

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шалаева С. С., Фабрицкая С. В.

Волгоградский государственный медицинский университет МЗ и СР России, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из наиболее частых причин смертности у больных сахарным диабетом (СД) [35]. А по данным Фрамингемского исследования риск возникновения ХСН у больных СД повышен в 2,4 раза у мужчин и в 5,1 раза — у женщин [21]. У пациентов с СД отмечается нарушение систолического напряжения левого желудочка [17], отсутствие увеличения фракции выброса левого желудочка при физической нагрузке [26], изменения диастолического наполнения [36]. Причины развития кардиальной дисфункции у больных СД полиморфны и могут быть результатом как «метаболического ремоделирования» [34, 35], так и нарушениями автономной регуляции сердечной деятельности — автономной кардиальной нейропатии (АКН). Частота встречаемости АКН в популяции больных СД 2 типа колеблется от 2,5% до 50% и ассоциирована с возрастом пациентов, длительностью диабета [23, 40]. Предикторами развития АКН являются: отсутствие гликемического контроля, наличие периферической нейропатии, нефропатии и ретинопатии, а также величина артериального давления, ожирение, курение, уровень холестерина и триглицеридов [40, 42].

АКН значимо ассоциируется с высокой общей смертностью, а также заболеваемостью безболевого ишемией миокарда, патологией коронарных сосудов, ишемическим инсультом, прогрессированием диабетической нефропатии, высоким риском интра- и периоперационных осложнений [41]. Кроме того, отмечена патогенетическая связь между АКН и формированием, прежде всего, диастолической, а также систолической дисфункции левого желудочка. Показано, что автономные нарушения ассоциированы со снижением скорости диастолического пика наполнения [15, 22] и снижением прироста фракции выброса левого желудочка на нагрузку [13, 33, 39], соотношение LF/HF в ходе пробы Вальсальвы коррелирует с изменением левожелудочкового скручивания, а парасимпатическая дисфункция — с тяжестью диастолических нарушений [28]. Симпатический дисбаланс, ассоциирующийся с АКН, может критически изменять утилизацию миокардиальных субстратов [16] и вносить вклад в митохондриальное разобщение [32], нарушения регионального вентри-

кулярного движения, функционального дефицита и способствовать развитию диабетической кардиомиопатии [29]. Отмечено, что именно наличие симпатической дисфункции способствует формированию диастолической дисфункции у больных СД даже в отсутствии артериальной гипертензии и коронарной болезни сердца [29].

Проведенные исследования показали важную роль достижения гликемического контроля в предупреждении формирования АКН у больных СД 1 типа [30] и мультифакториальную стратегию, включающую изменение образа жизни в сочетании с фармакологической коррекцией гликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии и микроальбуминурии у больных СД 2 типа [18]. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2011), в настоящее время отсутствует стандарт патогенетического лечения АКН в связи с наличием мультифакториального патогенеза ее развития [10], а проводимая терапия носит симптоматический и рекомендательный характер (мидодрин, октреотид при ортостатической гипотензии и ингибиторы АПФ, бета — блокаторы — при снижении толерантности к физической нагрузке).

Наиболее изученным препаратом патогенетического действия при АКН является альфа-липоевая кислота, позиционируемая, прежде всего, как препарат антиоксидантного действия и получившего известность, прежде всего, в связи с ее эффективностью при лечении диабетической периферической нейропатии (исследования ALADIN, ALADIN-2, ORPIL, SIDNEY). В исследовании DECAN терапия альфа-липоевой кислотой продемонстрировала достоверное улучшение состояния больных, увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными, также отмечена положительная динамика интервала QT [37]. Эффективность других патогенетических средств — ингибиторов альдозоредуктазы, протеинкиназы С-β, и т.д. продолжает изучаться.

В ранее проведенных нами исследованиях показан патогенетический эффект мельдония — препарата, относящегося к группе р-fox ингибиторов, в лечении периферических форм диабетической нейропатии [7, 9], а также его высокая эффективность при применении в комбинированном лечении больных

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Первая группа	Вторая группа
Количество больных	30	30
Возраст, лет	61,5 ± 1,2	62,6 ± 1,4
Мужчины / женщины	10/20	10/20
Длительность ГБ, лет	15,1 ± 1,1	14,2 ± 1,3
Длительность СД, лет	6,2 ± 0,8	5,8 ± 0,9
Длительность ИБС (стенокардии), лет	6,1 ± 6,1	5,7 ± 5,7
ИМ с зубцом Q / без зубца Q	7/23	9/21
Длительность ИБС (стенокардии), лет	6,1 ± 6,1	5,7 ± 5,7
ИМТ	29,99 ± 1,8	32,27 ± 2,1
Гликозилированный гемоглобин	7,3 ± 0,15	7,1 ± 0,14
ФК по NYHA	2,41 ± 0,1	2,39 ± 0,03
Дистанция 6-минутной ходьбы	332,94 ± 26,8	337,22 ± 11,2
ЧСС, мин.	69,53 ± 6,1	69,53 ± 5,8
САД, мм рт. ст.	123,33 ± 7,5	125,31 ± 6,2
ДАД, мм рт. ст.	73,5 ± 6,3	74,56 ± 5,9
Средняя доза эналаприла, мг	15,2 ± 2,0	18,1 ± 2,3
Средняя доза бисопролола, мг	7,2 ± 1,7	7,6 ± 1,9
Средняя доза аспирина, мг	110,4 ± 4,3	103,6 ± 3,8
Средняя доза симвастатина, мг	14,2 ± 2,3	13,9 ± 3,1
Средняя доза глибенкламида, мг	10,2 ± 3,4	8,2 ± 3,0
Средняя доза метформина, мг	994,0 ± 27,2	1050,0 ± 25,4

с ХСН и СД 2 типа [6, 8]. Поэтому целью нашего исследования стала оценка эффективности включения мельдония в состав комбинированной терапии на течение автономной кардиальной нейропатии у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

**Материал и методы**

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–70 лет, страдающих сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и ХСН II–III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (4 неделя от развития инфаркта миокарда). Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 16 недель лечения. Диагноз автономной кардиальной нейропатии и ее тяжести верифицировали на основании тестов Ewing D.J. [38]. Кроме того, оценка кардиоваскулярных тестов проводилась в динамике. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином, при необходимости назначались диуретики, антагонисты альдостерона и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались глибенкламид ± метформин. После проведенной ран-

домизации на две группы, пациентам 1 группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН назначался мельдоний (Милдронат, Фармстандарт) в дозе 1 г/сутки. Первые 10 дней исследования препарат вводился внутривенно медленно, а затем перорально по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Исследование variability ритма сердца (ВРС) проводили на приборе «ВАРИКАРД –1.41» (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 минут утром в состоянии покоя в положении «лежа» и во время активной ортостатической пробы (АОП) [3]. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения используемой системы PC IBM Pentium-IV. Учитывали следующие показатели ВРС: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI (%) – индекс напряжения регуляторных систем; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний TP. Для обработки кардиоинтервалов использовали статистический (временной), спектральный (частотный), геометрический и автокорреляционный методы анализа [4]. Для оценки вегетативной реак-

Таблица 2

Динамика показателей ВРС у больных с ХСН и сахарным диабетом 2 типа

Параметр	1 группа (базисная терапия+милдронат)		Δ %	2 группа (базисная терапия)		Δ %
	исходно	16 недель		исходно	16 недель	
SDNN, мс						
лежа	41,26 ± 3,5	50,61 ± 1,2*#	22,7	44,0 ± 2,2	45,38 ± 3,1	3,14
стоя	38,97 ± 2,4	50,27 ± 3,7*	29,0	41,26 ± 1,9	46,92 ± 2,5	13,7
SI, у.е.						
лежа	280,78 ± 24,3	271,78 ± 25,2	-3, 21	265,38 ± 4,8	276,04 ± 5,4	4,02
стоя	308,94 ± 15,4	248,43 ± 15,8*	-19,6	348,26 ± 5,3	243,96 ± 4,5	-29,95
IC, у.е.						
лежа	4,73 ± 0,3	3,53 ± 0,3*#	-25,4	4,52 ± 0,4	4,81 ± 0,6	6,42
стоя	6,22 ± 0,5	4,39 ± 0,5*#	-29,4	5,6 ± 0,7	6,77 ± 0,9	20,9
HF,%						
лежа	26,17 ± 1,2	31,7 ± 1,5	21,13	29,83 ± 0,1	30,36 ± 0,2	1,78
стоя	21,18 ± 1,4	25,69 ± 0,9*	21,3	27,9 ± 0,4	29,26 ± 0,4	4,9
LF,%						
лежа	44,8 ± 1,5	39,13 ± 1,7*	-12,66	41,57 ± 0,5	40,05 ± 0,4	-3,66
стоя	44,96 ± 1,9	40,03 ± 1,1*#	-10,97	38,95 ± 1,0	42,45 ± 1,2	8,99
LF/HF, у.е.						
лежа	5,39 ± 0,2	4,75 ± 0,9	-11,9	5,9 ± 0,4	5,93 ± 0,5	0,51
стоя	7,41 ± 0,3	6,27 ± 0,3*#	-15,38	6,64 ± 0,3	7,68 ± 0,3	15,6
TP, мс <sup>2</sup> ×1000						
лежа	12,59 ± 3,6	16,2 ± 3,7	28,67	13,37 ± 4,1	16,69 ± 3,4	24,83
стоя	11,18 ± 3,4	24,64 ± 3,7*#	120,4	12,03 ± 3,8	16,51 ± 3,9	37,24

Примечание: \* - достоверность различий с показателями до лечения- p < 0,05; # -достоверность различий между группами - p < 0,05

тивности обоих отделов вегетативной нервной системы с учетом исходного вегетативного тонуса проводилась проба на вегетативную реактивность по Баевскому Р. М. [4].

Запись ЭКГ производилась одновременно в 12 стандартных отведениях в течение 30 сек. Длительность комплекса QRS не превышала 95 мс. Измерения параметров кардиоцикла производили на средней для каждой записи частоте сердечных сокращений на скорости 25 мм/сек вручную методом расстановки меток с последующим автоматическим определением значений интервалов с точностью до 8 мс в 3-х “псевдоортогональных” отведениях – aVF, I, V<sub>2</sub>. Дисперсия интервала Q-T (Q-Td) определялась как разница между максимальным и минимальным значением этого интервала в любом из 3-х отведений в мс. Корригированная дисперсия интервала Q-T (Q-Tdc) определялась, как разница между максимальным и минимальным корригированным интервалом Q-T (Q-Tc), определяемым по формуле Базетта: Q-Tdc (мс)=Q-Tmax (мс) – Q-Tmin (мс)/RR (с).

Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование с оценкой всех морфо- функциональных показателей с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010) [5].

У всех пациентов проводилось изучение метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, глюкозото-

лерантный тест) и липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс атерогенности (ИА), триглицериды (ТГ)). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА > 2,77.

Антиоксидантную систему (АОС) оценивали путём определения активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутазы) в плазме крови и эритроцитах обследуемых. Активность каталазы (КТ) в эритроцитах определяли методом М. А. Королюк (1988) с соавт., активность супероксиддисмутазы (СОД) – методом В. А. Костюк с соавт. (1990). Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). ДК определяли модифицированным методом по Z. Placer et al. (1976), МДА – с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И. Д. Стальной (1977).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при p < 0, 05.

Таблица 3

**Влияние терапии на клиническое состояние пациентов и кардиогемодинамические параметры сердца**

Показатель	основная группа – базисная терапия + милдронат (n=30)			контрольная группа – базисная терапия (n=30)		
	исходно	через 16 недель	Δ, %	исходно	через 16 недель	Δ, %
ФК. балл	2,41 ± 0,1	2,06 ± 0,1*	-14,52	2,39 ± 0,03	2,31 ± 0,04	-3,35
Дистанция 6-мин ходьбы, м	332,94 ± 26,8	441,18 ± 24,8*	32,51	337,22 ± 11,2	374,38 ± 11,7*	11,02
КДР ЛЖ, мм	51,58 ± 2,7	51,57 ± 2,9	-0,02	55,33 ± 2,6	55,31 ± 4,7	-0,04
ФВ по Тейхольцу, %	57,0 ± 0,5	59,0 ± 0,6*#	3,51	55,0 ± 0,3	56,0 ± 0,2	1,82
IVRT, мс	130,56 ± 12,4	130,07 ± 11,8	-0,38	128,61 ± 14,1	127,81 ± 13,8	-0,62
САД, мм рт.ст.	123,33 ± 7,5	125,5 ± 8,9	1,76	125,31 ± 6,2	127,33 ± 7,5	1,61
ДАД, мм рт.ст.	73,5 ± 6,3	74,33 ± 6,4	1,13	74,56 ± 5,9	74,67 ± 5,7	0,15
ЧСС, уд/мин	69,53 ± 6,1	68,53 ± 5,4	-1,44	69,53 ± 5,8	69,47 ± 4,9	-0,09
Проба Вальсальвы	1,18 ± 0,008	1,21 ± 0,01*	2,54	1,19 ± 0,003	1,2 ± 0,003	0,84
Соотношение 30:15 (R-R)	1,02 ± 0,004	1,04 ± 0,006*#	1,96	1,01 ± 0,002	1,02 ± 0,006	0,99
Вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании.	12,15 ± 1,0	15,09 ± 0,8*	24,2	12,56 ± 0,1	13,18 ± 0,6	4,94
Тест Шелонга (разница САД мм рт. ст.)	18,18 ± 1,8	16,71 ± 2,0	-8,09	15,76 ± 2,1	14,81 ± 1,9	-6,03
АД при изотонической мышечной нагрузке (разница ДАД мм рт. ст.)	12,88 ± 0,8	14,5 ± 0,3*#	12,58	15,53 ± 0,8	15,5 ± 0,3	-0,19

**Примечание:** \* – достоверность различий с показателями до лечения-  $p < 0,05$ ; # -достоверность различий между группами -  $p < 0,05$

**Результаты и обсуждение**

При оценке влияния проводимой 16 – недельной терапии Милдронатом в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа с АКН на показатели кардиоваскулярных тестов отмечено, что при проведении теста Шелонга достоверных изменений показателей САД и ДАД в ходе активной ортостатической пробы не отмечалось. В то же время обращает на себя внимание восстановление реакции ДАД при изометрической нагрузке до пограничной в основной группе больных, где отмечалось достоверное повышение ДАД на 12,58% vs – 0,19% в группе контроля в ответ на сжатие динамометра, практически достигающее нормальных значений; разница между группами достоверна, что свидетельствует об улучшении проведения импульса по эфферентным волокнам на фоне лечения Милдронатом в основной группе. Отмечена положительная динамика при выполнении пробы Вальсальвы, ортопробе 30:15 в основной группе больных в конце 16 недели наблюдения, разница между группами по ЧСС – ортопробе значима (табл. 2). Набор кардиоваскулярных тестов, разработанных D. Ewing, представляет собой имитацию распространенных бытовых нагрузок, позволяющих оценить способность систем внутренней регуляции вырабатывать для организма правильные сигналы при различном характере нагрузок и переходе от одной из них к другой. Полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о том, что использование Милдроната в составе комбинированного лечения больных с ХСН и СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией способствует нормализации способностей систем внутренней регуляции

за счет повышения активности парасимпатических влияний в ответ на различные нагрузочные тесты.

В обеих группах у большего процента больных (66,7% и 63,3% в 1 и 2 группе соответственно) в начале наблюдения выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 50 мс (табл. 2), что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН [1, 2]. Также отмечено повышение индекса регуляторных систем (SI), что свидетельствует об их напряжении. В первой группе показатель SI составил 308,9 ± 5,3 у.е, во второй – 348,3 ± 5,3 у.е., что соответствует умеренной симпатикотонии у пациентов обеих групп. Введение Милдроната в течение 16 недель на фоне базисной терапии ХСН у больных СД 2 типа сопровождалось достоверным увеличением SDNN на 22,7% и уменьшением SI индекса на 19,6%. У больных 2-й группы SDNN практически не изменилось, а SI уменьшился на 29,9%, но отмеченные изменения носили недостоверный характер. В обеих группах SI так и не достиг уровня вегетативного равновесия. Различия между группами по показателю SI достоверны ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН, включенных в исследование, выявлено высокое значение индекса централизации – IC (6,22 ± 0,5 и 5,6 ± 0,7 в 1-й и 2-й группе соответственно), что свидетельствует о преобладании активности автономного контура регуляции над центральным. В первой группе в динамике лечения Милдронатом в составе комбинированной терапии ХСН отмечено достоверное снижение IC на 29,4%, в то время как во второй группе IC увеличивается на 20,9%, различие между группами достоверно (табл. 2), что свидетельствует не только

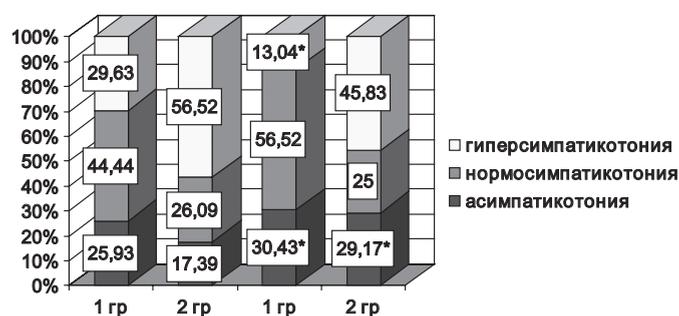


Рис. 1. Влияние терапии на вегетативную реактивность. \* – достоверность различий в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

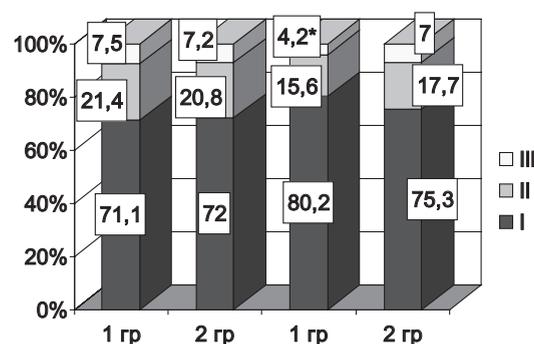


Рис. 2. Влияние терапии на стадии диастолической дисфункции. \* – достоверность различий в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

о сохраняющемся вегетативном дисбалансе в этой группе пациентов, но и об его нарастании.

В обеих группах пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН при анализе данных спектральных составляющих исходно выявлено нарушение соотношения высокочастотного компонента HF и низкочастотного – LF. В первой группе процентное содержание LF составило  $44,96\% \pm 1,9\%$ , во второй группе –  $38,9\% \pm 1,0\%$ . Показатель LF, на мощность которого оказывает влияние преимущественно тонус симпатического вегетативного отдела в конце 16 недели терапии Милдронатом в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа с АКН достоверно снизился на 10,9%, тогда как изменения показателя LF во второй группе носили недостоверный характер. К концу периода наблюдения отмечено увеличение HF компонента спектра как в 1-й, так и во второй группе больных на 21,3% vs 4,9%,  $p < 0,05$ ), что говорит о значимом усилении парасимпатических воздействий на синусовый узел у пациентов основной группы. Изменения соотношения LF/HF, характеризующего баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями у пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН в ходе лечения которых дополнительно вводился Милдронат, также свидетельствуют о достоверном увеличении доли парасимпатических влияний в 1 группе больных (табл. 2). Обращает на себя внимание, что все отмеченные положительные эффекты Милдроната отчётливо проявили себя в ходе ортостатических проб, в положении «стоя», что говорит о снижении степени выраженности эфферентной гиперсимпатикотонии у больных ХСН и СД 2 типа с АКН. Таким образом, терапия Милдронатом в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией способствовала улучшению нарушенной автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности.

Применение Милдроната в течение 16 недель в составе комбинированной терапии ХСН у больных

СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией сопровождалось значимым увеличением показателя общей мощности спектра TP, отражающего суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм на 120,4%, тогда как в контрольной группе показатель TP практически не изменился ( $\Delta, \% - 37,24\%$ ); разница между группами достоверна.

При анализе результатов пробы на вегетативную реактивность получены следующие данные: исходно в обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН преобладали пациенты с нормальной и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (рис. 1). Через 16 недель терапии в основной группе у 56,52% пациентов регистрировалась нормальная вегетативная реактивность, у 30,43% – асимпатикотоническая, а процент больных с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью достоверно снизился на 11,96%. В группе контроля к концу исследования стал преобладать гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (45,83%), доля пациентов с нормальным типом снизилась на 4,17%, а с асимпатическим увеличилась на 67,71%. Это объясняется нарастанием симпатического влияния на фоне сохраняющихся расстройств вегетативного тонуса у пациентов контрольной группы.

Корригированный интервала QTc у больных ХСН и СД 2 типа с АКН в начале лечения не превышал нормальные показатели как в основной, так и в контрольной группе ( $428,59 \pm 13,4$  с и  $426,61 \pm 13,6$  с соответственно), практически не изменившись в ходе лечения. Однако обращает на себя внимание значимое снижение дисперсности корригированного интервала QTc в процессе 16 – недельного лечения Милдронатом у больных с ХСН и СД 2 типа с АКН ( $-9,73\%$  в основной vs  $-1,28\%$  контрольной группах,  $p < 0,05$ ), что имеет принципиальное значение для категории пациентов с автономной кардиальной нейропатией, так как исследования последних лет свидетельствуют о наличии достоверной связи между состоянием вегетативной нервной регуляции, про-

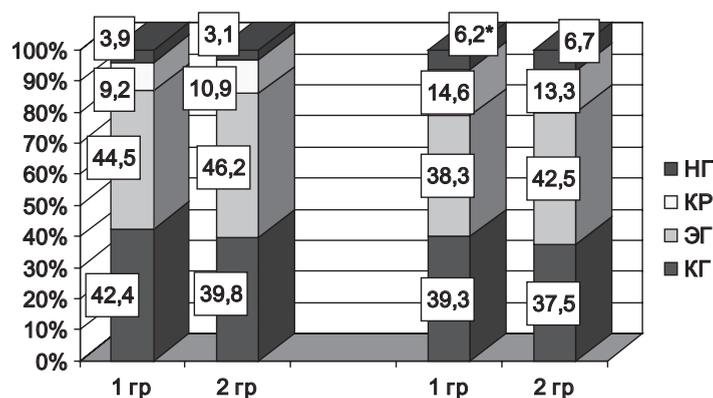


Рис. 3. Влияние терапии на типы ремоделирования ЛЖ: НГ – нормальная геометрия ЛЖ; КР – концентрическое ремоделирование ЛЖ; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; КГ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; \* – достоверность различий –  $p < 0,05$ ; # – достоверность различий на уровне тенденции –  $p < 0,1$ .

цессами реполяризации миокарда желудочков и смертностью от сердечно-сосудистых причин [25].

В течение 16 – недельного наблюдения у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое улучшение клинического статуса, более выраженное в 1-й группе больных. Установлено достоверное уменьшение ФК ХСН, более выраженное в группе больных, принимающих Милдронат ( $\Delta, \% - 14,5\%$  vs  $\Delta, \% - 3,35\%$  во второй группе). Выявлено достоверное увеличение дистанции ТШХ через 16 недель терапии – на 32,5% и 11,02% соответственно в 1-й и 2-й группе. Однако различия между группами по этим показателям были статистически незначимы.

В обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН по окончании курса терапии отмечалось достоверное возрастание ФВ ЛЖ. К концу 16-й недели наблюдения отмечено увеличение глобальной сократимости ФВ ЛЖ на 3,5% в 1-й группе и на 1,2% – во 2-й. Разница между группами статистически значима.

На момент включения в исследование почти у всех пациентов была диагностирована диастолическая дисфункция (ДД), преимущественно 1 стадии (рис. 2). В нашем исследовании отмечено достоверное положительное влияние 16 – недельной терапии Милдронатом у больных с ХСН и СД 2 типа с АКН на стадии ДД, что проявилось значимым уменьшением на 44% числа больных со 2 и 3 стадии ДД. Различия между группами достоверны.

К концу 16 – недельного исследования выявлено достоверное снижение числа больных с эксцентрическим и концентрическим типом ремоделирования ЛЖ, а также увеличение процента больных с нормальной геометрией сердца, разница между группами – на уровне тенденции ( $p < 0,1$ ) (рис. 3).

В ходе проводимого исследования отмечено положительное воздействие Милдроната на метаболические показатели, отражающие углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность, показатели,

характеризующие степень выраженности окислительного стресса.

В обеих группах больных на фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного обмена: повышение ХС ЛПВП, снижение ХС ЛПНП. Но снижение уровня ТГ крови было значимо только в группе больных, дополнительно принимавших Милдронат ( $-16,7\%$  vs  $3,3\%$  во второй группе,  $p < 0,05$ ).

Выявлено благоприятное влияние Милдроната на степень выраженности инсулинорезистентности у больных с ХСН и СД 2 типа с АКН. Отмечено достоверное снижение индекса НОМА у пациентов, получающих Милдронат в составе комбинированной терапии – на 3,53% ( $p < 0,05$ ). Отмеченный эффект Милдроната, по-видимому, опосредован антиоксидантной активностью препарата, что проявилось в нашем исследовании достоверным снижением уровня ДК ( $-19,6\%$  vs  $-8,9\%$  в контрольной группе,  $p < 0,05$ ) к концу 16 недель лечения, а также значимым повышением активности каталазы эритроцитов на 7,3%, тогда как активность этого фермента в контрольной группе снизилась на 2,5% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, обнаружено достоверное повышение активности СОД эритроцитов в группе больных, принимавших Милдронат в течение 16 недель (на 17,99% vs 5,99% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). По данным литературы, окислительный стресс и ИР у больных с СД являются взаимоотягощающими реципрокными состояниями [24].

Таким образом, добавление миокардиального цитопротектора Милдроната к базисной терапии пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН статистически значимо влияет на вегетативные проявления автономной кардиальной нейропатии, что сопровождается улучшением клинического состояния: уменьшением ФК ХСН, повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшению выраженности диастолической дисфункции и увеличению ФВ

ЛЖ. Назначение Милдроната патогенетически оправдано у пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН в связи с установленным значимым влиянием этого препарата на степень выраженности инсулинорезистентности и оксидативного стресса.

### Выводы

1. Использование Милдроната в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией сопровождается клинически выраженным улучшением способности систем внутренней регуляции (симпатической и парасимпатической) отвечать на различные нагрузки при проведении кардиоваскулярных тестов за счет увеличения доли парасимпатических влияний.

2. Применение Милдроната в составе комплексной терапии ХСН у больных СД 2 типа с АКН сопровождается достоверным увеличением показателя среднеквадратического отклонения, уменьшением индекса напряжения регуляторных систем, а также

снижением дисперсности скорректированного интервала QTc.

3. При использовании Милдроната в составе базисной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа с АКН наблюдается снижение количества пациентов с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью за счет статистически значимого увеличения числа лиц с нормотонией.

4. Применение Милдроната у пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН сопровождается увеличением глобальной сократимости миокарда и уменьшением выраженности диастолической дисфункции, что проявляется снижением степени выраженности сердечной недостаточности.

5. Милдронат в составе комплексной терапии ХСН оказывает благоприятное влияние на степень выраженности инсулинорезистентности и оксидативного стресса, снижает гипертриглицеридемию, что имеет особое значение для больных сахарным диабетом типа 2 с АКН.

### Литература

1. Абрамкин Д. В., Явелов И. С., Грацианский Н. А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2004; 9: 34–41.
2. Арборишвили Г. Н., Орлова Я. А., Мареев В. Ю. и др. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (4), прил: 361.
3. Бабунц И. В., Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма Ставрополь: Принтмастер, 2002: 112 с.
4. Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов Л. В., Чирейкин и др. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем (анализ «коротких» записей)/Под. ред. Р. М. Баевского Москва; 2001: 48 с.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010; 11 (1):3–62.
6. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е. и др. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина 2007; 7:39–42.
7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Полетаева Л. В. Возможность применения милдроната в терапии больных с диабетической периферической сенсомоторной нейропатией. Врач 2008; 4: 77–79.
8. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В., и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010; 2 (82): 45–51.
9. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Апухтин А. В. «Способ лечения нейрососудистых осложнений сахарного диабета». Патент РФ на изобретение № 24023525 от 27.10.2010.
10. Andrew J. M. Boulton, Artur I. Vinic, Oseph C. Arezzo, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28 (4):956–962.
11. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J. et al. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. Nephron 1987; 45:202–206.
12. Azad N., Emanuele N. V., Abaira C., et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). J Diabetes Complications 1999; 13:307–313.
13. Borow K. M., Jaspan J. B., Williams K. A., et al. Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. J Am Coll Cardiol 1990; 15:1508–1517.
14. Di Carli, M. F., Bianco-Battles, D., Landa, M. E. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. Circulation 1999; 100: 813–819.

С остальными источниками литературы 16–42 можно ознакомиться в издательстве.

Поступила 29/09 – 2011

© Коллектив авторов, 2011  
 E-mail: mestatsenko@rambler.ru  
 Тел.: (8442) 53–23–35

[Стаценко М. Е. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, проректор по научной работе ВолГМУ, заведующий кафедрой, Туркина С. В. – к.м.н., доцент кафедры, Шалаева С. С. – аспирант кафедры, Фабрицкая С. В. – к.м.н., ассистент кафедры].