

О. Г. ЗАУГОЛЬНИКОВА
М. В. МАЛИШЕВСКИЙ
Н. В. КУЛЯГИНА
Т. В. КЛЕВЦОВА
А. В. ЦИРЯТЬЕВА
Н. В. ЗЫБИНА
И. А. КОВАЛЕНКО
В. А. ШАРИПОВ
В. В. СТРОКАЧ

Тюменская государственная
 медицинская академия
 Тюменская больница
 Западно-Сибирского
 медицинского центра Росздрава

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИОКСИДАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В результате проведённых исследований выявлено, что включение мексикора в комплексную терапию хронической сердечной недостаточности позволяет улучшить клиническое состояние, функциональный класс и качество жизни больных ХСН, а также способствует уменьшению проявлений диастолической дисфункции левого желудочка в виде увеличения диастолического резерва и восстанавливает функцию сосудистого эндотелия в течение первого месяца терапии.

В сравнении с Европейским исследованием Euro Heart Survey отечественные исследования (ЭПОХА-ХСН) показали, что распространённость клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в российской популяции в 3-10 раз выше, чем на Западе [1]. Причём у 40 — 50 % больных в основе развития ХСН лежит нарушение диастолической функции левого желудочка [2,3].

Доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХСН, особое место занимает дисфункция эндотелия, которая с одной стороны предшествует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой — способствует их прогрессированию [4]. В настоящее время эндотелию отводят роль эндокринного органа, регулирующего тонус сосудов, состояние системы гомеостаза, процессы воспаления [5]. Дисфункция эндотелия — это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных и антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикцией, гемокоагуляцией и пролиферацией — с другой. В результате такого дисбаланса происходит ремоделирование сердечно-сосудистой системы, что приводит к прогрессированию ХСН [4,6,7].

В патогенезе ХСН дисфункция эндотелия участвует главным образом за счет ослабления гемодинамической компенсации, связанной с уменьшением вазодилатирующего влияния NO. Кроме того, гиперактивация тканевой РААС сопровож-

дается повышением распада брадикинина, что приводит к ослаблению его антипролиферативного действия и усилению процессов ремоделирования. Таким образом, во внимание могут быть приняты два аспекта развития ХСН: гемодинамический (увеличение пред- и постнагрузки на сердце, констрикция коронарных артерий и т.д.) и морфологический, заключающийся в усилении процессов ремоделирования и апоптоза [8,9]. Со временем происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия и преимущественным ответом сосудистой стенки на обычные стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация.

Важным механизмом развития эндотелиальной дисфункции является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), когда высокая концентрация пероксидов приводит к ускоренному окислению и деградации эндотелиального NO, обеспечивающего вазодилатацию, а также оказывает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствует аритмогенной активности миокарда, активизирует прокоагулянтную систему крови [10,11]. В связи с этим кажется оправданным использование в комплексной терапии ХСН антиоксидантов.

Однако результаты закончившегося в 2002 году многоцентрового многолетнего «Исследования защиты сердца» (HPS) показали, что применение витаминов-антиоксидантов не влияет на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди

медицинской общественности это вызвало эффект «разорвавшейся бомбы», что поставило под сомнение саму необходимость антиоксидантной терапии ССЗ. Критический анализ полученных результатов по применению витаминов-антиоксидантов у больных с ССЗ показал необходимость поиска новых, более эффективных антиоксидантных препаратов, возможно синтетического происхождения [12].

К одному из наиболее перспективных классов синтетических антиоксидантов относятся кардиопротекторы-антиоксиданты из группы 3-оксипиридинов. Новый отечественный антиоксидант-цитопротектор этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексикор, ЭкоФармИнвест, Россия) обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая способствует защите кардио- и эндотелиоцитов от повреждающего действия недоокисленных продуктов обмена, в первую очередь – от свободных радикалов [10]. С этих позиций обосновано применение мексикора у больных с ХСН в целях коррекции дисфункции эндотелия.

Мексикор способен прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путём увеличения доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также активацией митохондриальной дыхательной цепи, ведущих в итоге к быстрому ресинтезу АТФ [13]. Особая роль этим эффектам отводится при гибернации миокарда. «Спящие» кардиомиоциты представляют собой своеобразный резерв: при появлении кислорода они могут вернуться к активной работе [14]. Исходя из этого, включение мексикора в комплексную терапию ХСН будет способствовать уменьшению апоптоза клеток сердца, а также пробуждению гибернирующих кардиомиоцитов, что приведёт к повышению сократительной способности миокарда. Угнетение процессов ПОЛ влияет на жёсткость миокарда, уменьшая её, в результате чего улучшается диастолическая функция левого желудочка.

Цель исследования. Изучить эффективность цитопротектора этилметилгидроксипиридина сукцината (мексикор) в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 больных (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст 61 год) с хронической сердечной недостаточностью.

Диагноз ХСН выставлялся в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [15]. Исследование носило характер открытого неконтролируемого и проводилось на базе Тюменской больницы Западно-Сибирского медицинского центра Росздрава (главный врач Рыбалко Н.П.).

Все больные имели ишемический генез ХСН. У 12,5% больных диагностирована ИБС, стенокардия напряжения в пределах 2 ФК, у 87,5% – 3 ФК. Длительность анамнеза ИБС у 50% больных составила более 10 лет, у 37,5% ИБС диагностирована 5-10 лет назад, а у 12,5% менее 5 лет. Четвёртая часть больных имела инфаркт миокарда в анамнезе. Все больные страдали артериальной гипертензией: у 75% больных наблюдалось повышение АД III степени, у остальных АД не повышалось выше 180/110 мм рт. ст.

Хроническая сердечная недостаточность у 50% пациентов была 2А стадии по классификации

Стражеско и Василенко и у 50% больных – Б стадии. У 75% больных был определён III ФК ХСН по NYHA, остальные 25% находились в пределах II ФК. Длительность анамнеза ХСН составила менее 5 лет у 37,5% больных, у 12,5% признаки ХСН наблюдались в течение 5 – 10 лет, а у 50% больных – более 10 лет.

Все больные получали стандартную терапию ХСН (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, диуретики и антагонисты альдостерона). В дополнение к стандартной терапии был назначен цитопротектор этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор, ЭкоФармИнвест, Россия) по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день длительностью 3 месяца.

До начала лечения, через 1 месяц и 3 месяца комплексной терапии определялся функциональный класс, оценивалось клиническое состояние и качество жизни пациентов. Функциональный класс больных определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы, соответствующей субмаксимальной нагрузке (I ФК: 426-550 метров, II ФК: 301-425 метров, III ФК: 150-300 метров, IV ФК: < 150 метров). Клиническое состояние оценивалось по шкале В.Ю. Мареева (2000 год). Количество баллов 0 отражает отсутствие признаков ХСН, 20 – соответствует критически выраженной декомпенсации. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника Миннесотского университета, разработанного специально для больных с ХСН. Большая величина баллов по опроснику свидетельствует о более низком уровне качества жизни, и, наоборот, меньшая – о более высоком уровне качества жизни.

Для оценки функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином, которые характеризуют эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) соответственно. Пробы проводились по стандартной методике, описанной Celermajer и соавторами [16] с помощью аппарата SONOACE 6000C (фирма Medison, Ю. Корея), оснащенного линейным датчиком с частотой 7 МГц. Пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином проводились 3-хкратно: исходно до назначения мексикора на фоне стандартной терапии ХСН, после 1-месячного курса лечения данным препаратом и через 3 месяца от начала терапии.

Больным проводилось эхокардиографическое исследование по традиционной методике. Измерялись следующие показатели: конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), максимальный переднезадний размер левого предсердия, диастолическая толщина межжелудочковой перегородки, диастолическая толщина задней стенки левого желудочка, конечный диастолический и систолический объёмы левого желудочка.

При доплер-эхокардиографии изучался трансмитральный кровоток – диастолическое наполнение левого желудочка из апикального доступа в четырёхкамерной позиции в импульсном режиме. Оценивались следующие параметры трансмитрального кровотока: максимальная скорость раннего диастолического потока (пик Е, м/с), максимальная скорость потока предсердной систолы (пик А, м/с), отношение потоков раннего и позднего наполнения левого желудочка Е/А. Для определения диастолического резерва ЛЖ использовалась стресс-Эхо-КГ с антиортостатической нагрузочной пробой (АОНП), моделирующей гравитационно-гемодинамический стресс, основным фактором которого является пассивная нагрузка объёмом [17]. По ре-

Таблица 1

Изменение диаметра плечевой артерии по данным УЗИ

Показатель	Стандартная терапия исходно	Стандартная терапия плюс мексикор через 1 месяц	Стандартная терапия плюс мексикор через 3 месяца
Исходно диаметр артерии, мм	4,38 ± 0,7	4,06 ± 0,5	4,43 ± 0,4
После пробы с гиперемией, мм	4,6 ± 0,8	4,52 ± 0,7	4,68 ± 0,7
После приёма нитроглицерина, мм	4,64 ± 0,6	5,0 ± 0,5	4,81 ± 0,6
Дилатация, вызванная гиперемией, %	5,02 ± 0,4	11,58 ± 0,5	5,87 ± 0,4
Дилатация, вызванная нитроглицерином, %	5,94 ± 0,5	23,15 ± 0,7	8,58 ± 0,4

зультатам нагрузочной доплер-ЭхоКГ вычисляли диастолический резерв левого желудочка ($\Delta E/A$, %).

Статистический анализ материала проводили с использованием стандартных статистических программ (Statistica), включая парный (разностный метод) критерий t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведённых исследований нами выявлено, что до назначения мексикора среднее расстояние, которое больные проходили за 6 минут, составило 243,55 метра, что соответствует III ФК хронической сердечной недостаточности. Через 1 месяц комплексной терапии с мексикором это расстояние увеличилось до 318,2 м (II ФК), а через 3 месяца — до 365,5 м (II ФК).

На фоне лечения мексикором наблюдалось улучшение клинического статуса больных. Исходно среднее значение этого показателя по шкале для больных ХСН, получающих стандартную терапию без мексикора, было 4,6 балла. Через 1 месяц лечения мексикором этот показатель составил 3,35 балла, а через 3 месяца терапии — 2,0 балла.

На фоне стандартной терапии до включения в исследование пациенты оценили своё качество жизни на 62,4 балла, что соответствует III ФК сердечной недостаточности. Через 1 месяц самооценка качества жизни у пациентов возросла до 55,3 балла (этот показатель соответствует III ФК). Через 3 месяца комплексной терапии с мексикором собственное качество жизни было оценено больными на 48,6 балла, что говорит о переходе пациентов во II ФК.

При исследовании эндотелиальной функции было выявлено (табл. 1), что исходно дилатация плечевой артерии во время проведения обеих проб не превышает 10 % (прирост диаметра плечевой арте-

рии после декомпрессии 5,02%, а после приёма нитроглицерина 5,94%). Через 1 месяц от начала лечения мексикором отмечено увеличение вазодилатации, вызванной реактивной гиперемией и приёмом нитроглицерина (с 5,02% до 11,58% и с 5,94% до 23,15% соответственно). К концу третьего месяца терапии выявлено, что диаметр плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией увеличился всего на 5,87%, а после приёма нитроглицерина — на 8,58%.

Морфометрические характеристики левого желудочка (табл. 2) на фоне 1 и 3 месяцев комплексной терапии с мексикором остались без динамики. Систолическая функция левого желудочка по данным ФВ на фоне использования мексикора в комплексной терапии за три месяца наблюдения не претерпела изменений.

Результаты доплер-ЭхоКГ представлены в таблице 3. Как видно из таблицы 3, соотношение скоростей пиков раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка исходно имело «гипертрофический» тип и свидетельствовало о наличии диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ХСН. На фоне терапии мексикором отношение E/A через 1 и 3 месяца не изменилось.

Для более детальной оценки влияния мексикора на диастолическую функцию левого желудочка была использована методика стресс-ЭхоКГ с АОНП с определением диастолического резерва левого желудочка. По нашим данным диастолический резерв левого желудочка на фоне приёма мексикора через 3 месяца терапии достоверно увеличился с + 7,75% до — 2,25% (табл. 3).

Обсуждение

Важными задачами в лечении ХСН являются улучшение клинического состояния и качества

Таблица 2

Показатели Эхо-КГ

Показатель	Стандартная терапия исходно	Стандартная терапия плюс мексикор через 1 месяц	Стандартная терапия плюс мексикор через 3 месяца
Аорта	34,67 ± 1,8	33,67 ± 2,8	34,67 ± 1,6
ЛП	38,5 ± 2,2	40 ± 3,2	39,5 ± 3,5
ПЖ	28,83 ± 1,7	27 ± 1,5	28,67 ± 5,6
ЛЖ СР	51,17 ± 2,4	49,83 ± 2,7	50,5 ± 3,4
ЛЖ ДР	34 ± 4,0	32,67 ± 4,4	34 ± 3,3
МЖП	15,17 ± 0,8	15,33 ± 1,1	15,5 ± 0,8
ЗС ЛЖ	11,83 ± 0,8	12,17 ± 0,5	12,5 ± 0,4
ФВ, %	61 ± 9,1	63,5 ± 8,8	59,33 ± 5,7

Показатель	Стандартная терапия исходно	Стандартная терапия плюс мексикор через 1 месяц	Стандартная терапия плюс мексикор через 3 месяца
Пик E, м/с	44,35 ± 7,12	45,97 ± 11,36	51,4 ± 6,08
Пик A, м/с	54,85 ± 14,96	58,91 ± 9,14	62,55 ± 9,23
E/A	0,89 ± 0,27	0,78 ± 0,18	0,80 ± 0,22
Пик E нагр., м/с	44,36 ± 8,03	49,99 ± 5,2	48,27 ± 6,72
Пик A нагр., м/с	59,19 ± 8,96	61,01 ± 12,33	58,88 ± 4,8
E/A нагр.	0,77 ± 0,15	0,89 ± 0,27	0,83 ± 0,16
ΔE/A, %	+7,75 ± 1,59	+3,2 ± 0,5	-2,25 ± 1,52

жизни больных. Интегральным показателем клинической эффективности лечения у больных с хронической сердечной недостаточностью является уменьшение функционального класса (NYHA), который определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы. За 1 месяц комплексной терапии с мексикором больные улучшили свой результат по сравнению с исходным уровнем на 30,7%, а через 3 месяца на 49,9%. Это означает, что уже через месяц терапии больные перешли из ФК III в ФК II.

Клиническое состояние больных по шкале В.Ю. Мареева через 1 месяц после добавления к стандартной терапии мексикора улучшилось на 27,2%, а через 3 месяца терапии — на 56,5%. Оценка качества своей жизни пациентами через 1 и 3 месяца терапии возросла на 11,4% и 22,1% соответственно. Анализ результатов исследования показывает, что динамика качества жизни (субъективного восприятия больным своего самочувствия) отстаёт от динамики клинического состояния по тесту 6-минутной ходьбы.

В результате проведенного нами исследования было выявлено, что исходно все пациенты имели нарушенную функцию сосудистой эндотелии, что соответствует литературным данным [4]. К концу первого месяца лечения наблюдается улучшение функции эндотелия сосудистой стенки: степень прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией увеличилась до 11,58%, а в пробе с нитроглицерином — до 23,15%. Это свидетельствует о восстановлении эндотелиальной функции. Аналогичные результаты получены при использовании мексикора у больных с артериальной гипертензией. Так, в работе Ф.Е. Хлебодарова и соавт. [18] при артериальной гипертензии выявлено улучшение функции эндотелия на фоне приёма мексикора в течение 30 суток. Однако к концу 3 месяца терапии у больных в нашем исследовании вновь появляются признаки эндотелиальной дисфункции: прирост диаметра плечевой артерии при обеих пробах не превышает 10%. Можно предположить, что это связано с избыточным накоплением эндогенного NO в крови и эндотелии сосудов, который связывается с рецепторным эндотелиальным аппаратом, блокируя его по механизму развития толерантности к экзогенным нитратам. Мы считаем выявленные нами ухудшения показателей эндотелиальной функции временным явлением, связанным с механизмом ускользания эффекта при трёхмесячном курсе. Возможно, более длительное применение мексикора (больше трёх месяцев) позволит получить объективные данные о

влиянии этого препарата на функцию эндотелия сосудистой стенки при ХСН.

Интегративным показателем глобальной систолической функции ЛЖ является ФВ. Согласно литературным данным [19] включение мексикора в комплексную терапию острого инфаркта миокарда достоверно ускоряет восстановление сократительной способности левого желудочка. Наши исследования показали, что фракция выброса в течение трёх месяцев терапии достоверно не возрастала. Здесь надо обратить внимание на тот факт, что исходно, до включения в исследование, ФВ у больных с ХСН была в пределах эхокардиографической нормы, так как в работу вошли больные с диастолической сердечной недостаточностью.

В ряде исследований было показано улучшение диастолической функции левого желудочка на фоне лечения мексикором у больных нестабильной стенокардией [19]. В нашей работе у больных с ХСН мексикор также оказывает положительное влияние на диастолическую функцию левого желудочка, что подтверждается увеличением диастолического резерва левого желудочка через 1 и 3 месяца терапии.

Выводы

1. Включение мексикора в комплексную терапию больных с ХСН благоприятно влияет на клиническое состояние, улучшает функциональный класс ХСН и качество жизни больных.
2. Мексикор в составе комплексной терапии увеличивает диастолический резерв левого желудочка у больных ХСН.
3. Через 1 месяц терапии мексикором наблюдается восстановление функции сосудистой эндотелии, а к концу 3 месяца терапии вновь появляются признаки эндотелиальной дисфункции наряду с одновременным улучшением клинического состояния и функционального класса ХСН.

Библиографический список.

1. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году. Журнал Сердечн. недост. 2004; 1 (5): 25–32.
2. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез). Рос. кардиол. журнал, 2002; 2: 58–61.
3. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина Н.Ю. Влияние длительной терапии современными лекарственными средствами на диастолическую функцию сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 2005; 2: 26–32.

4. Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к её терапевтической коррекции. Тер. архив 2005; 9: 88 – 93.
5. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии). Кардиология 2005; 2: 59-61.
6. Шляхто Е.В. Нейрогуморальные регуляторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Сердеч. недостат. 2001; 2 (1): 29 – 32.
7. Ferrier K.E. et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. Am J Cardiol 2002; 39: 1020 – 1025
8. Усманов Р.И., Нуриитина Н.Б. Дисфункция эндотелия и ремоделирование левого желудочка при сердечной недостаточности и их коррекция небивололом. Рос. кардиол. журнал 2002; 2: 19 – 23.
9. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М: Медицина; 2001.
10. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Леч. врач, 2003; 4: 70 – 74.
11. Зентов Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М: Наука/Интерпериодика; 2001. 340.
12. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: Pro et contra. Кардиология 2004; 2: 72-81.
13. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридинасукцината. Хим. Фарм. Журнал 1990; 8: 8 – 11.
14. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда. Кардиология, 2001; 5: 18 – 25.
15. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал Серд. недостат. 2003; 6 (22).
16. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
17. Малишевский М.В., Жмуров В.А., Соколов С.А. и др. Способ определения степени тяжести ХСН у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент на изобретение № 2186519.
18. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Мезенцева Н.П., Забелина И.В. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами АПФ на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией. Мед. вестник МВД, 2005; 2: 58-63.
19. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. Тер. архив 2004; 4: 60-65.

Дата поступления статьи в редакцию: 28.07.06 г.
 © Заугольников О. Г., Малишевский М.В.,
 Кулягина Н.В., Клевцова Т.В., Цирятева А.В.,
 Зыбина Н.В., Коваленко И.А., Шарипов В.А.,
 Строкач В.В.

Проверка орфографии

Графические сокращения в тексте

Усечение конечной части слова

Оставшаяся часть слова должна:

- позволять легко и безошибочно восстанавливать полное слово; напр.: *филос.*, *филол.* (не *фил.*);
- заканчиваться на согласный (исключая однобуквенные сокращения); напр.: *архит.* (не *архите.*);
- при стечении в конце двух одинаковых согласных заканчиваться на одном из них; напр.: *ил.* (не *илл.*);
- при стечении в конце нескольких разных согласных заканчиваться на последнем из них; напр.: *георг.* (не *геог.*).

При сокращении прилагательных и причастий целесообразно руководствоваться списком отбрасываемых частей слов (ГОСТ 7.12-93) и списком особых случаев сокращения слов и словосочетаний того же стандарта (ГОСТ 7.11-78).