

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Семенкова Г.Г., Кокорева Л.В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Резюме

Работа посвящена оценке сравнительной эффективности лечения больных ХСН с применением миокардиальных цитопротекторов. В исследование было включено 120 больных с клиникой ХСН II-III ФК. Пациенты были разделены на 2 группы. Период наблюдения составил 60 дней. Больные I группы получали милдронат в суточной дозе 1,0 г, II группы — предуктал МВ (триметазидин) в суточной дозе 60 мг. Цитопротекторы назначались дополнительно к базисной терапии. Группу контроля составили 20 больных, получавших только базисную терапию. Исследование проводилось на 1-й, 14-й и 60-й дни наблюдения. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике субъективных, объективных и данных дополнительных методов исследований.

При оценке результатов проводимой терапии было выявлено, что у группы пациентов, получавших милдронат, отмечалось достоверное улучшение исследуемых параметров по сравнению с группой, получающей предуктал МВ, и группой контроля.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, миокардиальные цитопротекторы, эффективность терапии.

Материал и методы

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение многих лет остаётся неизменно высокой. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ХСН, крупные исследования не смогли продемонстрировать улучшение прогноза при этом заболевании в популяции в целом. Рост числа больных ХСН диктует необходимость поиска новых лекарственных препаратов, не влияющих на доставку кислорода к миокарду и не обладающих отрицательным хронотропным и инотропным эффектом [1]. К таким препаратам можно отнести миокардиальные цитопротекторы, позволяющие оптимизировать метаболизм миокарда, переключая его с использования жирных кислот на утилизацию глюкозы. Одновременно происходит пересмотр перечня препаратов, которые могут рассматриваться в качестве цитопротекторов. Не выдержали проверки временем АТФ, рибоксин, кокарбоксилаза. Истинными цитопротекторами, терапевтическая эффективность которых доказана рядом исследований, можно считать милдронат и триметазидин [2]. Сердечная недостаточность является одной из частых причин кашля. По данным исследования IMPROVEMENT кашель при ХСН занимает 4-ю позицию по частоте встречаемости симптомов [5]. Имеются научные публикации по изучению кашля у больных бронхолегочными заболеваниями, однако в литературе отсутствуют данные по исследованию и оценке тяжести кашля у пациентов ХСН.

Цель исследования — оценка сравнительной эффективности лечения больных ХСН с использованием миокардиальных цитопротекторов.

Исследование проводилось на базе I кардиологического отделения МУЗ ГKB № 1 (скорой медицинской помощи) г. Воронежа. В исследование было включено 120 больных (40 мужчин и 80 женщин) в возрасте от 57 до 73 лет с клиническими признаками ХСН II-III ФК по классификации NYHA на фоне разных форм ИБС (72 пациента со стабильной стенокардией III-IV ФК, 28 — с перенесённым инфарктом миокарда, 20 — с постоянной формой фибрилляции предсердий). У всех пациентов ИБС протекала на фоне гипертонической болезни. У 72 больных (50 женщин и 22 мужчин) отмечался эпизодический сухой кашель, усиливающийся в ночные часы и при физической активности. Несмотря на присутствие других симптомов ХСН, кашель у этой части пациентов был основной жалобой, так как значительно ухудшал общее самочувствие, нарушая сон и ограничивая общую физическую активность. Критериями исключения являлись: больные с повышенным риском развития осложнений (с сердечной недостаточностью IV ФК, с синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой II — III степени, больные с застойной сердечной недостаточностью на фоне пороков сердца, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии), курение в анамнезе, бронхолегочные заболевания и заболевания ЛОР-органов в стадии обострения, кашель, индуцированный приёмом ингибиторов АПФ (по анамнезу).

На первом этапе (стационарное наблюдение) пациенты были ознакомлены со структурой исследо-

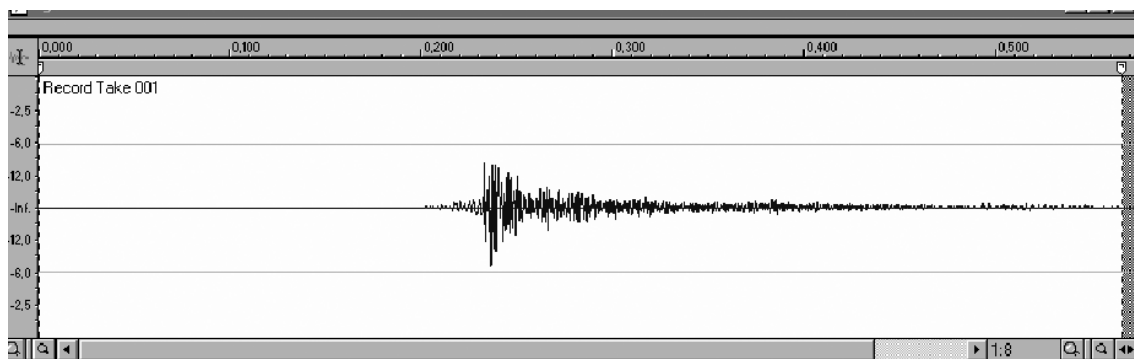


Рис. 1. Аналоговая запись звука кашля больного Л., 1-й день наблюдения.

вания, с целями, задачами, а также информированы о проведении необходимых диагностических и лечебных процедур. У всех пациентов было получено письменное согласие на проведение исследования. Второй этап включал период амбулаторного наблюдения продолжительностью до двух месяцев.

Пациенты были разделены на 2 основные группы по 50 человек в каждой и рандомизированы по полу, возрасту, тяжести заболевания. Группу контроля составили 20 больных. Всем больным назначали лечение ингибиторами АПФ, диуретиками, β -адреноблокаторами, дезагрегантами, антагонистами альдостерона, при необходимости — сердечными гликозидами. Больные группы контроля получали только базисную терапию. Больным I основной группы в комплексное лечение включали милдронат в суточной дозе 1,0 г в виде в / в инъекций, больным II группы — предуктал МВ (триметазидин) в суточной

дозе 60 мг перорально. Назначенные препараты пациенты принимали в течение 2-х недель лечения в стационаре и 4-х недель амбулаторного наблюдения (милдронат был назначен перорально в дозе по 500 мг дважды в сутки). Назначение миокардиальных цитопротекторов осуществлялось по принципу очередности: первый пациент получал милдронат, второй — предуктал МВ (триметазидин) и т.д. Обследование пациентов проводилось трижды: на 1-й, 14-й и 60-й дни наблюдения (через 18 дней после отмены цитопротекторов).

Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике клинических симптомов: проявление одышки, кашля (все больные заполняли визуальную аналоговую шкалу одышки и кашля (ВАШ)), уменьшение слабости, измерение суточного диуреза, а также по динамике объективных данных: основных показателей гемодинамики (пульса, частоты сердечных сокращений, артериального давления), динамике отечного синдрома, массы тела, ЭКГ, холтеровского мониторирования, эхокардиографии (оценивали размеры сердца, фракцию выброса (ФВ, %), ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, л/ мин), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (V_c , c^{-1}). Функциональное состояние оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС). Для объективизации кашля были применены методы — туссография (ТГ) и спектральная туссофонобарография (СТФБГ) [4]. С помощью туссографии проводили 16-часовой мониторинг кашля и оценивали общее число кашлевых толчков (ОКТ) и число максимальных кашлевых толчков (МКТ). В основу СТФБГ положен метод регистрации и анализа звука кашля, который позволяет оценить его продолжительность и распределение звуковой энергии по частотам. Вначале звуковая модель зарегистрированного сигнала кашля представляется в виде аналоговой записи, отражающей изменение амплитуды во времени. Аналоговая запись звука кашля после применения быстрого преобразования Фурье (с помощью специально разработанной программы) отра-

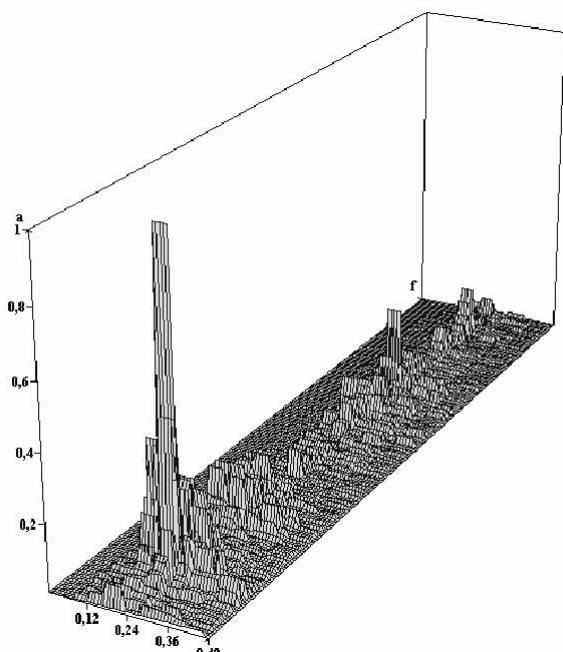


Рис. 2. СТФБГ-грамма звука кашля больного Л., 1-й день наблюдения.

Таблица 1

Динамика исследуемых параметров в группах наблюдения

Группа больных	Показатель	Дни наблюдения				
		1-й	14-й	Δ%	60-й	Δ%
I (базисная терапия+ милдронат)	ТШХ, м	228 ± 12	335 ± 18*	46	410 ± 20**	79,8
	ВАШ одышки, баллы	7 ± 1,5	3 ± 1,2*	57	2,3 ± 0,8**	67
	ШОКС, баллы	8 ± 0,7	5,5 ± 0,6*	31	3,8 ± 0,6**	52
	ФВ, %	44,6 ± 0,8	45,5 ± 0,9	2	48,8 ± 0,7**	4,9
	Vc, c ⁻¹	0,71 ± 0,2	0,84 ± 0,22*	18,3	0,86 ± 0,23**	21,1
	УО, мл	63,2 ± 17,7	68,3 ± 14,9*	8	69,7 ± 12,4**	10,2
	МО, л/ мин	4,2 ± 1,4	4,72 ± 1,21*	12,3	4,9 ± 0,92**	16,6
II (базисная терапия+ предуктал)	ТШХ, м	230 ± 10	301 ± 16,8	30,8	380 ± 19,1	65,2
	ВАШ одышки, баллы	7,2 ± 1,7	4,8 ± 1,1	33,8	3,7 ± 1,2	56,9
	ШОКС, баллы	8,2 ± 0,6	6,9 ± 0,5	15,8	5,2 ± 0,7	36,5
	ФВ, %	45,4 ± 0,9	45,8 ± 0,8	0,88	47,7 ± 0,8	5
	Vc, c ⁻¹	0,72 ± 0,15	0,77 ± 0,17	6,9	0,83 ± 0,14	15,2
	УО, мл	64,4 ± 15,5	66,3 ± 13,1	2,9	68,2 ± 11,3	5,9
	МО, л/ мин	4,3 ± 1,3	4,51 ± 1,32	4,8	4,7 ± 1,1	9,3
III (базисная терапия)	ТШХ, м	232 ± 11	300 ± 15,1	29,3	360 ± 17,7	55,1
	ВАШ одышки, баллы	7,2 ± 1,3	5,1 ± 1,1	29,1	3,7 ± 1,2	48,6
	ШОКС, баллы	8,1 ± 0,6	7,3 ± 0,3	9,8	5,5 ± 0,8	32
	ФВ, %	46,4 ± 0,8	46,6 ± 0,9	0,43	47,1 ± 0,8	1,5
	Vc, c ⁻¹	0,71 ± 0,12	0,77 ± 0,18	8,4	0,82 ± 0,21	15,4
	УО, мл	64,5 ± 15,2	65,9 ± 12,1	2,1	66,1 ± 11,5	2,5
	МО, л/ мин	4,28 ± 1,5	4,43 ± 1,16	3,5	4,55 ± 0,98	6,3

Примечания: * – p<0,05 в сравнении с показателями III группы; ** – p<0,05 в сравнении с показателями III группы после лечения.

жает на дисплее модель кашля в виде трёхмерного графика зависимости амплитуды (интенсивности) звука от времени и частоты. Данный график получил название спектральной туссофонобарограммы. Интенсивность записей звуков может быть различной, и поэтому амплитуда звука нормирована к 1, что дает возможность сравнивать отдельные звуки кашля. Повторная оценка одного и того же звука дает сходные значения.

В спектре звука кашля, как и в аналоговой записи, определяются 2 или 3 фазы: 1-я фаза соответствует быстрому открытию голосовой щели, 2-я – более продолжительная – соответствует выходу воздуха из легких, 3-я – фаза закрытия голосовой щели – регистрируется непостоянно. Анализу подвергаются как минимум 3 кашлевых процесса и вычисляются средние значения следующих параметров: T_{общ} (мс) – общая продолжительность звука кашля; T₁, T₂, T₃ (мс) – продолжительность каждой фазы в отдельности; F_{max} (Гц) – частота максимальной энергии звука кашля; F₅₀ (Гц) – срединная частота, разделяющая спектр на 2 части, каждая из которых содержит 50 % энергии звука кашля. У пациентов проводили запись нескольких каскадов звуков произвольных кашлей, которые возникали спонтанно.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью парного и непарного

критерия Стьюдента, непараметрического критерия Вилкоксона, критерия признаков и путём сравнения удельного веса признаков. Различия между исследуемыми группами считались достоверными при p<0,05.

Результаты исследования

В процессе наблюдения трое пациентов были исключены из исследования ввиду появления побочного действия в виде стойкой гипотонии (один пациент из группы, получавшей милдронат, два пациента из группы, получавшей предуктал МВ (триметазидин)). Все больные до начала терапии отмечали заметное снижение способности к выполнению видов деятельности, связанной с физической нагрузкой: самообслуживание, ходьба. У всех пациентов на фоне проводимой терапии к 14 дню существенно улучшилось самочувствие: уменьшилось чувство усталости, общей слабости, субъективно ощущалась лучшая переносимость выполняемой физической нагрузки, улучшилось настроение. У пациентов, получавших милдронат, эти изменения были более значимы, чем во второй группе и группе контроля.

При сравнительном анализе показателей шкалы одышки в группах наблюдения у пациентов I группы результаты были выше, чем во II группе и группе контроля. Сравнительный анализ выявил существ-

Таблица 2

Динамика показателей ТГ и ВАШ кашля

Группа больных	Показатель	Дни наблюдения				
		1-й	14-й	Δ%	60-й	Δ%
I						
(базисная терапия+милдронат)	ВАШ кашля, баллы	8,0 (6; 9,5)	3,0 (2,5; 4,0)*	62	2,0 (1,5; 2,8)**	75
	ОКТ	320 (280; 350)	30 (21; 38)*	90	25 (20; 28)**	92
	МКТ	18 (10; 20)	21 (17; 23)	17	19 (15; 21)	5,5
II						
(базисная терапия +предуктал)						
	ВАШ кашля, баллы	8,5 (7,2; 9,1)	5,5 (3,5; 6,0)	35,2	3,3 (3,1; 4,5)	61
	ОКТ	312 (282; 335)	53 (31; 62)	83	34 (29; 40)	89
	МКТ	20 (12; 24)	21 (12; 27)	5	20 (18; 25)	-
III						
(базисная терапия)	ВАШ кашля, баллы	9,0 (7,5; 9,5)	6,0 (5,0; 6,5)	33	3,5 (3,0; 4,2)	88
	ОКТ	318 (275; 342)	62 (43; 78)	80	38 (28; 41)	88
	МКТ	22 (15; 25)	17 (11; 19)	22	19 (15; 24)	13,6

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями III группы; ** – $p < 0,05$ в сравнении с показателями III группы после лечения.

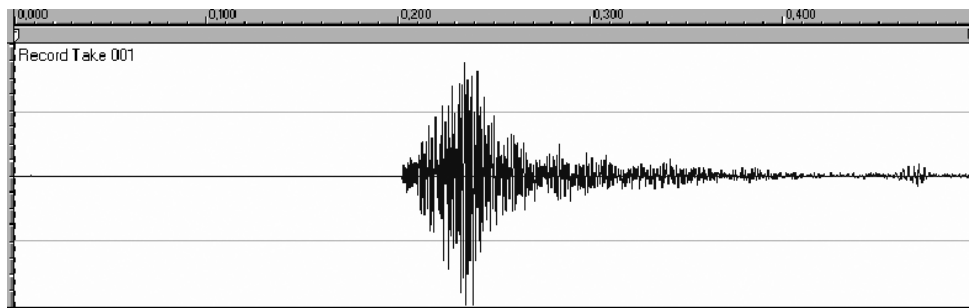


Рис. 3. Аналоговая запись звука кашля больного Л., 14-й день наблюдения.

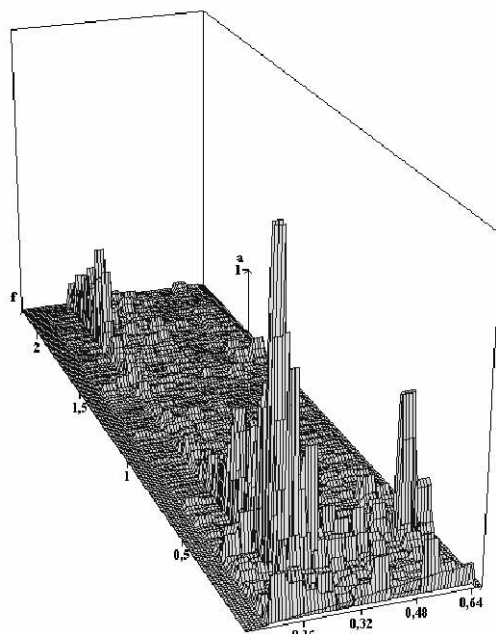


Рис. 4. СТФБГ-грамма звука кашля больного Л., 14-день наблюдения.

венное уменьшение показателей ШОКС у больных I группы, и в меньшей степени эти изменения наблюдались во II группе и группе контроля (табл. 1). При выполнении теста с 6-минутной ходьбой было выявлено достоверное возрастание объема выполненной нагрузки в I группе наблюдения. Расстояние, преодолеваемое больными за 6 минут, в I группе увеличилось с 228 ± 12 до 335 ± 18 м, во II группе – с 230 ± 10 до $301 \pm 16,8$ м, в группе контроля – с 232 ± 11 до $300 \pm 15,1$ м соответственно (табл. 1). По данным ЭхоКГ достоверных изменений исследуемых показателей в группах наблюдения выявлено не было. При оценке показателей ВАШ кашля у пациентов I группы отмечалось достоверное уменьшение числа баллов в сравнении со II группой и группой контроля. По данным ТГ у всех пациентов на фоне лечения уменьшилось ОКТ, что составило для I группы 30 (21; 38), II группы – 53 (31; 62) и для группы контроля – 62 (43; 78), (табл. 2). Число МКТ практически не изменилось.

По данным аналоговой записи СТФБГ звука кашля в 1-й день выявлял наличие 2-х фаз, отличающихся по амплитуде и продолжительности: I-я фаза

Таблица 3

Динамика временно-частотных параметров звуков кашля в группах наблюдения

Параметры	Группы	I (базисная терапия + милдронат)			II (базисная терапия + предуктал)			III (базисная терапия)		
		Дни наблюдения								
	Пол	1-й	14-й	60-й	1-й	14-й	60-й	1-й	14-й	60-й
T _{общ} , мс	м	330±55	378±58*	385±60	345± 58	370±58	380± 53	335±62	366±64	378± 63
	ж	320±48	372±54*	376± 48	328±51	358±55	372± 42	320±45	355±61	367± 60
T ₁ мс	м	50±5	51±4	52± 4	51±6	52±5	50 ± 5	51±5	53±4	51± 5
	ж	52 ±4	53±5	50± 4	49±5	50±4	51 ± 4	50±4	51±5	53 ± 3
T ₂ , мс	м	252±50	261±51	263± 52	250±45	256±47	256± 43	258±49	262±48	268± 45
	ж	240 ±52	252±45	249± 48	242±50	248 ±46	245± 42	237±45	245±41	250 ± 43
T ₃ , мс	м	-	128±30	130± 28	-	118±21	125± 23	–	120±28	122± 31
	ж	-	121±28	125± 23	-	115±20	118± 25	–	120±30	124± 28
F _{max} , Гц	м	280±43	260±49	261± 50	275±52	261±43	262± 48	270±62	263±61	251± 62
	ж	420±56	410± 49	415± 53	431±52	406±49	396 48	390±49	410±53	380 ± 47
F ₉₀ , Гц	м	1090±80	1300±95	1320±90	1120±98	1303±102	1310± 98	1250±83	1320±80	1335± 82
	ж	1320±88	1450±82	1455 83	1350±87	1400±82	1410± 90	1370±81	1420±88	1490 ±72

– быстрого открытия голосовой щели, II-я – выхода воздуха из легких. У всех групп пациентов исходно наблюдалась низкая амплитуда кашлей. Точка максимальной амплитуды регистрировалась в начале I-й фазы, а амплитуда II-й фазы была минимальна (рис. 1,2). При анализе СТФБГ-грамм каждая фаза имеет свой пик с соответствующей частотой – F_{max}. F_{max} чаще регистрировалась в начале фазы-I и составила не более 470 Гц для всех 3-х групп. Фаза-II монотонная, представлена множеством осцилляций с минимальной амплитудой во всех областях спектра. Это характеризует сухой кашель у больных ХСН. Основная энергия звука кашля F_{90%} расположена в диапазоне до 1400 Гц.

На фоне проводимой терапии и улучшения состояния, при повторном исследовании аналоговой записи на 14-й день, обращало внимание значительное возрастание амплитуды звуков кашля (рис. 2) и регистрировалась III-я фаза – фаза закрытия голосовой щели. Отмечалось некоторое увеличение продолжительности кашля (рис. 3,4) от 380 мс до 430 мс, что может быть обусловлено уменьшением рестриктивных нарушений. На СТФБГ-граммах также определялась III-я фаза, где регистрировался низкочастотный пик в диапазоне до 520 Гц. Увеличение амплитуды кашля и появление III-й фазы может быть обусловлено уменьшением общей мышечной слабости и, как следствие, более активным участием дыхательных мышц в механике кашля. Для сравнительного анализа звуков кашля у больных ХСН были использованы значения ранее разработанной звуковой модели произвольного кашля здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту. Были обнаружены также различия частотных параметров кашля по половой принадлежности, что можно объяснить участием голосового компонента в происхождении звуков кашля и преобладанием более высоких частот в спектре у женщин (табл. 3) [3].

При оценке курсового приёма цитопротекторов на клиническое течение ХСН из оставшихся 117 пациентов добровольно выбыли из исследования 7 человек, сославшись на нежелание повторно посещать клинику для обследования в конце курса лечения. Таким образом, I группу составило 47 пациентов, II – 45, III – 18 (контрольная). Развитие побочных эффектов за последующий период наблюдения не отмечалось. Благоприятное влияние цитопротекторов проявлялось достоверным увеличением переносимости физических нагрузок, что отразилось на показателях ТШХ. Но пациенты, получавшие милдронат, демонстрировали сохранение более высокой толерантности к физической нагрузке, чем в других группах. Динамика показателей насосной и сократительной функций сердца отмечалась в обеих основных группах в виде отчетливой тенденции к возрастанию УО, МО, ФВ, но у пациентов первой группы эти изменения были достоверно выше (табл. 1). По данным ТГ, во всех группах наблюдения уменьшилось ОКТ. По результатам СТФБГ стабильно регистрировалась третья фаза. Существенных изменений показателей F_{max} и F₉₀ не выявлено.

Таким образом, при сравнительной оценке результатов проводимой терапии было выявлено, что у группы пациентов, получавших милдронат, отмечалось достоверное улучшение исследуемых параметров в сравнении с группой, получавшей предуктал МВ (триметазидин) и группой контроля, получавших только базисную терапию.

Проведенное наблюдение подтвердило эффективность милдроната как цитопротектора, применяемого для комплексного лечения ХСН. Милдронат хорошо сочетается с антиангинальными и антигипертензивными препаратами – основными препаратами для лечения ХСН. Использование милдроната в инъекционной форме позволяет увидеть результат

терапии за более короткий срок, что очень важно для лечебных учреждений, работающих в режиме неотложной помощи.

Использование методов исследования кашля —

ТГ и СТФБГ— позволило выявить патофизиологические механизмы кашля и объективизировать кашель в процессе лечения у больных ХСН в динамике.

Литература

1. Карпов Р.С. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении ХСН у больных ИБС// Кардиология. — 2000. — № 6. — с.69-74.
2. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клиническая медицина. — 1999. — Т.77, №3. — С.41-43.
3. Семенкова Г.Г. Клинико-диагностическое значение исследования кашля и бронхиальной обструкции с помощью туссографии и спектральной туссофонобарографии: автореф. дис. ... док. мед. наук. — Воронеж, 2004. — 26 с.
4. Семенкова Г.Г. и др. Спектральная туссофонобарография — метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой// Пульмонология. — 2003. — №6. — С. 32 — 36.
5. Харрисон Р. Внутренние болезни. М., 2005. Т. IV. — 418 с.

Abstract

The study is focused on comparative effectiveness of myocardial cytoprotectors in chronic heart failure (CHF) treatment. In total, 120 patients with Functional Class (FC) II-III CHF were divided into two groups. For 60 days, Group I received mildronate, 1.0 g/d, Group II — preductal MV (trimetazidine), 60 mg/d, in addition to standard treatment. Control group received standard treatment only (n=20). Clinical examination was performed at Days 1, 14, and 60. Therapy effectiveness was assessed by subjective, objective, laboratory and instrumental data dynamics. In mildronate group, the parameters assessed had improved significantly, comparing to control and preductal MV groups.

Keywords: Chronic heart failure, myocardial cytoprotectors, therapy effectiveness.

Поступила 20/08-2006