

ТЕРАПИЯ

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА “МЕКСИДОЛ” НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л.Н.Баженова, Н.Н.Володина, Н.П.Фролова

Кардиологическое отделение, отделение лучевой диагностики Муниципального лечебно-профилактического учреждения Городская клиническая больница № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца, Новокузнецк

Результаты клинического исследования свидетельствуют о положительном влиянии препарата “Мексидол” в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Применение данного препарата на фоне стандартного лечения способствует улучшению состояния больных с данной патологией, увеличению их толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, внутрисердечная гемодинамика, мексидол*

Статистика свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В декабре 2002 г. завершилось первое Российское эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН, по данным которого распространенность ХСН в России составляет в среднем 5.6%. Установлено, что за последние 10 лет изменился возрастной состав пациентов, ХСН чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста, наибольшую долю составляют больные 60-70 лет независимо от пола. Происходит перераспределение причин возникновения ХСН: сокращается число случаев, когда причиной развития ХСН становится приобретенный порок сердца. Доказано, что ИБС (в сочетании с гипертонией или без нее) является самой частой причиной ХСН (до 60% всех случаев) [2].

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН от сентября 2001 г. сердечная недостаточность определена как “патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамическими потребностями организма и возможностями сердца”.

Достижением последних лет в области лечения сердечной недостаточности было создание

нейрогормональной теории патогенеза заболевания и развитие этой концепции до миокардиальной модели патогенеза декомпенсации сердечной деятельности. Согласно этой теории, сразу после первого проявления любого сердечного заболевания (для ХСН наиболее важной является ИБС, прежде всего постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертония, пороки сердца и дилатационная кардиомиопатия) происходит активация нейрогормональных систем. На раннем этапе активация нейрогормонов (как в плазме, так и локально в тканях) носит компенсаторный и адаптационный характер. К сожалению, этот процесс не саморегулирующийся. Чрезмерная активация нейрогормонов становится длительной и начинает играть негативную роль, характеризующуюся пролиферацией клеток, ремоделированием органов-мишеней и прогрессированием декомпенсации. В настоящее время практически любое сердечно-сосудистое заболевание следует рассматривать в рамках сердечно-сосудистого континуума — патологического процесса, при котором отдельные нозологические формы или синдромы через определенные механизмы становятся первичными факторами риска развития сердечной недостаточности. Одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума является эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция

участвует в атерогенезе, ишемии миокарда, возникновении коронарного тромбоза, что позволяет рассматривать ХСН не только как сложный симптомокомплекс, осложняющий течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму.

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток стенок сосудов [6].

При разных заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, а образование сосудосуживающих сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Это состояние определяется как эндотелиальная дисфункция, которая является основным патогенетическим фактором в формировании и развитии ХСН. По этой причине возникает необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции при ХСН. Ключевая роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу [4], поэтому представляется перспективной при лечении больных с ХСН антиоксидантная коррекция окислительного стресса.

Одним из наиболее эффективных синтетических антиоксидантов является препарат "Мексидол" (оксипиридина сукцинат). Данное медикаментозное средство содержит сукцинат, и поэтому проявляет выраженные антигипоксикантные и противоишемические свойства [5]. Мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие. Препарат активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов, оказывает модулирующее действие на некоторые мембраносвязанные ферменты (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ионные кана-

лы, обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран, блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбосана и лейкотриенов, оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий при гипоксии, улучшает синаптическую передачу, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов. Клинические испытания подтвердили эффективность мексидола при расстройствах ишемического генеза: острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях, а также других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [3].

Цель работы заключалась в изучении влияния антигипоксанта мексидола на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСН.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 40 больных с ХСН, находившиеся на лечении в кардиологическом отделении. При поступлении они были рандомизированы на две группы — основную и контрольную (по 20 пациентов), сопоставимые по основным клинико-anamnestическим показателям (табл. 1).

Все больные получали стандартную терапию, которая включала β -адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Препараты базовой терапии были аналогичны: конкор (бисопролол), аккупро (квинаприл), фуросемид, аспирин (кардиомагнил), несколько отличались дозы препаратов. Из исследования исключались больные с нарушениями ритма, с тяжелой степенью ХСН, сахарным диабетом, неконтролируемой артериальной гипертензией. Пациентам основной группы

Таблица 1. Клинико-anamnestические показатели обследованных больных с ХСН

| Показатель | | Основная группа | Контрольная группа | Всего |
|-----------------------|------------------------------|-----------------|--------------------|----------|
| Общее количество | | 20 | 20 | 40 |
| Мужчины | | 17 | 16 | 33 |
| Женщины | | 3 | 4 | 7 |
| Средний возраст, годы | | 52.7±1.2 | 54.2±1.3 | 53.4±1.3 |
| Основной диагноз | ИБС | 9 | 8 | 17 |
| | гипертоническая болезнь | 7 | 6 | 13 |
| | дилатационная кардиомиопатия | 2 | 2 | 4 |
| | ревматическая болезнь сердца | 3 | 3 | 6 |

дополнительно назначали мексидол, который вводился в течение 10 дней по 200 мг/сут в два приема (100 мг внутривенно капельно в 100–200 мл 0.9% физиологического раствора и 100 мг внутримышечно с интервалом в 8 ч), затем в течение последующих 10 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в сутки.

До начала лечения и через месяц комплексной терапии определяли функциональный статус, оценивали клиническое состояние и качество жизни пациентов. Функциональный класс (ФК) больных определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы, соответствующей субмаксимальной нагрузке (I ФК — 426–550 м, II ФК — 301–425 м, III ФК — 150–300 м, IV ФК — <150 м). Оценивали клиническое состояние пациентов. Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника Миннесотского университета, разработанного специально для больных с ХСН. Максимальное количество баллов соответствовало более низкому уровню качества жизни, минимальное — более высокому. Доказана корреляция между определенным уровнем качества жизни и ФК ХСН (I ФК — 22.3±6.9 балла; II ФК — 43.4±2.3 балла; III ФК — 54.6±2.7 балла; IV ФК — 74.7±4.1 балла).

Всем пациентам до начала лечения проведено стандартное клиническое обследование: ЭКГ, эхокардиография, измерение артериального давления (АД), оценка эндотелиальной дисфункции, дуплексное сканирование сонных артерий. В исследование включали также больных, имевших, кроме клинических признаков ХСН, дисфункцию эндотелия.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате “Vingmed CFM-800” (датчик 3.25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях). Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка, толщину задней стенки левого желудочка и толщину межжелудочковой перегородки в диастолу. Оценку трансмитрального кровотока проводили в импульсном доплеровском режиме из верхушечной четырехкамерной позиции. Определяли максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения, максимальную скорость потока в фазу позднего наполнения, их соотношение, время изоволюмического расслабления левого желудочка. Признаками нарушения диастолической функции считали увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка более 100 мс и/или уменьшение соотношения максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения к таковой в фазу позднего наполнения менее 1. Все исследования выполнялись одним и тем же специалистом.

УЗИ сонных артерий проводили в В-режиме. С обеих сторон определяли среднее значение максимальной толщины комплекса интима—медиа (КИМ) четырех дальних стенок в области бифуркации и общей сонной артерии. Критерием атеросклеротической бляшки считали КИМ более 1.3 мм.

Состояние эндотелия определяли по известной методике [5]. Ультразвуковой тест основан на изучении реакции эндотелия на фармакологические и физиологические стимулы, которая прежде всего зависит от его способности вырабатывать NO. Для выявления эндотелийзависимой дисфункции проводят пробу с реактивной гиперемией, а эндотелийнезависимой — с помощью фармакологического агента, которым является нитроглицерин.

До начала исследования были отменены vasoактивные лекарственные препараты (за 48 ч) и диуретики (за сутки). Употребление кофе, алкоголя и курение запрещалось в течение 6 ч, предшествовавших исследованию. Исследования проводили с помощью УЗ-аппарата “Aloka SSD 870” с линейным датчиком с частотой 7 МГц. Оценивали изменения диаметра плечевой артерии и скорость кровотока. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба. Ее диаметр измеряли линейным методом как разницу между глубиной передней и задней стенок артерии непосредственно около точки приложения датчика. Изображение синхронизировали с ЭКГ. Измерение АД проводили каждые 2 мин.

Для проведения пробы с реактивной гиперемией на верхнюю треть плеча накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до давления, превышающего систолическое на 30±5 мм рт. ст. (контролировали по исчезновению пульсовой волны). Кровоток блокировали в течение 4–5 мин, затем быстро удаляли воздух из манжеты.

При пробе с нитроглицерином измеряли диаметр сосуда до, а также через 5 и 10 мин после сублингвального применения 0.01 г препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интегральным показателем клинической эффективности лечения у больных с ХСН является уменьшение ФК (NYHA), который определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы. Исходные показатели соответствовали III ФК ХСН. Через 1 мес терапии результаты улучшились, но показатели в основной группе соответствовали II ФК, а в контрольной — III ФК (табл. 2). На

Таблица 2. Динамика показателей эффективности лечения больных с ХСН

| Показатель | Данные 6-минутного теста, м | | Шкала Мареева | | Качество жизни | |
|---------------|-----------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | основная группа | контрольная группа | основная группа | контрольная группа | основная группа | контрольная группа |
| Исходно | 265.5 | 250.5 | 4.66 | 4.86 | 65.5 | 62.4 |
| После лечения | 325.2 | 285.5 | 2.06 | 3.86 | 48.5 | 60.2 |

фоне лечения мексидолом наблюдалось значительное улучшение клинического статуса больных (табл. 2): через 1 мес данный показатель у этих пациентов улучшился на 50.2%, а в контрольной группе — на 20%. Оценка качества жизни пациентами основной группы в начале исследования, как и контрольной, соответствовала III ФК сердечной недостаточности. Через 1 мес больные, получавшие мексидол, отметили улучшение (уровень II ФК), в то время как в контрольной группе изменений практически не наблюдалось (табл. 2).

Эхокардиографическое исследование свидетельствует об улучшении показателей вну-

трисердечной гемодинамики у пациентов основной группы по сравнению с таковыми в контрольной (табл. 3).

В основной группе пациентов выявлено улучшение функции эндотелия как в пробе с реактивной гиперемией, так и в пробе с нитроглицерином (эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация), причем эндотелийнезависимая вазодилатация имела лучшую динамику (табл. 4).

По данным УЗИ, в основной группе пациентов увеличился диаметр общей сонной артерии. Подобных изменений в контрольной группе не наблюдалось (табл. 5).

Таблица 3. Динамика показателей данных эхокардиографии у больных с ХСН

| Показатель | До лечения | | После лечения | |
|------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | контрольная группа | основная группа | контрольная группа | основная группа |
| КДРЛЖ, мм | 52.5±4.6 | 52.0±4.5 | 51.5±4.5 | 50.0±4.0 |
| ТЗСЛЖ, мм | 11.8±1.0 | 11.5±1.5 | 11.0±1.0 | 10.9±0.7 |
| ТМЖП, мм | 12.0±1.0 | 11.8±1.5 | 11.5±0.7 | 11.0±1.0 |
| Е/А | 0.87±0.23 | 0.90±0.25 | 0.90±0.25 | 0.98±0.20 |
| ВИВР, мс | 118±10 | 115±9 | 110±10 | 100±10 |

Примечание. КДРЛЖ — конечно-диастолическое давление в левом желудочке, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, Е/А — отношение максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения к максимальной скорости потока в фазу позднего наполнения, ВИВР — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

Таблица 4. Динамика показателей функции эндотелия у больных с ХСН

| Время исследования | Диаметр плечевой артерии, мм | | | |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | до лечения | | после лечения | |
| | контрольная группа | основная группа | контрольная группа | основная группа |
| Проба с реактивной гиперемией | | | | |
| до компрессии (исходно) | 3.8 | 3.9 | 3.9 | 4.0 |
| сразу после компрессии | 3.4 | 3.5 | 3.5 | 4.0 |
| через 90 с после декомпрессии | 4.6 | 4.7 | 4.0 | 4.7 |
| Проба с нитроглицерином | | | | |
| до приема (исходно) | 3.8 | 3.9 | 4.0 | 4.0 |
| через 5 мин после приема | 4.2 | 4.5 | 4.0 | 5.0 |
| через 10 мин после приема | 5.0 | 5.6 | 5.0 | 5.6 |

Таблица 5. Динамика показателей диаметра сонных артерий у больных ХСН

| Показатель | До лечения | | После лечения | |
|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | контрольная группа | основная группа | контрольная группа | основная группа |
| Диаметр ОСА, мм | | | | |
| диастолический | 7.8±0.7 | 7.7±0.8 | 7.8±0.7 | 8.0±0.8 |
| систолический | 8.4±0.8 | 8.1±0.7 | 8.4±0.8 | 8.2±0.8 |
| Толщина КИМ, мм | 0.8±0.1 | 0.8±0.1 | 0.8±0.1 | 0.8±0.1 |

Примечание. ОСА — общая сонная артерия.

Можно предположить, что улучшение клинического состояния больных и уменьшение ФК ХСН связано с положительным влиянием мексидола на эндотелиальную дисфункцию, фракцию выброса и диастолический резерв левого желудочка при ХСН. В настоящее время проводятся исследования в этой области. Динамика качества жизни (субъективного восприятия больным своего самочувствия) превышает таковую клинического состояния. Возможно, это связано со способностью мексидола улучшать настроение за счет антигипоксического и антиоксидантного свойства, повышать работоспособность у пациентов с ХСН.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на положительное влияние препарата "Мексидол" в комплексной терапии больных с ХСН: применение антиоксиданта в дополнение к стандартной терапии улучшает клиническое состояние пациентов данной категории, увеличивает толерантность

к физическим нагрузкам и повышает качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2004. № 5. С. 81-87.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т. // Consillium medicum. 2002. № 3. С. 112-114.
3. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов. 2005. Ч. II. Вып. 7. С. 48-63.
4. Britten M., Schuchinger V. // Herz. 1998. Vol. 23, N 2. P. 97-105.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1111-1115.
6. Dzau V., Bernstein K., Celermajer D. et al. // Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 88. Suppl. L. P. 1-20.
7. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. // Nature. 1980. Vol. 288. P. 373-376.
8. Hahn A.W., Resink T.J., Scott-Burden T. et al. // Cell Reg. 1990. Vol. 1. P. 649-659.
9. Lusher T.F., Barton M. // Clin. Cardiol. 1997. Vol. 10, Suppl. 11. P. II3-II10.
10. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 27-36.