±0,8 мг/сут, милдроната 750 мг/сут.

Состояние больных оценивали исходно и в последующем ежемесячно с использованием общепринятых клинических методов.

Антиишемические кардиопротективные эффекты, влияние на клиническое течение ИБС оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности, регрессу суточной частоты и тяжести стенокардии, суточной потребности в нитроглицерине, динамике увеличения физической толерантности (ТФН) по данным ВЭМ и тесту 6-минутной ходьбы.

Антигипертензивная эффективность проводимой терапии изучалась на основании данных регистрации АД во время контрольных визитов с использованием откалиброванного сфигмоманометра с учетом усредненных трех измерений. Определялись значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Влияние проводимой курсовой терапии на структуру левого желудочка (ЛЖ) и состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с доплеровским анализом транс-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Показатели	Количество пациентов					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего больных	20	100	22	100	20	100
Возраст, годы	54,5±6,4		56,2±7,3		55,4±6,8	
Стенокардия напряжения:						
II ФК	8	40	8	36,4	6	30
III ФК	12	60	14	63,6	14	70
ФК ХСН (по NYHA):						
I-II ФК	18	90	20	90,9	17	85
III ФК	2	10	2	9,1	3	15
Нестабильная стенокардия	3	15	1	4,5	2	10
Перенесенный инфаркт миокарда, в т.ч. Q-ИМ	10	50	8	36,4	9	45
Перенесенный повторный ИМ	4	20	2	9,1	3	15
Артериальная гипертензия I и II степеней	20	100	22	100	20	100
Гиперхолестеринемия > 5,0 ммоль/л	20	100	19	86,4	20	100
Курение	9	45	12	54,5	14	70
Абдоминальное ожирение	20	100	21	95,4	20	100
Сахарный диабет 2-го типа	20	100	22	100	20	100

Примечание. ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет.

митрального кровотока на аппарате Aloka SSD-5500 SV (Япония), Ultramark. 9 (ATL, США). Определяли следующие морфометрические параметры ЛЖ: конечные диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ), толщину задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП ЛЖ, мм) в диастолу. Оценивалась масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г), индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²). О гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) судили по критерию ИММ ЛЖ более 120 г/м².

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по соотношению трансмитральных потоков E/A, где E – максимальная скорость раннего диастолического потока, A – максимальная скорость потока предсердной систолы. Диастолическое наполнение считали нормальным при значениях E/A более 1; диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации соответствовало E/A менее 1; рестриктивному типу – E/A более 2 [7].

Качество жизни оценивали посредством Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living Heart Failure Questionnaire – MLHFQ).

Метаболические влияния препаратов оценивали по динамике в крови значений липидного спектра, базальному уровню глюкозы и постпрандиальной гликемии.

Микроциркуляция исследовалась посредством лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате фирмы Transonic System Inc. (США). Исследование проводилось в положении сидя с расположением предплечья на уровне сердца. Датчик располагался в области наружной поверхности правого предплечья в точке, находящейся по срединной линии на 3-4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Температура воздуха в помещении при проведении измерений варьировала в пределах 20-22°С. В исследовании анализировались данные исходной регистрации ЛДФ, показатели окклюзионной пробы. При выполнении пробы оценивался показатель микроциркуляции (ПМ) до окклюзии плечевой артерии, показатели максимального постокклюзионного кровотока (МПК), резерва капиллярного кровотока (РКК), прироста капиллярного кровотока (ПКК) и время восстановления (ВВ) значений до исходных значений [8, 9]. По результатам исследования РКК и ПМ распределяли пациентов по гемодинамическим типам микроциркуляции (ГТМ) с выделением нормального, гиперемического, спастического и застойно-стазического вариантов [10].

Безопасность препаратов оценивали по клиническим признакам проявления побочных эффектов, а также по показателям клинических и биохимических анализов крови с регист-

рацией степени их выраженности и времени возникновения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения показателей до и после курсового лечения использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне лечения с включением небиволола отмечено улучшение течения ИБС, что нашло отражение в уменьшении ФК стенокардии у 16 (80%) больных 1-й группы.

В результате 12-недельной курсовой терапии небивололом частота стенокардии в 1-й группе умень-

Таблица 2

Влияние 12-недельной курсовой терапии небивололом, милдронатом и их комбинации на частоту стенокардии, толерантность к ФН и качество жизни у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа ($M \pm m$)

Группа больных	Показатель	Исход	Курс	$\Delta, \%$
1-я группа	Частота стенокардии, сут	2,1 \pm 0,4	1,03 \pm 0,3**	-51,2
	Потребность в НТГ, таб/сут	1,7 \pm 0,3	0,78 \pm 0,1**	-54,1
	ТФН, Вт	54,3 \pm 5,1	69,5 \pm 5,3*	28,0
	L, м	353,6 \pm 12,8	393,9 \pm 10,7*	11,4
	Качество жизни, баллы	24,6 \pm 7,1	18,6 \pm 3,4*	-24,5
2-я группа	Частота стенокардии, сут	1,7 \pm 0,2	0,9 \pm 0,07**	-47,1
	Потребность в НТГ, таб/сут	1,5 \pm 0,2	0,8 \pm 0,03**	-46,6
	ТФН, Вт	51,6 \pm 5,4	62,7 \pm 8,1*	21,5
	L, м	297,3 \pm 24,6	331 \pm 31,7*	11,5
	Качество жизни, баллы	34,5 \pm 5,8	27,3 \pm 6,4*	-20,8
3-я группа	Частота стенокардии, сут	1,8 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1**	-66,7
	Потребность в НТГ, таб/сут	1,7 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1**	-58,8
	ТФН, Вт	53,6 \pm 8,6	69,3 \pm 6,1*	29,3
	L, м	327,3 \pm 24,3	368,4 \pm 31,1*	12,5
	Качество жизни, баллы	29,8 \pm 4,4	21,4 \pm 4,2*	-28,1

Примечание. НТГ – табл. нитроглицерина; ТФН – толерантность к физической нагрузке; L – тест 6-минутной ходьбы. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, различия с исходными данными.

шилась на 51,2% ($p < 0,01$). Суточная потребность в нитроглицерине также статистически значимо ($p < 0,01$) сократилась на 54,1%. При этом физическая толерантность по результатам велоэргометрии существенно возросла на 28% (с $54,3 \pm 5,1$ Вт до $69,5 \pm 5,3$ Вт), по данным теста 6-минутной ходьбы – на 11,4%. Указанные изменения сопровождались улучшением качества жизни на 24,4% (табл. 2).

На фоне лечения с включением милдроната у всех пациентов уменьшилась частота приступов стенокардии с $1,7 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,07$. Потребность в нитроглицерине также сократилась с $1,5 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,03$ табл. в сутки. Качество жизни, по данным Миннесотского опросника, улучшилось на 20,8% (с $34,5 \pm 5,8$ до $27,3 \pm 6,4$ балла). Толерантность к физической нагрузке, по результатам ВЭМ, повысилась на 21,5% (с $51,6 \pm 5,4$ до $62,7 \pm 8,1$ Вт). По данным теста 6-минутной ходьбы, дистанция увеличилась на 11,5% (с $297,3 \pm 24,6$ до $331 \pm 31,7$ м).

Наиболее выраженная клиническая динамика наблюдалась в группе больных, получавших небиволол+милдронат. Улучшение клинического состояния нашло отражение в уменьшении частоты приступов стенокардии на 66,7%, потребности в нитроглицерине на 58,8%. Зарегистрировано повышение на 29,3% физической толерантности, по данным ВЭМ (с $53,6 \pm 8,6$ до $69,3 \pm 6,1$ Вт) и теста 6-минутной ходьбы, – на 12,5% (увеличение дистанции с $327,3 \pm 24,3$ до $368,4 \pm 31,1$ м). Данные изменения сопровождались улучшением качества жизни на 28,1%.

К концу 3-го месяца лечения небивололом ЧСС уменьшилась на 19,7% (с $84,1 \pm 2,5$ до $67,5 \pm 2,6$ уд/мин, $p < 0,05$). Максимальное снижение таковой происходило в течение 1-го месяца наблюдения и продолжалось до конца курсовой терапии. В последующем ЧСС оставалась стабильной. САД составляло до лечения в среднем $159,4 \pm 8,6$ мм рт. ст., через 3 месяца снизилось до $133,6 \pm 4,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Максимальное снижение САД отмечалось спустя 1 месяц от начала терапии, в дальнейшем оно фактически не менялось. Динамика снижения ДАД до целевого уровня происходила в течение 3-недельного срока наблюдения (рис. 1).

Титрование дозы небиволола позволило избежать существенных колебаний АД (менее 90/60 мм рт. ст.) и не требовало отмены препарата. При динамическом контроле ЭКГ у 1 больного было зарегистрировано развитие АВ-блокады 1-й степени, которое было устранено после снижения дозы препарата.

Средние ЧСС, САД, ДАД после 3-месячного лечения с включением милдроната не изменились.

При комбинированной терапии небивололом с милдронатом у больных 3-й группы отмечалось статистически значимое снижение САД, ДАД, а также ЧСС: САД – на 16,9% (с $158,9 \pm 6,9$ до $132,1 \pm 7,1$ мм рт. ст.), ДАД – на 11,8% (с $92,5 \pm 5,3$ до $81,6 \pm 7,6$ мм рт. ст.), ЧСС – на 21,3% (с $78,9 \pm 6,4$ до $62,1 \pm 5,3$ уд/мин).

Изменения показателей гемодинамики, физической толерантности и качества жизни в изучаемых группах отражены в таблице 3.

На фоне лечения с включением небиволола у 1-й группы больных к концу 12-недельной курсовой терапии в среднем по группе статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились размер задней стенки ЛЖ – на 6,8%, МЖП – на 11,4%, ММ ЛЖ – на 9,8%, и ИММ ЛЖ – на 9,1%, причем исходно повышенные показатели МЖП, ММ ЛЖ достигли нормы. У 5 (25%) больных наблюдалась нормализация диастолической функции ЛЖ: Е/А достигло $1,1 \pm 0,3$ и еще у 6 (30%) больных оно улучшилось – Е/А составило $0,9 \pm 0,04$ у.е. Полученные данные свидетельствуют об улучшении структурно-функционального состояния кардиомиоцитарного и интерстициального компонентов сердца, что отразилось в снижении степени риска прогрессирования сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

По данным литературы, благоприятные фармакодинамические эффекты применения небиволола в значительной степени связаны с положительными сдвигами в функциональном состоянии ЛЖ за счет уменьшения тахикардии, ряда «биологических» влияний: торможения апоптоза, снижения кардиотоксических воздействий катехоламинов на миокард, способностью тормозить и вызывать регресс ремоделирования сердца [11, 12]. Улучшение переносимости физических нагрузок объясняется способностью

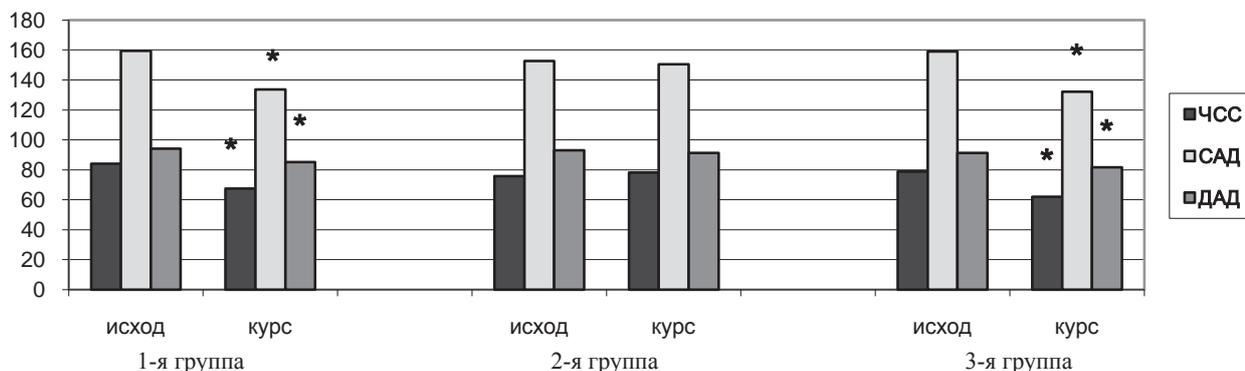


Рис. 1. Динамика ЧСС, АД в исследуемых группах.

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * – $p < 0,05$

Влияние 12-недельной курсовой моно- и комбинированной терапии небивололом и милдронатом на показатели гемодинамики и данные эхокардиографии (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=22)			3-я группа (n=20)		
	исход	курс	$\Delta\%$	исход	курс	$\Delta\%$	исход	курс	$\Delta\%$
САД, мм рт. ст.	159,4±8,6	133,6±4,2**	-16,2	152,6±7,4	150,4±8,3	-1,4	158,9±6,9	132,1±7,1**	-16,9
ДАД, мм рт. ст.	94,2±7,3	85,1±6,4*	-9,6	93,1±6,5	91,2±5,8	-2,0	92,5±5,3	81,6±7,6*	-11,8
Пульсовое АД, мм рт. ст.	65,2±6,7	48,5±5,4**	-25,6	59,5±6,8	59,2±7,1	-0,5	66,4±5,9	50,5±7,2**	-23,9
ЧСС, уд/мин	84,1±2,5	67,5±2,6**	-19,7	75,9±3,4	78,2±4,1	3,0	78,9±6,4	62,1±5,3**	-21,3
УО, мл	59,8±5,3	62,7±7,3*	4,8	60,2±5,7	64,3±3,6	6,8	62,6±5,1	71,6±5,6*	14,4
ФВ ЛЖ, %	57,8±1,8	61,5±2,1	6,4	56,9±4,4	58,2±4,8	2,3	57,1±9,4	60,3±6,8	5,6
ОПСС, дин·сек·см ⁻⁵	2021±132	1855±129*	-8,2	2014±118	2009±123	-0,2	2017±124	1754±131*	-13,0
СИ, л/мин/м ²	2,32±0,6	2,47±0,5*	6,4	2,28±0,8	2,30±0,7	0,9	2,21±0,6	2,47±0,4*	11,7
ИММ ЛЖ, г/м ²	144,9±25,3	131,8±22,2*	-9,1	145,3±20,1	142,7±17,6	-1,8	148,6±19,3	122,3±12,3*	-17,7
Е/А	0,83±0,05	0,95±0,04*	14,4	0,78±0,02	0,92±0,03*	17,9	0,8±0,03	1,0±0,05**	25,0

Примечание. УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Е/А – отношение быстрого наполнения левого желудочка к ускорению трансмитрального кровотока вследствие сокращения левого предсердия; СИ – сердечный индекс; L – тест 6-минутной ходьбы; КЖ – качество жизни; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – различия с исходными данными.

селективных β_1 -блокаторов повышать плотность β_1 -адренорецепторов. Уменьшение ЧСС, реверсия гипертрофии, снижение конечного диастолического давления в ЛЖ, приводящее к «разгрузке» предсердия, способствуют улучшению диастолы.

Оценка гемодинамических параметров в процессе проспективного наблюдения показала статистически значимое увеличение на 4,8% ударного объема (УО) (с 59,8±5,3 до 62,7±7,3 мл), сердечного индекса – на 6,4% (с 2,32±0,6 до 2,47±0,5 л/мин/м²) в сочетании со снижением ОПСС на 8,2% ($p < 0,05$) на фоне терапии небивололом. Достоверных изменений таких показателей, как ФВ, КСО, в 1-й группе больных не произошло.

В последние годы проведены исследования, результаты которых подтверждают позитивное влияние милдроната в комплексном лечении ИБС [13].

В нашем исследовании продемонстрированы улучшение сократительной способности миокарда, позитивные изменения УО, КСО, диастолической функции ЛЖ (улучшение показателя Е/А с 0,78±0,02 до 0,92±0,03) во 2-й группе больных на фоне терапии милдронатом.

Комбинированная терапия небивололом с милдронатом у больных ИБС с СД 2-го типа наряду с клиническим улучшением сопровождалась достоверной и значительной положительной динамикой функции ЛЖ. Действительно, происходило статистически значимое увеличение ударного объема на 14,4% (с 62,6±5,1 до 71,6±5,6 мл), сердечного индекса – на 11,7% (с 2,21±0,6 до 2,47±0,4 л/мин/м²), снижение ОПСС – на 13% (с 2017±124 до 1754±131 дин·сек·см⁻⁵). Этому сопутствовало уменьшение размера задней

стенки ЛЖ – на 7,2%, МЖП – на 12%, массы миокарда ЛЖ – на 7,5% (с 253,7±86,5 до 234±38,0 г), индекса массы миокарда ЛЖ – на 17,7% (с 148,6±19,3 до 122,3±12,3 г/м²), ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция положительной динамики изменений КСР, КСО, ФВ ЛЖ.

Изменения показателей диастолической функции ЛЖ при комбинированной терапии небивололом с милдронатом характеризовались статистически значимым ($p < 0,01$) нарастанием пика Е – на 17% (с 60,0±8,1 до 70,2±7,3 см/с) и, как следствие этого, нормализацией соотношения Е/А с 0,8±0,03 до 1,0±0,05. Позитивные изменения структуры диастолы рассматривались нами как результат снижения ригидности стенки миокарда ЛЖ, сопровождавшегося улучшением внутрисердечной гемодинамики в диастолу сердца и уменьшением нагрузки на ЛП.

Изменение показателей микроциркуляции представлены в таблице 4.

На фоне курсовой 12-недельной терапии небивололом в 1-й группе регистрировалась тенденция прироста на 11,5% показателя микроциркуляции (ПМ) в покое. По данным окклюзионной пробы, статистически значимо ($p < 0,05$) снижался РКК – на 16,8% и ПКК – на 15,5%. Количество пациентов с нормоциркуляторным ГТМ увеличилось с 2 (10%) до 9 (45%).

У пациентов 2-й группы на фоне 3-месячной курсовой терапии милдронатом отмечалось существенное ($p < 0,05$) повышение ПМ – на 16,6% и снижение РКК – на 15,2%, что сопровождалось увеличением количества больных с нормоциркуляторным ГТМ с 3 (13,6%) до 7 (31,8%). Остальные показатели изменялись недостоверно.

Таблица 4

Влияние 12-недельной курсовой терапии небивололом, милдронатом и их комбинации на состояние микроциркуляции у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа (M±m)

Группы	Показатель	Исход	Курс	Δ, %
1-я группа	ПМ, перф. ед.	2,6±0,4	2,9±0,5*	11,5
	МПК, перф. ед.	9,4±1,2	8,7±1,6	-8,1
	РКК, %	361,5±34,0	300,5±33,2*	-16,8
	ПКК, перф. ед.	6,8±0,8	5,8±1,2*	-15,5
	ВВ, сек	175,6±36,9	141,4±11,4*	-19,5
2-я группа	ПМ, перф. ед.	2,4±0,7	2,8±0,4*	16,6
	МПК, перф. ед.	9,1±1,2	9,0±0,9	-1,1
	РКК, %	379,2±45,1	321,4±32,8*	-15,2
	ПКК, перф. ед.	6,7±1,1	6,2±0,7	-7,4
	ВВ, сек	169,8±24,3	154,3±32,8	-9,1
3-я группа	ПМ, перф. ед.	2,9±0,3	3,8±0,6**	31,1
	МПК, перф. ед.	9,3±1,1	9,6±0,7	-3,2
	РКК, %	320,7±14,2	252,6±12,5*	-21,2
	ПКК, перф. ед.	6,4±1,3	5,8±0,8*	-9,4
	ВВ, сек	131,5±6,2	112,3±8,7*	-14,6

Примечание. ПМ – показатель микроциркуляции; МПК – максимальный постокклюзионный кровоток; РКК – резерв капиллярного кровотока; ПКК – прирост капиллярного кровотока; ВВ – время восстановления; * – $p < 0,05$.

Наиболее выраженные изменения показателей микроциркуляции регистрировались в 3-й группе, получавшей комбинированную терапию небивололом с милдронатом. Увеличился ПМ на 31,1% (с $2,9 \pm 0,3$ до $3,8 \pm 0,6$ перф. ед.), за счет чего уменьшился резерв капиллярного кровотока и прирост капиллярного кровотока (табл. 4). Количество пациентов с нормоциркуляторным ГТМ составило 12 (60%) за счет снижения доли больных со спастическим ГТМ. Данные изменения объясняются, вероятно, не только улучшением насосной функции сердца и снижением ОПС, но и восстановлением нормальной сосудистой реактивности в ответ на окклюзию.

За время проспективного наблюдения летальных исходов не зарегистрировано. При терапии небивололом у 1 больного на фоне приема препарата в дозе 7,5 мг развилась АВ-блокада I степени, которая была устранена снижением дозы до 5 мг/сут. Случаев развития синдрома бронхиальной обструкции не было отмечено. Обращала на себя внимание хорошая переносимость милдроната больными. В процессе проспективного 3-месячного наблюдения ни у одного из пациентов не было отмечено побочных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные данные о влиянии милдроната на β -адренореактивность органов и тканей при ИБС

ограничиваются единственным сообщением о непосредственном его влиянии на β -адреносенсебилизирующий эффект на биологических объектах [13], что сопровождалось восстановлением сниженной насосной функции сердца. Исследования, касающиеся оценки эффективности и безопасности милдроната как средства коррекции сердечной недостаточности на фоне острых и хронических форм ИБС, немногочисленны. Р.С. Карпов и соавт. [3], Л.И. Ольбинская и соавт. [6], В.А. Люсов и соавт. [5] показали благоприятное влияние препарата на клиническое состояние больных с ХСН, течение аритмий, параметры физической работоспособности и функционального состояния сердца. А.В. Шабалин и соавт. [14] показали положительное влияние милдроната на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у больных ИБС.

В 1993-1997 гг. было проведено одно из наиболее крупных многоцентровых рандомизированных исследований эффективности милдроната в сравнении с плацебо и дигоксином у больных ИБС с умеренно выраженной ХСН [3], в котором милдронат в дозе 1,0-1,5 г/сут показал хорошую клиническую и антиишемическую эффективность у 63-78% больных хронической ИБС с сердечной недостаточностью II ФК (по NYHA).

Настоящая работа дополняет и углубляет общеизвестные представления об антиишемической эффективности блокаторов β -окисления свободных жирных кислот (в частности, милдроната) в виде монотерапии либо в комбинации с новым кардиоселективным β_1 -адреноблокатором небивололом, обладающим дополнительными NO-модулирующими эффектами, при лечении больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа.

Сопоставление динамики клинических проявлений ИБС, морфофункциональных показателей ЛЖ, параметров качества жизни показало в целом однонаправленные изменения в 3 группах больных, однако позволило выявить и особенности эффектов различных схем лечения.

Наилучшие антиишемический и антиангинальный эффекты с улучшением КЖ, регрессом диастолической дисфункции ЛЖ и нарушений микроциркуляции достигались на фоне лечения небивололом с милдронатом у больных 3-й группы и сопровождалось статистически значимым снижением ФК стенокардии на 38,2%.

Степень целевого снижения ЧСС, САД и ДАД у больных 3-й группы также оказалась наибольшей по сравнению с 1-й и 2-й группами. При этом данная комбинированная терапия с использованием соответствующих подобранных доз препаратов оказалась

метаболически нейтральной, не усугубляя атерогенную дислипидемию, что является исключительно важным для больных ИБС с сопутствующим СД 2-го типа, наблюдавшихся нами.

Анализ показателей внутрисердечной гемодинамики и морфофункциональных изменений миокарда в процессе проспективного наблюдения в 3 группах больных продемонстрировал однонаправленность изменений таковых на фоне различных схем терапии. Действительно, 3-месячная блокада β -окисления СЖК милдронатом обеспечивала, помимо клинического улучшения, положительную динамику показателей систолической функции ЛЖ (УО, СИ, ФВ, КСО) и способствовала регрессу гипертрофии ЛЖ. Наиболее выраженные изменения этих показателей происходили, как уже отмечалось выше, на фоне комбинированной терапии небивололом с милдронатом.

Таким образом, результаты проведенного проспективного клинически контролируемого рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и с ХСН II-III ФК, 3-месячное курсовое применение суперселективного β_1 -блокатора с дополнительными NO-модулирующими свойствами в комбинации с цитопротектором милдронатом существенно улучшает клиническое течение ИБС, оказывает положительное влияние на систолическую, диастолическую функции ЛЖ и КЖ пациентов. Установлено, что лечение в течение 3 мес цитопротектором милдронатом, не оказывающим непосредственного гемодинамического действия, способствует улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики. Безопасность применения препарата обосновывает целесообразность включения милдроната в комплексную терапию больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа. Комбинированная терапия небивололом с милдронатом вызывает более выраженные, чем монотерапия таковыми, изменения систолической и диастолической функций ЛЖ у больных ИБС с СД 2-го типа и не оказывает отрицательных метаболических эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Курсовая 12-недельная терапия ингибитором β -окисления жирных кислот милдронатом в дозе 0,75 г/сут у больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа, обеспечивает явный антиишемический эффект, проявляющийся в уменьшении частоты приступов стенокардии на 47,1%, в снижении суточной потребности в нитроглицерине – на 46,6% и возрастании физической толерантности – на 21,5%, улучшением качества жизни – на 20,8%.
2. Курсовая 12-недельная терапия милдронатом в дозе 0,75 г/сут в комбинации с селективным β_1 -адреноблокатором третьего поколения с дополнительными NO-модулирующими свойствами небивололом в дозе 5,7±0,8 мг/сут обеспечивают оптимальный антиишемический и гемодинами-

ческий эффекты по сравнению с монотерапией небивололом и милдронатом.

3. Комбинация небиволола с милдронатом хорошо переносится больными и не оказывает отрицательных метаболических влияний на углеводный и липидный обмен у больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка антиишемических, цитопротективных и метаболических эффектов Римекора у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда // Русский медицинский журнал. – 2006. – Том 14. – №20.
2. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета. – М.: Медиа Сфера. – 2003. – 68 с.
3. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В., Соколов А.А., Тепляков А.Т. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – №6.
4. Кальвиньш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. – Рига: Изд-во ПАО «Гриндекс». – 2001. – 39 с.
5. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – 1991. – №19. – С. 113-117.
6. Ольбинская Л.Н., Голоколенкова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ИБС // Клин. мед. – 1990. – №1. – С. 39-42.
7. Каложин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск. – 2007.
8. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – Москва: «Медицина», 2005.
9. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. – Томск, 2001.
10. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. – Москва, 2004.
11. Bristow M.R. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. Am. J. Cardiol. 1997; 80: 26L-40L.
12. Bristow M.R. Gilbert E.M. Improvement of cardiac myocyte function by biological effects of medical therapy: a new concept in the treatment of heart failure. Eur. Heart J. 1995; 16: 20-31.
13. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетенев А.Д. и др. Триметагидин и милдронат как β_2 -адреносенсибилизаторы прямого действия (экспериментальные доказательства) // Рос. кардиол. журнал. – 2002. – №1. – С. 45-52.
14. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А., и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – №3.

**EFFICACY OF SELECTIVE β_1 -BLOCKER
NEBIVOLOL AND CYTOPROTECTOR
MILDRONATE IN THE TREATMENT
OF PATIENTS HAVING ISCHEMIC HEART
DISEASE ASSOCIATED WITH THE 2-ND
TYPE DIABETES MELLITUS**

**V.N. Gorytskii, A.T. Teplyakov, A.V. Loukinov,
A.V. Kouznetsova, V.A. Oulyatovski**

SUMMARY

The aim of the study was to assess influence of 3-months treatment using selective β_1 -blocker with

additional NO-modulating peculiarities nebivolol, cytoprotector mildronate and their combination on clinical course, intracardiac hemodynamics and quality of life of coronary artery disease patients having chronic heart failure of the II-III functional NYHA class associated with the 2-nd type diabetes mellitus. Improved left ventricular diastolic function was revealed in all patients. The results obtained ground the expediency of including these drugs and their combination in the treatment of patients having ischemic heart disease associated the 2-nd type diabetes mellitus.

Key words: nebivolol, mildronat, coronary artery disease, diabetes mellitus of the 2-nd type.