

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кафедра общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии
последипломного образования

В последнее время особое внимание клиницисты уделяют метаболической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Нами изучено влияние комплексной терапии с включением Вазоната® на динамику показателей ремоделирования левого желудочка и функционального класса (ФК) ХСН по классификации NYHA. Показано, что включение модулятора метаболизма Вазоната® в традиционную терапию ХСН способствует клиническому улучшению и достоверному снижению ФК. Вазонат® приводил к значительному улучшению сократительной функции миокарда и повышению толерантности к физической нагрузке. Более того, показана высокая эффективность коррекции Вазонатом® синдрома окислительного стресса, проявляющаяся снижением интенсивности свободнорадикальных процессов и активизацией антиоксидантной защиты организма.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, энергетический метаболизм, модулятор метаболизма Вазонат®.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространённых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН, частота развития осложнений и смертность от неё остаются высокими как в экономически развитых, так и развивающихся странах.

В последнее время повысился интерес клиницистов к метаболической терапии больных с ХСН, в связи с чем продолжается активный поиск лекарственных средств, оказывающих влияние не только на нейрогуморальные системы организма, но и на клеточный метаболизм [6, 8].

Для ХСН характерно снижение энергетического уровня миокардиальных клеток и уменьшение образования энергии в миокарде. Активизация как центрального, так и периферического отдела симпатической части вегетативной нервной системы, обусловленная действием катехоламинов и компонентов ренин-ангиотензиновой системы, как напрямую, так и опосредованно, приводит к увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови, сопровождающемуся развитием системной и локальной резистентности к инсулину. Предполагают, что повышение активности симпатической нервной системы при ХСН приводит к развитию «метаболического порочного круга» [1, 4], при котором возникают нарушения метаболизма, а резистентность к инсулину может стать причиной утяжеления сердечной декомпенсации.

Основной причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности инфаркт миокарда (ИМ) в остром периоде. Ведущую роль в развитии ХСН после перенесённого ИМ играют структурно-функциональные изменения миокарда, приводящие к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) с нарушением его сократительной функции [2, 3].

В последние годы активно изучают морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда и формы его обратимой дисфункции [4]. Особый интерес представляют кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное

потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма.

Такой миокард характеризуют терминами «оглушённый» (stunned myocardium) и «спящий» (hibernation myocardium). Определённые перспективы относительно лечения ХСН могут быть связаны с полным восстановлением функций «оглушённого» или «спящего» миокарда не с помощью хирургической реваскуляризации или баллонной коронарной ангиопластики, а влиянием на важнейшие энергетические и метаболические процессы в кардиомиоцитах [6].

В формировании атеросклероза и прогрессировании многих хронических заболеваний, в том числе и сердечной недостаточности, играет роль также дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты с интенсификацией свободнорадикальных процессов, истощением антиоксидантной защиты [1, 2, 4, 6, 8]. Для профилактики и лечения указанных метаболических нарушений особое значение имеют щадящие способы коррекции, основанные на использовании естественных метаболитов с антиоксидантными свойствами.

Метаболические препараты защищают кардиомиоциты от ишемии, её последствий, а также от реперфузионных повреждений. Острая ишемия миокарда часто вызывает столь значительные метаболические изменения, что даже восстановление кровотока во многих случаях не позволяет сохранить функциональную активность сердца [5, 7].

Одним из препаратов метаболического действия является Вазонат®, активное вещество которого мельдония дигидрат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина – предшественника карнитина, в составе которого один из атомов водорода замещён атомом азота.

Мельдония дигидрат ингибирует гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и

его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активизирует альтернативный механизм энергоснабжения – гликолиз, протекающий без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие.

Цель исследования – изучение влияния комплексной терапии с включением Вазоната® на динамику показателей ремоделирования ЛЖ и ФК ХСН по классификации NYHA.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных с ХСН, обусловленной ИБС; 34 мужчины и 26 женщин. Средний возраст больных составил $57,2 \pm 0,9$ года. В исследование вошли больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 %, у которых выявлены клинические признаки застойной сердечной недостаточности.

Больные рандомизированы на две группы в зависимости от назначения Вазоната®. В I группу вошло 30 больных, которым в базисную терапию включён Вазонат® (Vazonat® фармацевтической компании АО «Олайнфарм», Латвия) в дозе 500 мг (2 капсулы) в сутки. Каждый больной продолжал получать стандартную терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),

(% ΔS). Для оценки нарушений диастолической функции ЛЖ по полученным доплерэхокардиограммам трансмитрального потока определяли максимальную скорость потока в период раннего наполнения ЛЖ (V_e), максимальную скорость потока в период сокращения левого предсердия (V_a) и соотношение максимальных скоростей потока в период раннего и предсердного наполнения ЛЖ (V_e/V_a).

Для оценки качества жизни больного с ХСН каждому обследуемому был выдан Миннесотский опросник. Ответы на 21 предложенный вопрос больные давали самостоятельно. В итоге может быть набрана сумма баллов от 0 (абсолютно хорошее качество жизни) до 105 (очень плохое, низкое качество жизни).

В дополнение к общей программе исследований было проведено исследование антиоксидантного статуса больных. Определяли уровень малонного диальдегида (МДА), являющегося конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ). В эритроцитах определяли содержание глутатиона (GSH), глутатионзависимых ферментов: глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (GSH-P, GSH-R), а также каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 5», предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Достоверными считали различия при $P < 0,05$. Результаты в тексте приведены в виде $M \pm m$.

Таблица 1. Результаты 6-минутного теста с ходьбой и качество жизни больных обеих групп

Показатель	Группа			
	I (n=30)		II (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	292 ± 14	446 ± 15*	297 ± 18	386 ± 16*
Изменение качества жизни, балл	48 ± 6	35 ± 5**	47 ± 5	41 ± 4

* $P < 0,001$. ** $P < 0,05$.

β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Условием для включения больного в исследование было стабильное, без нарастания симптомов сердечной недостаточности состояние, получающего терапию, которая не менялась не менее чем за 1 мес до начала исследования.

Во II группу вошло 30 больных, получавших базисную терапию ХСН. Дозу ингибитора АПФ не изменяли на протяжении всего периода наблюдения и она была одинаковой в обеих группах. Длительность лечения составила 3 мес. Исходно группы были сопоставимы по полу, возрасту, гемодинамическим показателям и тяжести заболевания.

Структурно-функциональное состояние ЛЖ изучали методом эхокардиографии по стандартной методике. Эхокардиографическое исследование проводили до назначения препарата и через 3 мес после начала лечения. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объёмы ЛЖ, которые вычисляли автоматически. Вычисление проводили минимум по трём сердечным циклам с последующим автоматическим расчётом ударного объёма ЛЖ (УО ЛЖ), фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу

Результаты и их обсуждение. При анализе динамики симптомов сердечной недостаточности на фоне проводимой терапии выявлено, что у больных обеих групп наблюдалось достоверное снижение ФК. Так, у больных I группы ФК уменьшился с $2,51 \pm 0,08$ до $1,52 \pm 0,11$ ($P < 0,001$), у больных II группы – с $2,55 \pm 0,08$ до $1,65 \pm 0,09$ ($P < 0,001$). Однако у больных I группы снижение ФК было более выраженным, чем во II (39,4 и 35,3 % соответственно).

Результаты теста 6-минутной ходьбы, свидетельствующего о переносимости физической нагрузки и определяющего степень выраженности сердечной недостаточности, а также результаты оценки качества жизни больных приведены в табл. 1.

Лечение Вазонатом® повышало толерантность к физической нагрузке (увеличивалась дистанция 6-минутной ходьбы), улучшало качество жизни (уменьшалось количество баллов по Миннесотскому опроснику). Вместе с тем качество жизни в группе плацебо достоверно не изменилось.

До лечения в обеих группах за 6 мин больные проходили в среднем меньше 300 м, после лечения Вазонатом® за это же время больные прошли на 154 м больше (на 89 м в группе плацебо).

Таблица 2. Изменения основных гемодинамических параметров у больных обеих групп

Показатель	Группа			
	I (n=30)		II (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД _с , мм рт. ст.	148,0 ± 12,1	128,0 ± 11,2	146 ± 12	129,0 ± 10,5
АД _д , мм рт. ст.	82,0 ± 6,3	77,0 ± 5,4	87,0 ± 6,2	81,0 ± 3,7
АД _{ср} , мм рт.ст.	128,0 ± 4,2	115,0 ± 4,6*	107,0 ± 3,5	99,0 ± 2,8
ФВ ЛЖ, %	36,5 ± 2,4	42,2 ± 2,4	35,3 ± 1,7	40,5 ± 1,5
УО, мл	75,0 ± 3,7	79,0 ± 4,2	76,4 ± 3,1	77,6 ± 4,3
КСО, мл	82,5 ± 6,4	78,3 ± 6,3	82,0 ± 4,5	78,7 ± 6,1
КДО, мл	165,0 ± 8,2	157,0 ± 6,2	162,0 ± 7,2	159,0 ± 5,7
V _е , м/с	0,52 ± 0,04	0,62 ± 0,05	0,51 ± 0,07	0,58 ± 0,05
V _а , м/с	0,61 ± 0,04	0,60 ± 0,05	0,65 ± 0,02	0,64 ± 0,06
V _е /V _а	0,95 ± 0,2,	1,08 ± 0,07	0,87 ± 0,23	0,84 ± 0,08
ВИР, мс	98,4 ± 3,9	84,3 ± 4,2*	101,0 ± 4,3	97,0 ± 5,7

Примечания: АД_с – систолическое АД; АД_д – диастолическое АД; АД_{ср} – среднее АД.

Показатели центральной гемодинамики и их изменение под влиянием проводимой терапии приведены в табл. 2. Первоначально у больных обеих групп наблюдалось снижение систолической и диастолической функции ЛЖ, что подтверждалось сниженной ФВ ЛЖ (менее 40 %), расширением полости ЛЖ и соответствующими значениями показателя структуры диастолического наполнения ЛЖ – V_e/V_a .

При анализе полученных данных установлено, что у больных обеих групп терапия привела к положительным однонаправленным изменениям как систолической, так и диастолической функций ЛЖ. Отмечено уменьшение средних значений КДО и КСО, что, в свою очередь, привело к достоверному улучшению систолической функции ЛЖ, подтвержденному достоверным увеличением сердечного выброса. Последнее проявилось достоверным приростом средних значений УО ЛЖ в обеих группах больных и достоверным улучшением сократительной функции ЛЖ в виде достоверного прироста средних значений ФВ ЛЖ и % ΔS. Кроме того, под влиянием проведенной терапии изменилась и диастолическая функция ЛЖ. Величина V_e/V_a уменьшилась в обеих группах в равной степени как за счёт уменьшения V_e , так и увеличения V_a . Уменьшение величины V_e/V_a в обеих группах можно рассматривать как положительный гемодинамический сдвиг. Увеличение диастолического резерва ЛЖ ($\Delta V_e/V_a$) произошло как благодаря улучшению сократимости левого предсердия (увеличение показателя V_a), что привело к увеличению его вклада в диастолическое наполнение ЛЖ, так и благодаря улучшению активной и пассивной релаксации стенок ЛЖ. Уменьшение показателя V_e в результате лечения обусловлено в первую очередь снижением левопредсердно-левожелудочкового градиента давления из-за постепенного уменьшения выраженности постинфарктной левожелудочковой недостаточности и снижения давления наполнения ЛЖ.

Обращает на себя внимание то, что у больных I группы изменения показателей центральной гемодинамики через 3 мес терапии были более выраженными, чем во II группе. Таким образом, включение Вазоната® в традиционную терапию привело

к более выраженному улучшению показателей центральной гемодинамики.

Нами проведен корреляционный анализ эффективности лечения в зависимости от приёма Вазоната® по показателям ремоделирования ЛЖ. Выявлены достоверные, но слабые корреляции. Положительная слабая корреляция с ФВ ЛЖ ($r = 0,26$), % ΔS ($r = 0,21$) и отрицательная слабая корреляция с КСР ЛЖ ($r = -0,25$) и КСО ЛЖ ($r = -0,21$) в связи с приёмом Вазоната®, т. е. на фоне терапии с включением Вазоната® наблюдалось достоверное улучшение систолической функции сердца, связанное с уменьшением систолических размеров полости ЛЖ и приростом основных инотропных индексов ЛЖ.

Таким образом, в результате трёхмесячного лечения в обеих группах больных отмечалась отчётливая положительная динамика как показателей ремоделирования ЛЖ, так и функционального состояния больных с ХСН.

Из результатов, полученных ранее, и настоящего исследования следует, что Вазонат® улучшает сократительную функцию миокарда. Поскольку прямого влияния на гемодинамику и контрактильную функцию сердца Вазонат® не оказывает, можно предположить, что его эффективность связана с изменением морфофункционального состояния ишемизированных кардиомиоцитов. Известно, что при ИБС часто определяется преходящая дисфункция миокарда, выражающаяся в нарушении сократительной функции сердца. Одной из её форм является гибернирующий миокард, который возникает в условиях его хронической ишемии. Жизнеспособность этих участков сердца установлена при проведении добутаминовой стресс-эхокардиографической пробы. Одним из методов воздействия на этот «резервный» миокард, помимо хирургической реваскуляризации, является использование препаратов метаболического действия, в частности Вазоната®. С одной стороны, Вазонат®, блокируя окисление свободных жирных кислот, оказывает протекторное действие на кардиомиоциты, уменьшая повреждение клеточной мембраны, а также образование свободных радикалов и внутриклеточный ацидоз, с другой, активизируя аэробный гликолиз, способствует поддержанию

Таблица 3. Влияние лечения на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в обеих группах

Показатель	Группа			
	I (n=30)		II (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нмоль/г Hb	6,30 ± 0,26	4,4 ± 0,2*	6,40 ± 0,21	6,20 ± 0,14
СОД, ед./г Hb	131,0 ± 3,6	192,0 ± 7,3*	138,0 ± 2,9	142,0 ± 5,2
Каталаза, ммоль/(мин • г Hb)	10,1 ± 2,7	14,0 ± 2,2*	10,6 ± 2,1	12,2 ± 2,5
GSH, мкмоль/г Hb	3,01 ± 1,40	5,50 ± 1,03*	2,38 ± 1,60	3,05 ± 1,43
GSH-P, мкмоль/(мин • г Hb)	17,8 ± 2,5	24,5 ± 3,2*	16,7 ± 1,4	17,8 ± 1,2
GSH-R, мкмоль/(мин • г Hb)	3,68 ± 0,80	4,80 ± 0,57*	2,68 ± 0,16	3,80 ± 0,47**

* P < 0,001. ** P < 0,05.

скорости синтеза АТФ на уровне, обеспечивающем нормальное сокращение миофибрилл, тем самым оптимизируя процесс использования клетками кислорода [5, 6].

В результате описанного метаболического воздействия на ишемизированный миокард наблюдается улучшение сократительной функции сердца. Подтверждением этого предположения является тот факт, что более выраженное увеличение ФВ ЛЖ у больных, принимавших Вазонат[®], произошло при незначительном уменьшении размеров полости ЛЖ и увеличении % ΔS.

Таким образом, включение Вазоната[®] в традиционную терапию больных с ХСН и ИБС приводит к достоверному улучшению у них сократительной функции миокарда и достоверному снижению ФК ХСН.

Известно, что большую роль в нарушении метаболизма миокарда играет не только внутрисердечная гемодинамика, но и активизация ПОЛ, истощение, а затем и угнетение антиоксидантной защиты (АОЗ) и, как следствие, – нарушение баланса в системе окислители/антиоксиданты с развитием окислительного стресса.

Было изучено влияние Вазоната[®] на ПОЛ и состояние антиоксидантного статуса. Результаты приведены в табл. 3.

В I группе наблюдалось достоверное снижение уровня МДА, что свидетельствует о снижении интенсивности свободнорадикальных процессов. Повышение содержания глутатиона и активности глутатионзависимых ферментов, СОД и каталазы указывает на нормализующее влияние Вазоната[®] на баланс системы окислители/антиоксиданты, активизацию АОЗ.

У больных II группы показатели ПОЛ и АОЗ изменялись не существенно.

Проведённое исследование подтвердило полную безопасность Вазоната[®], не отмечено ни одного выраженного побочного действия. Гематологические и биохимические показатели крови после применения Вазоната[®] не ухудшились. При анализе данных биохимического исследования крови до и после лечения Вазонатом[®] наблюдалась статистически достоверная тенденция к улучшению показателей (уменьшение уровня холестерина, триглицеридов). Следует отметить также нейтральное влияние на показатели выделительной функции почек и состояние печени, что также подтверждает безопасность Вазоната[®].

Выводы

1. Включение модулятора метаболизма Вазоната[®] в традиционную терапию при ХСН способствует клиническому улучшению и достоверному снижению ФК у больных с ХСН.

2. Вазонат[®] приводит к достоверному улучшению сократительной функции миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке при ХСН.

3. Показана высокая эффективность коррекции Вазонатом[®] синдрома окислительного стресса у больных с ХСН, проявляющаяся снижением интенсивности свободнорадикальных процессов и активизацией антиоксидантной защиты организма.

4. Вазонат[®] улучшает качество жизни больных с сердечной недостаточностью, хорошо переносится и не вызывает выраженных побочных эффектов.

Список литературы

- 1 Васюк Ю. А., Хаджеганова А. Б., Юшук Е. Н. и др. Гибрирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 4. – С. 180–186.
- 2 Маколкин В. И., Бузиашвили Ю. И., Осадчий К. К., Асымбекова Э. У. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функции «спящего» миокарда // Кардиология. – 2001. – т. 41, № 5. – С. 18–26.
- 3 Мартынов А. И., Васюк Ю. А., Юшук Е. Н. и др. Возможности цитопротектора триметазидина в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности // Клини. фармакология и терапия. – 2001. – т. 10, № 4. – С. 37–39.
- 4 Di Napoli P., Taccardi A. A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005. – Vol. 91, N 2. – P. 161–165.
- 5 El-Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, N 4. – P. 271–278.
- 6 Ingwall J. S., Weiss R. G. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function // Circ Res. – 2004. – Vol. 95, N 2. – P. 135–145.
- 7 Iqbal S., Baziany A., Hussain M. et al. Trimetazidine as a potential neuroprotectant in transient global ischemia in gerbils: a behavioral and histological study // Brain Res. – 2002. – Vol. 928, N 1–2. – P. 1–7.
- 8 Stanley W. C., Chandler M. P. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions // Heart Fail Rev. – 2002. – Vol. 7, N 2. – P. 115–130.