

ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛАТАЦИЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.Г. Воронков, И.А. Шкурат, Е.А. Луцак

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование

Л.Г. Воронков, И.А. Шкурат, Е.А. Луцак

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

Цель. Изучить влияния милдроната на поток-зависимую вазодилатацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследовано 30 пациентов с симптомной, гемодинамически стабильной ХСН, получающих стандартную терапию (диуретик, ингибитор АПФ, β -блокатор), а также 30 клинически здоровых лиц сопоставимого возраста. Всем обследованным выполнена манжеточная проба с УЗИ-регистрацией диаметра плечевой артерии (ПА) в исходном состоянии и в фазе реактивной гиперемии (РГ). Пациентам с ХСН указанную пробу проводили с соблюдением условий двойного слепого контроля: а) до и после инфузии 100 мл изотонического раствора NaCl (плацебо); б) до и после инфузии 1000 мг милдроната в 100 мл изотонического раствора NaCl.

Результаты. Относительный прирост диаметра ПА (% Δ D) во время РГ у пациентов с ХСН в сравнении с контролем был снижен ($p < 0,01$). После инфузии милдроната наблюдали существенное возрастание % Δ D в фазе РГ (с $8,6 \pm 0,8\%$ в исходном состоянии до $14,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$), в то время как после инфузии плацебо достоверная динамика % Δ D отсутствовала ($9,3 \pm 0,7\%$ и $10,4 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$).

Заключение. Милдронат улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с гемодинамически стабильной ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эндотелийзависимая вазодилатация, милдронат.

РФК 2008;2:38-40

Mildronate effect on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: double blind crossover study

L.G. Voronkov, I.A. Shkurat, E.A. Lutsak

National scientific centre «Cardiology Institute named after academician N.D. Strazhesko», Medical Sciences Academy of Ukraine, Kiev

Aim. To study effect of mildronate on stream-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 30 patients with CHF taking standard therapy (diuretic, ACE inhibitor, β -blocker) as well as 30 healthy volunteers have been examined. Test of reactive hyperemia (RH) of brachial artery (BA) was performed in all patients. RH test was performed in patients with CHF in double blind crossover manner before and after infusion of NaCl-isotonic solution (placebo) or mildronate 1000 mg in NaCl-isotonic solution.

Results. Increase in BA diameter (% Δ D) in patients with CHF was less than this in control group ($p < 0,01$) during RH test. After mildronate infusion increase in % Δ D during RH phase was observed (from $8,6 \pm 0,8$ to $14,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$). After placebo infusion BA diameter did not change significantly (from $9,3 \pm 0,7$ to $10,4 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$).

Conclusion. Mildronate improves endothelium-dependent vasodilation in patients with stable CHF.

Keywords: chronic heart failure, endothelium-dependent vasodilation, mildronate.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:38-40

Ключевую роль дисфункции эндотелия в формировании атеросклеротических сосудистых поражений и механизме развития тромботических осложнений можно считать установленной. В последнее время существенно возрос интерес клиницистов к патогенетической роли системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) при хронической сердечной недостаточности (ХСН). При ХСН наблюдается выраженное угнетение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), ответственной за продукцию эндотелиоцитами оксида азота, снижение концентрации которого в сосудистой стенке тесно сопряжено с ЭД [1, 2]. К факторам, непосредственно угнетающим экспрессию eNOS при ХСН, относят снижение «напряжения сдвига» вследствие уменьшения скорости системного кровотока, высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, снижение концентрации брадикинина, гиперальдостеронизм [2 – 5]. С другой стороны, даже и синтезируемый в недостаточном количестве оксид азота подвергается при ХСН интенсивной химической нейтрализации супероксидным анионом – одной из ключевых свободно-радикальных молекул. Гиперпродукция последних в различных тканях, в том числе в эндотелии, типична для развернутой циркуляторной недостаточности [6, 7].

В качестве «золотого стандарта» оценки состояния эндотелиальной функции (ЭФ) рассматривают выражен-

ность вазодилаторного ответа одного из крупных магистральных сосудов (обычно – *a. brachialis*) на введение ацетилхолина [8]. Как достаточно надежный и более доступный для практики суррогатный метод оценки ЭД в течение последних 15 лет используют манжеточный тест с реактивной гиперемией (РГ) или пробу с потокзависимой вазодилатацией [9]. У пациентов с ХСН различной этиологии (как коронарогенной, так и некоронарогенной) степень прироста диаметра плечевой артерии (ПА) в фазе РГ существенно уменьшается по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН по NYHA [10]. Более того, показано, что менее выраженный вазодилаторный ответ ПА на восстановление кровотока ассоциировался с низкой 5-летней выживаемостью [10, 11].

Фармакологическими средствами, благоприятно влияющими на нарушенную ЭФ, являются ингибиторы АПФ, антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота). В последнее время в качестве средств коррекции нарушенной ЭФ при ХСН апробируются β -блокаторы III поколения, ингибиторы ксантиноксидазы. Милдронат [3 – (2,2,2 – триметилгидразиний) пропионата дигидрат] используется в клинической практике уже около 15 лет в качестве метаболического (цитопротекторного) средства. Препарат улучшает энергетический метаболизм ишемизированного миокарда путем угнетения транспорта в митохондрии свободных жирных кислот. С этим, в част-

ности, связывают уменьшение под его влиянием коронарогенной систолической дисфункции ЛЖ [12,13]. Однако до последнего времени вне внимания клиницистов оставалось установленное ранее в эксперименте ацетилхолиноподобное действие милдроната на сосуды, т.е. стимуляция эндотелийзависимой вазодилатации [14,15].

Цель работы – изучение влияния милдроната на потокзависимую вазодилатацию у пациентов с ХСН.

Материал и методы

Обследовано 30 пациентов с гемодинамически стабильной ХСН (II-III ФК по NYHA) в возрасте от 21 до 70 (в среднем – 52,1±4,9) лет при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 45 %, которые получали стандартное лечение. Характеристика и основные гемодинамические показатели обследованных больных представлены в табл. 1.

Изменения диаметра ПА в ответ на увеличение потока крови при проведении пробы с РГ оценивали с помощью линейного датчика 7 мГц ультразвуковой системы Sono-line Omnia (Siemens) по методике D. Celermajer et al. (1994). Потокзависимую вазодилатацию рассчитывали как отношение изменения диаметра ПП в фазу РГ к диаметру артерии в исходном состоянии, выраженному в процентах (показатель %Δ Д) [15]. Всем больным с ХСН выполняли также пробу с потокнезависимой вазодилатацией (ПНЗВД), при которой показатель ΔД вычислялся как отношение изменения диаметра a. brachialis через 3 мин. после субингвального приема 0,005 мг нитроглицерина к ее диаметру в исходном состоянии.

Помимо пациентов с ХСН, пробы с ПДВ и ПНВД выполняли также у 30 клинически здоровых некурящих лиц сопоставимого возраста (53,6±6,9 лет), составивших группу контроля.

Протокол исследования

Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Каждому испытуемому было выполнено исследование по двум протоколам.

I. Протокол с плацебо. Спустя 2 ч после завтрака выполняли исходную пробу с ПЗВД (этап 1) с дальнейшим 30-минутным отдыхом (этап 2). После этого пациенту проводили внутривенную инфузию 100 мл физиологического раствора в течение 30 мин (этап 3) и через 30 мин после ее окончания выполняли повторный тест с ПЗВД (этап 4).

II. Протокол с активным веществом. Этапы 1, 2 и 4 были идентичны таковому для плацебо, а этап 3 представлен внутривенной инфузией 1000 мг милдроната в 100 мл физиологического раствора в течение 30 мин.

Интервал между выполнением I и II протоколов был фиксированным и составлял 48 ч. При этом в группе случайно выбранных пациентов из 15 человек сначала проводился плацебо-протокол, у других 15 человек вначале выполнялся протокол с активным веществом. Во всех случаях ни пациент, ни исследователь, проводивший пробу с ПЗВД, не были информированы о содержании активного вещества в инфузате.

Статистическую обработку данных проводили с по-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных ХСН, включенных в исследование (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±m)	53,9±1,9
Мужчины / женщины, n (%)	23 (76,7) / 7 (23,3)
Клиническая характеристика	
ИБС / в т.ч. в сочетании с АГ, n (%)	24 (80)/13 (23,3)
ДКМП, n (%)	6 (20)
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (56,7)
Синусовый ритм, n (%)	13 (43,3)
Класс СН по NYHA (M±m)	2,7±0,9
АД систолическое, мм рт.ст. (M±m)	120,0±2,1
АД диастолическое, мм рт.ст. (M±m)	77,7±0,9
ФВ левого желудочка, % (M±m)	33,2±1,7
КДО левого желудочка, мл (M±m)	197,7±10,8
КСО левого желудочка, мл (M±m)	132,4±9,9
Частота назначения препаратов	
Диуретики, n (%)	26 (86,7)
Ингибиторы АПФ, n (%)	29 (96,7)
Бета-блокаторы, n (%)	27 (90,0)
Дигоксин, n (%)	5 (16,7)
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; СН – сердечная недостаточность; АД – артериальное давление; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем.	

мощью электронных таблиц "Excel 2000" и пакета программ "Statistica 5.5" (Stat Soft, USA).

Результаты и обсуждение

Эндотелийнезависимый (после нитроглицериновой пробы) вазодилататорный ответ ПА существенно не различался у пациентов с ХСН и лиц группы контроля (% ΔД, соответственно, 19,5±1,3 и 20,3±1,7, p>0,05). Напротив, выраженность эндотелийзависимой вазодилатации в фазу РГ у больных с ХСН в сравнении с контрольной группой оказалась существенно ниже (табл. 2). С учетом того, что практически все (29 из 30 чел.) обследованные получали ингибиторы АПФ, представляется возможным говорить о недостаточной эффективности этих препаратов в отношении нормализации нарушенной ЭФ.

В отличие от протокола с плацебо у пациентов с ХСН после инфузии милдроната наблюдали достоверное увеличение потокзависимого вазодилататорного ответа, превысившего по абсолютным значениям исходные величины % ΔД в группе контроля. ПЗВД улучшилась в 28 из 30 случаев и практически не изменилась в 2-х случаях (рис. 1), в то время как ответ на введение физиологического раствора характеризовался разнонаправленной динамикой показателя % ΔД в сравнении с исходной пробой (рис. 2).

Полученные данные согласуются с результатами недавних исследований, в которых отмечено улучшение показателей эндотелиальной функции у больных ИБС после перорального приема милдроната в течение 5 и 12 нед [16,17].

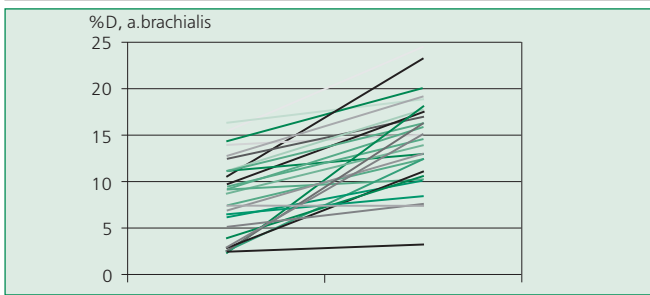


Рисунок 1. Индивидуальная динамика потокзависимой вазодилатации плечевой артерии после инфузии милдроната у больных с ХСН

Согласно рабочей гипотезе, предложенной И.Я. Калвиным [18], ацетилхолиноподобное влияние милдроната на сосуды связано с повышением концентрации в них γ -бутиробетаина вследствие угнетения энзиматического превращения последнего в карнитин. Как известно, блокада синтеза карнитина и определяет «классический» цитопротекторный эффект милдроната, состоящий в блокаде транспорта в митохондрию свободных жирных кислот. В связи с особенностями своей молекулярной структуры γ -бутиробетаин способен активировать мускариновые (являющиеся «мишенью» ацетилхолина) рецепторы, опосредующие, в том числе, и образование оксида азота.

Однако нельзя исключить и иного механизма повышения биодоступности NO на фоне применения милдроната, а именно – уменьшения интенсивности его свободно-радикальной инактивации при ХСН. Основания для подобного предположения дают результаты иссле-

Таблица 2. Поток-зависимый дилататорный ответ плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией у больных с ХСН в исходном состоянии, после инфузии плацебо и после инфузии 1000 мг милдроната (M \pm m)

Группа	% Δ D	
	Исходная проба	После инфузии
ХСН: протокол с плацебо (I)	9,3 \pm 0,7 ^a	10,4 \pm 0,8
ХСН: протокол с активным веществом (II)	8,6 \pm 0,8 ^c	14,4 \pm 0,9 ^{ad}
Контроль	11,1 \pm 0,8	-

Примечание: а – p<0,001 (различия до и после введения милдроната)
 б – p<0,01 (различия по сравнению с контролем)
 с – p<0,001 (различия по сравнению с контролем)
 д – p<0,001 (различия между I и II группами)

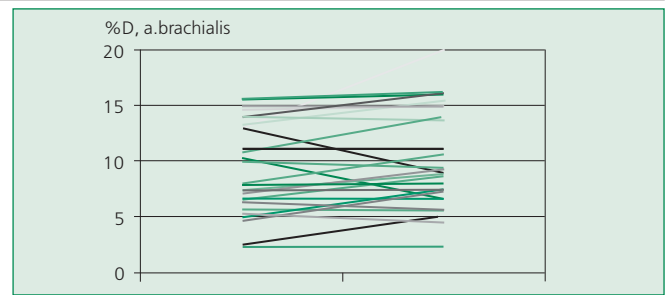


Рисунок 2. Индивидуальная динамика потокзависимой вазодилатации плечевой артерии после инфузии изотонического раствора NaCl у больных с ХСН (n=30)

дований, свидетельствующих об антиоксидантном действии милдроната [19], связанном с оптимизацией тканевого дыхания. В любом случае, увеличение содержания оксида азота в сосудистой стенке, находящее отражение в улучшении ПЗВД, способно улучшить клиническое течение ХСН. Следствием улучшения ЭФ может быть уменьшение периферической вазоконстрикции, снижение агрегационного потенциала тромбоцитов, а также предотвращение активации иммунокомпетентных клеток [3,20].

С учетом самостоятельной роли ЭД в клиническом прогрессировании ХСН [10,11], нормализация ПЗВД у таких пациентов под влиянием милдроната позволяет использовать его не только в качестве общеметаболического средства, но и как препарат, нормализующий ЭД. Не исключено и его влияние на выживаемость больных ХСН. Логичным этапом дальнейших исследований в данном направлении могло бы быть изучение влияния длительного приема милдроната на клиническое течение ХСН.

Закключение

У пациентов со стабильным течением ХСН, получающих терапию ингибитором АПФ и β -блокатором, наблюдается существенное снижение поток-зависимого вазодилататорного ответа плечевой артерии. При инфузии милдроната таким пациентам отмечается нормализация эндотелийзависимого дилататорного ответа плечевой артерии. С учетом роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН целесообразным является изучение влияния милдроната на клиническое течение ХСН.

Литература

- Remzi Onder M., Baritcuoglu B. Endothelium. Milano: One Way Publ.; 2006.
- Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Europ Heart J* 1998;19 (Suppl G): G41-G48.
- Drexler H., Hornig B. Role of peripheral circulation and endothelial cell dysfunction. In: *Heart Failure*. Ed. D.L. Mann. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 109-122.
- Yoshimuzi M., Perella M.A., Burnett I.C. et al. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993;73(1):205-9.
- Ikeeda U., Kanbe T., Nakayama I. et al. Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cells induced by interleukin-1 beta. *Europ J Pharmacol* 1995;290(2):69-73.
- Sawyer D.B., Colucci W.S. Oxidative stress in Heart Failure. In *Heart Failure*. Ed. D.L. Mann. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 181-192.
- Hornig B., Arakawa N., Kohler C. et al. Vitamin C improves endothelium function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;97:363-8.
- Katz S.D., Schwarz M., Yuen J. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993;88:55-61.
- Celemajer D.M., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бєсага Є.М. Ендотелій-залежна вазодилатация та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка. *Укр кардіол журнал* 2005;(6):86-89.
- Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiortransplantation, or death. *Europ Heart J* 2005;26(1):65-9.
- Skarda J., Klincare D., Dzerve V. Modulation of myocardial energy metabolism with milidronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. *Proc Latv Acad Sci* 2001;55:73-9.
- Тєпльков А.Т., Санкевич Т.В., Степанова Т.А., Мамчур С.Е. Миокардиальная цитопротекция ингибитором β -окисления жирных кислот милдронатом в виде монотерапии и в сочетании с β -адреноблокатором атенололом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Кардиология* 2002;(12):15-18.
- Веверис М.М., Агарє З.А., Кимєнис А.А., Калвинш И.Я. Результаты фармакологического исследования милдроната. *Экспл клин фармакотер* 1991;(19):15-22.
- Dzintare M., Baumanė L., Veirena D. et al. Involvement of nitric oxide production in the milidronate mechanism of action. *Pharmacol Rev and Comm* 2002;12;:163-70.
- Шапошник И.И., Салашенко А.О. Эффективность лечения милдронатом больных с сочетанием ишемической болезни сердца и дисциркуляторной энцефалопатии. *Медицинские перспективы* 2007;(3): 27-33.
- Шабалин А.В., Рогоин Ю.И., Любимцева С.А. и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рационал фармакотер кардиол* 2006;(3):32-36.
- Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: ПАО «Гриндекс»; 2001.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач* 2007;(4):40-4.
- Gheorghiadė M., Bonow R.O. Heart failure as a consequence of atherosclerotic coronary artery disease. In *Heart Failure*. Ed. D.L. Mann. Philadelphia: Saunders; 2004. p.351-352.