

## ВОЗМОЖНОСТИ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕКСИКОРОМ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Дудченко Г. П.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Волгоград

### Резюме

*Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–65 лет, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса в раннем постинфарктном периоде и сахарным диабетом 2 типа (СД). Больные рандомизированы на две группы по 30 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен Мексикор в дозе 0,4 г/сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. Показано, что цитопротектор Мексикор в составе комплексной терапии ХСН у больных с СД способствует снижению степени выраженности сердечной недостаточности, обладает антиангинальным эффектом и улучшает качество жизни пациентов. Включение Мексикора в комбинированную терапию ХСН на фоне СД благоприятно влияет на диастолическую функцию, сопровождается достоверным снижением числа пациентов с прогностически неблагоприятными типами ремоделирования сердца, оказывает положительное влияние на липидный и углеводный обмен, достоверно уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности и синдрома хронического воспаления, обладает значимым антиоксидантным действием. Дополнительное назначение Мексикора к базисной терапии ХСН у больных СД в течение 16–ти недель благоприятно влияет на активность аланиновой и аспаргиновой аминотрансфераз.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, Мексикор, инсулинорезистентность, перекисное окисление липидов, каталаза, супероксиддисмутаза.

По данным эпидемиологических исследований, в 2002 году в России насчитывалось 8,1 миллионов человек с четкими признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), около трети из этих пациентов страдает сахарным диабетом 2 типа (СД) [1]. Сочетание ХСН и СД является не только часто встречающимся синдромом, что опосредуется отчетливой двусторонней причинно – следственной связью между двумя рассматриваемыми заболеваниями, но и характеризуется значимым ухудшением прогноза при их сочетании. Хорошо известно, что СД значительно увеличивает риск развития сердечно – сосудистых заболеваний вообще и ХСН в частности [27]. Важными объединяющими звеньями патогенеза развития как ХСН, так и СД и его сосудистых осложнений является развитие феномена липотоксичности на уровне миокарда [28], иммунная и воспалительная активация с увеличением содержания фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов и С – реактивного белка (СРБ) [2]. Особую роль играет интенсификация свободнорадикальных процессов, нарушение активности факторов антиоксидантной защиты и развитие окислительного стресса (ОС) [2]. Активные формы кислорода (АФК) могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота (NO), усугублять дисфункцию эндотелия, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток. Кроме того, свободные радикалы (СР) повреждают кардиомиоциты и способствуют структурной модификации их

липидного бислоя с последующим ремоделированием миокарда, что приводит к ухудшению его сократительной функции. Отмечено, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от уровня образования перекисей. СР запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный инотропный эффект. В работе Даниловой О. Г. (2006) отмечено, что интенсивность и характер ОС у больных с ХСН определяются тяжестью ее течения, а окислительно модифицированные липопротеиды и белки плазмы – метаболиты свободно-радикального окисления – являются факторами эндогенной интоксикации и сопряжены с формированием патогенных механизмов дисфункции миокарда левого желудочка у больных ХСН [5]. Таким образом, изменения в сердце при ХСН и СД проявляются не только структурным, но и метаболическим ремоделированием, что требует применения дополнительных лечебных подходов и, прежде всего, использование препаратов, обладающих направленным действием на процессы свободнорадикального окисления. Исследования последних лет продемонстрировали, что многие препараты базисной терапии ХСН обладают дополнительными антиоксидантными свойствами. Установлена возможность влияния ИАПФ на выраженность ОС. Показано, что эналаприл увеличивает глутатионредуктазную и глутатионпероксидазную активность в почках, печени, мозге [20]. Квинаприл и рамиприл ингибируют ОС, реактивируя ключевые антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза,

глутатионпероксидазу и каталазу [22]. Даниловой О.Г. (2006) продемонстрировано, что периндоприл является эффективным средством коррекции ОС и лечения больных ХСН, а его антиоксидантные свойства реализуются путем реактивации тиоловой системы плазмы и эритроцитов, метгемоглобинредуктазы, а также за счет влияния на состояние структурных и функциональных белков клеточных мембран [5].

Известно, что ряд бета-адреноблокаторов оказывает антиоксидантное действие, угнетая процессы липопероксидации пропорционально выраженности липофильных свойств у конкретного препарата. Прежде всего, антиоксидантный эффект присущ карведилолу [19]. Способность карведилола не только связывать образующиеся СР, но и подавлять высвобождение перекисей липидов объясняют наличием в его молекуле карбазольной группы. Оказывать прямое антиоксидантное действие, ингибировать фермент НАДФН – оксидазу способен небиволол [25]. Более того, в сравнении с карведилолом, небиволол имеет более выраженную способность подавлять образование АФК нейтрофилами *in vitro* [19].

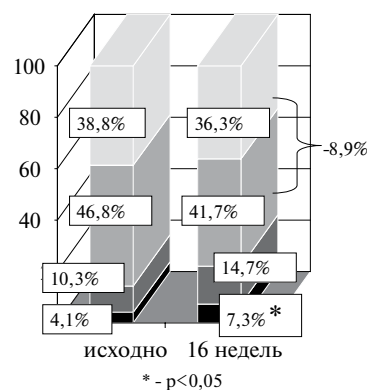
Отмечено, что спиронолактон может непосредственно влиять на генерацию СР в сосудах, в том числе супероксид-анион ( $O_2^-$ ) [15]. Кроме того, на фоне терапии спиронолактоном выявляется снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вероятно, за счет снижения активности НАДФ – оксидазы.

Хотя статины и относятся к дополнительным средствам в лечении ХСН [8], ни у кого не вызывает сомнения целесообразность использования их назначения, особенно у больных СД, не только с гиперлипидемией, но и при практически нормальном уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [24]. Кроме того, в настоящее время растет число пациентов СД с неалкогольной жировой болезнью печени, вынужденных принимать статины для снижения риска сердечно – сосудистых заболеваний [6]. Ретроспективный анализ крупномасштабных исследований продемонстрировал положительный эффект статинов при ХСН: уменьшение количества сердечно – сосудистых осложнений у больных с низкой ФВ ЛЖ (исследование CARE), снижение смертности у больных с выраженной ХСН (ELITE II), значительное замедление прогрессирования ХСН у пациентов с ХСН и инфарктом миокарда в анамнезе (4S), снижение смертности у пациентов с ХСН, развившейся после острого инфаркта миокарда (OPTIMAAL), снижением общей смертности (Val-HeFT), снижение госпитализаций по поводу ХСН (TNT). Помимо этого статины оказывают множество положительных плеiotропных эффектов. К ним относятся противовоспалительное действие (снижение активно-

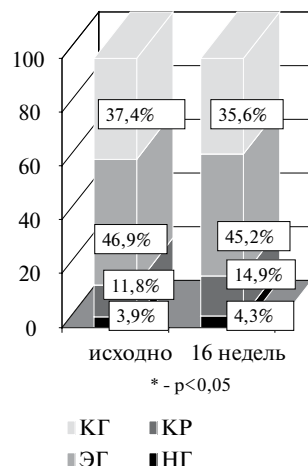
**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование**

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	30	30
Средний возраст больных, лет	62,6±3,5	62,8±4,2
Мужчины/женщины	12/18	13/17
Пациенты с ГБ/без ГБ	27/3	28/2
ФК ХСН	2,87±0,07	2,81±0,09
Средняя доза бисопролола, мг/сут	7,4±2,6	7,8±2,4
Средняя доза эналаприла, мг/сут	17,3±4,5	16,8±4,9
Средняя доза атовастатина, мг/сут	20	20
Средняя доза гликлазида, мг/сут	52,4±14,2	54,5±15,8
Средняя доза метформина, мг/сут	684,3±172,8	688,5±158,3

Базисная терапия + МЕКСИКОР



Базисная терапия



**Рис. 1.** Влияние терапии с включением Мексикора на типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, \* – достоверность различий между группами (p<0,05).

Таблица 2

**Влияние сочетанной с Мексикором терапии на клиническое состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа**

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 16 недель	Δ, %	исходно	через 16 недель	Δ, %
ФК ХСН	2,87±0,07	2,34±0,08*	-18,5	2,14±0,09	1,5±0,22*	-45
ТШХ, м	276,8±21,3	363,6±18,2*	31,7	284,5±27,4	354,8±23,6*	24,7
Кол-во приступов стенокардии в неделю	3,8±0,06	3,2±0,04*	-15,8#	3,7±0,08	3,5±0,05*	-5,4
Кол-во таб. Ni в неделю	3,7±0,05	3,0±0,03*	-18,9#	3,7±0,07	3,4±0,06*	-8,1

**Примечание:** \* - достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05); # – достоверность различий между группами (p<0,05).

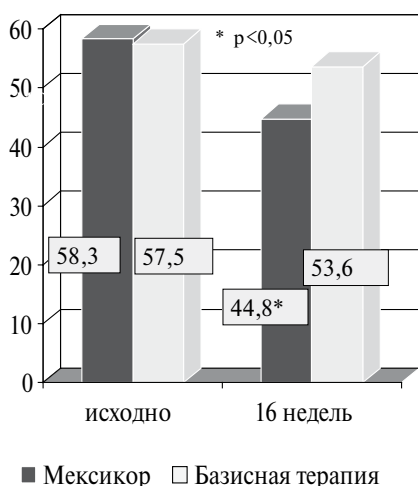
сти медиаторов воспаления, снижение выработки ФНО), улучшение функции эндотелия (усиление зависимой от эндотелия вазодилатации и синтеза NO), антиоксидантные свойства (снижение способности к окислению фосфолипидов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, МДА) [16].

Однако данные по безопасности статинов при ХСН и СД противоречивы. Обсуждаются теоретические предпосылки и экспериментальные данные, не позволяющие исключить возможность отрицательного действия статинов при ХСН. Так, в ряде исследований отмечено, что у больных ХСН, в отличие от других форм ИБС, высокий уровень общего холестерина (ОХ) ассоциируется с более благоприятным течением заболевания. По результатам ROC-анализа, проведенного Т.В. Ногвич с соавт., пороговое значение концентрации холестерина при оценке смертности больных ХСН в исследовании составило 4,9 ммоль/л [26]. В связи с этим,

в Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010) [8] со ссылкой на Ногвич Т. В. (2004) отмечено, что при уровне ОХ менее 3,2 ммоль/л от применения статинов необходимо воздержаться.

Показано, что за счет подавления синтеза мевалоновой кислоты статины могут снижать концентрацию убихинона [29], который является важным звеном цепи переноса электронов и участвует в процессе образования АТФ, обладает антиоксидантными свойствами. Снижая уровень убихинона, статины теоретически могут оказывать отрицательное действие и на сократительную функцию желудочка, и на переносимость нагрузки, а также на степень выраженности оксидативного стресса. Использование этих препаратов также может сопровождаться развитием гепатотоксичности, особенно у пациентов с жировой инфильтрацией печени [18]. Поэтому, несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении ХСН, оптимизация лечения этого заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии в связи с пониманием того, что выявление новых, сложных и многофакторных звеньев патогенеза требует столь же многопрофильного подхода к терапии. Понимание того, что нарушение метаболизма кардиомиоцитов играет важную роль в патогенезе ХСН, предопределило развитие нового направления в терапии ХСН – миокардиальной цитопротекции.

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения антигипоксанта и антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексикор, ООО “ЭкоФармИнвест”, Россия) в лечении ХСН, инфаркта миокарда, стабильной стенокардии [3, 4, 14]. Приказами Минздравсоцразвития России № 229 и 230 от 22.11.2004 г. этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в стандарт лечения больных со стенокардией напряжения и инфарктом миокарда в условиях амбулаторно – поликлинической помощи и кардиологического стационара [9, 10], а приказами № 582 от 02.08.2006 г.



**Рис. 2.** Влияние базисной терапии с включением Мексикора на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа (по данным Миннесотского опросника). \* – достоверность различий между группами (p<0,05).

и № 671 от 25.09.2006 г. – при оказании неотложной помощи на этапе скорой медицинской помощи [11, 12]. Препарат хорошо зарекомендовал себя для коррекции нарушений углеводного и липидного обмена [7], оказывая дополнительные положительные эффекты при метаболическом синдроме и ХСН [14]. Однако данных о сочетанном применении Мексикора у пациентов ХСН и СД 2 типа в составе комбинированной терапии в доступной литературе мы не встретили.

Цель нашего исследования состояла в оценке эффективности сочетанной с Мексикором терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

### Материалы и методы

Исследование носило рандомизированный, проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–65 лет, ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (4 неделя от развития инфаркта миокарда) и сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. Все больные, страдающие ХСН, получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, аторвастатином. При необходимости назначались антагонисты альдостерона, мочегонные препараты и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. После проведенной рандомизации на две группы, пациентам 1-й основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался Мексикор в дозе 0,4 г/сутки перорально. Продолжительность исследования составила 16 недель. Основная и контрольная (2-я) группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группе достоверно не различались. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного ХСН – ШОКС (модификация В. Ю. Мареева, 2000). Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование. Оценивали следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗС, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), фракцию

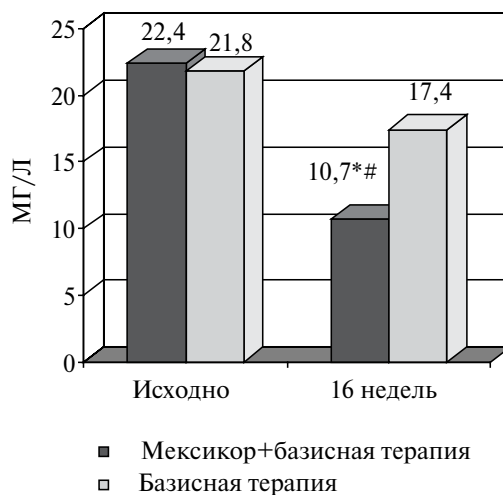


Рис. 3. Динамика уровня С – реактивного белка на фоне включения Мексикора в базисную терапию ХСН у больных с сахарным диабетом 2 типа. \* – достоверность различий в сравнении с исходными показателями ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

выброса (ФВ) ЛЖ, массу миокарда ЛЖ (ММ, г) по формуле Devereux R.V. и её индекс – отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ИММ,  $г/м^2$ ). Для характеристики систолической функции сердца оценивали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson (норма  $\geq 45\%$ ).

Диастолическую функцию определяли по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Нарушением диастолической функции считали изменения следующих показателей: IVRT  $> 100$  мс для лиц до 50 лет и  $> 105$  мс – старше 50 лет,  $E/A < 50$  лет  $< 1$  и  $E/A > 50$  лет  $< 0,5$ , DT  $< 50$  лет  $> 220$  мс и DT  $> 50$  лет  $> 280$  мс. Оценку выраженности диастолической дисфункции по стадиям проводили с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010) [8]. Кроме того, определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), по отношению к поверхности тела. Гипертрофия миокарда ЛЖ диагностировалась при значениях ИММ ЛЖ более или равных  $125 г/м^2$  для мужчин и  $110 г/м^2$  для женщин [8]. Определяли тип ремоделирования ЛЖ. Нормальной геометрия (НГ) считалась, если у больного имелся нормальный индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) и относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС), рассчитываемая по формуле  $(ТМЖП + ТЗСЛЖ) \times 100\% / КДР < 42\%$ ; эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) – ИММЛЖ выше нормы, а ОТС  $< 42\%$ ; концентрическая гипертрофия (КГ) – ИММЛЖ выше нормы, ОТС  $> 42\%$ ; концентрическое ремоделирование (КР) – нормальный ИММЛЖ (менее  $124 г/м^2$  для мужчин и менее  $109 г/м^2$  для женщин), ОТС  $> 42\%$ .

Таблица 3

**Влияние сочетанной с Мексикором базисной терапии ХСН на структурно-функциональные параметры сердца у больных с СД**

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	Через 16 недель	Δ, %	Исходно	Через 16 недель	Δ, %
ФВ, %	47,9±7,2	52,3 ±5,7	9,2	48,4± 8,4	50,1± 6,5	3,5
КДРЛЖ, мм	55,4±3,5	53,1±3,7	-4,2	54,8±4,7	53,9±3,9	-1,6
I стадия ДД	73,3%	80,9%	10,4	72,7%	75,1%	3,3
II стадия ДД	20,0%	15,3%	-23,5	21,2%	18,8%	-10,9
III стадия ДД	6,7%	3,8%*	-43,3 <sup>#</sup>	6,2%	6,1%	-1,6

**Примечание:** \* - достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05); # – достоверность различий между группами (p<0,05).

Динамику качества жизни (КЖ) изучали с помощью специфических опросников: Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ) и Сиеглский опросник качества жизни больных стенокардией.

Антиоксидантную систему (АОС) оценивали путём определения активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутазы) в плазме крови и эритроцитах обследуемых. Активность каталазы (КТ) в эритроцитах определяли методом М. А. Королюк (1988) с соавт., активность супероксиддисмутазы (СОД) – методом В. А. Костюк с соавт. (1990). ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). ДК определяли модифицированным методом Z. Placer et al. (1976), МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И. Д. Стальной (1977), М. Mihara, М. Uchiyama (1978). В качестве маркера хронического воспаления использовался уровень С- реактивного белка, определяемого иммуноферментным методом.

Изучение состояния углеводного (определялись глюкоза крови натощак, и гликозилированный гемоглобин-НbA1c, базальный уровень инсулина с расчетом НОМА индекса), липидного (общий холестерин – ОХС, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП, липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности – ХС ЛПОНП, триглицериды – ТГ, подсчет индекса атерогенности (ИА)) обменов проводилось по стандартным методикам. Всем больным проводилось исследование активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

В обеих группах через 16 недель терапии Мексикором выявлено статистически значимое улучшение клинического состояния: достигнуто

снижение ФК ХСН, повышение толерантности к физической нагрузке, также существенно реже у больных наблюдались приступы стенокардии, требовавшие приема нитропрепаратов (табл. 2). В группе пациентов, дополнительно получавших Мексикор, результаты теста 6-ти минутной ходьбы улучшились на 31,7% vs 24, 7% в контрольной группе. Дополнительный прием Мексикора ассоциировался с более выраженным антиангинальным эффектом терапии.

Отмечено достоверное снижение количества приступов стенокардии в основной группе на 15,8% vs 5,4% в контрольной. Разница между группами статистически значима. Кроме того, в основной группе больных достоверно снизилась потребность в нитроглицерине (18,9% vs 8,1% в основной и контрольной группе соответственно). Полученные нами результаты согласуются с данными Голикова А. П. с соавт. (2005), отметивших в своем исследовании при назначении Мексикора достоверное снижение числа приступов и потребность в нитроглицерине у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [3]. Антиангинальный эффект Мексикора может быть обусловлен антиоксидантным действием препарата, нивелирующим патологическое действие гиперкатехоламинемии, вызванной активацией ПОЛ [4]. Дополнительный прием Мексикора не привел к существенной динамике со стороны как систолического, так и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. Поэтому можно предположить, что отмеченное положительное влияние на клиническое состояние больных ХСН и СД опосредовано механизмом коррекции нарушений метаболизма миокарда, выявляемых при ХСН у больных СД.

Оценка показателей структурно – функционального состояния сердца показала, что в обеих сравниваемых группах по окончании 16-недельного курса терапии отмечался рост ФВ ЛЖ (табл. 3). Лучшая динамика изученных параметров наблюдалась у больных, дополнительно принимавших Мексикор. Через 16 недель ФВ ЛЖ в этой группе увеличилась на 9,2% vs 3, 5% в контрольной группе. Различие между груп-



пами недостоверно. Выявлено незначительное уменьшение полостных размеров сердца (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) в обеих группах пациентов по завершении 16-недельного исследования (табл. 3).

Дополнительный прием Мексикора в составе базисной терапии ХСН у больных СД через 16 недель наблюдения привел к уменьшению суммарного количества больных с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования – КГ и ЭГ на 8,9% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

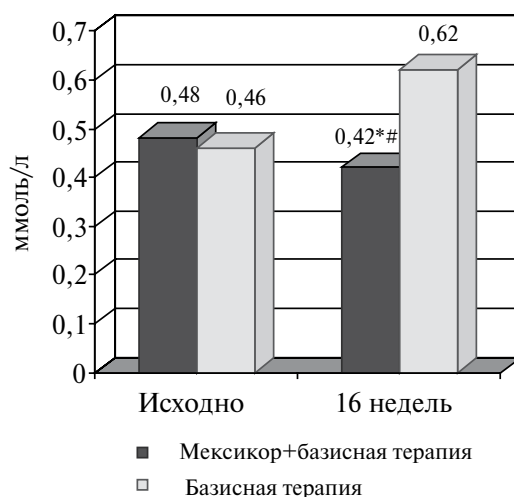
Достоверно увеличилось количество больных с НГ ЛЖ с 4,1 до 7,2% ( $p < 0,05$ ), через 16 недель терапии и наметилась тенденция к увеличению числа пациентов с КР ЛЖ ( $p < 0,1$ ) в сравнении с исходными данными. Различие по конечным результатам с группой сравнения не достигло статистической значимости.

Обращает на себя внимание высокая распространенность диастолической дисфункции (ДД) среди пациентов с ХСН и СД, которая на момент включения в исследование была диагностирована у всех обследованных пациентов. При этом выявлена высокая частота встречаемости ДД II и III стадий. На фоне дополнения базисной терапии ХСН Мексикором достоверно уменьшилось количество пациентов с наиболее неблагоприятной III стадией ДД (-43,3% vs -1,6% в 1-й и 2-й группах соответственно,  $p < 0,05$ , табл. 3). Благоприятное влияние Мексикора на ДД у пациентов с ХСН и СД 2 типа может быть обусловлено выявленным уменьшением симпатической гиперактивации у данной категории пациентов.

Оба варианта терапии сопровождались уменьшением тяжести симптомов сердечной недостаточности у больных СД, и, как следствие, улучшением качества жизни (КЖ). Однако дополнительное назначение Мексикора привело к более выраженным изменениям КЖ. На это указывает достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника на 23,2% по сравнению с показателями до лечения vs 10% в группе базисной терапии (рис. 2). Улучшение качества жизни определялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни.

Средний балл согласно Сметлскому опроснику по завершении исследования увеличился на 11,9% в основной группе, составив 82,1 балла, и практически не изменился в контрольной группе, составив 76,9 балла.

Описанные выше положительные влияния Мексикора на структурно – функциональное состояние ЛЖ, могут быть опосредованы присущим препарату антиоксидантному действию [4,7]. Действительно, в нашем исследовании на фоне 16-недельной терапии Мексикором у больных ХСН



**Рис. 4.** Влияние базисной терапии с включением Мексикора на уровень аланиновой аминотрансферазы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. \* - достоверность различий в сравнении с исходными показателями ( $p < 0,05$ ) # – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

и СД 2 типа выявлено достоверное снижение содержания изначально высоких показателей как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови – ДК и МДА. В основной группе больных отмечено уменьшение содержания ДК на 29,3%, ( $p < 0,05$ ), МДА на 33,2% ( $p < 0,05$ ), тогда как изменения этих показателей в контрольной группе соответственно составили  $\Delta - 9,8\%$  и  $\Delta - 6,0\%$  и носили недостоверный характер. Разница между группами достоверна. Кроме того, выявлено благоприятное влияние Мексикора на активность антиоксидантных ферментов. В начале исследования было обнаружено значительное снижение активности КТ и СОД, как в плазме, так и эритроцитах больных с ХСН и СД. К концу 16-й недели терапии с включением Мексикора у больных с ХСН и СД зарегистрировано достоверное повышение активности КТ плазмы в основной группе на 21,4% vs 4,9% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Активность КТ эритроцитов в основной группе увеличилась на 17,3% vs 12,3% в контрольной группе. Разница между группами не достигла статистически значимого критерия. Активность СОД эритроцитов в основной группе увеличилась на 20,6%, ( $p < 0,05$ ), а в контрольной группе практически не изменилась. Изменения активности СОД плазмы, как в основной, так и контрольной группе носили недостоверный характер. Таким образом, именно включение Мексикора в комбинированную терапию больных ХСН и СД сопровождалось клинически выраженной активизацией работы антиоксидантной системы как на уровне внутриклеточного, так и плазменного ферментативного звена системы антиоксидантной защиты.

Выявлено благоприятное влияние проводимой 16-недельной терапии Мексикором в составе комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен. К 16-й неделе исследования гликозилированный гемоглобин у пациентов, получающих Мексикор, снизился на 17,1%, ( $p < 0,1$ ) vs 7,6 в контрольной группе ( $p > 0,1$ ). Различия между группами статистически не достоверны. Положительное влияние Мексикора в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД в течение 16-и недель на липидный профиль, прежде всего, выражалось в снижении уровня ТГ и ЛПОНП. Установлено достоверное уменьшение уровня ТГ крови у пациентов основной группы на 21,3% ( $p < 0,05$ ) и ЛПОНП на 30,4% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе эти показатели снизились лишь на 13,6% и 27,1% соответственно. Разница между группами достоверна. Изменение других показателей липидного спектра (ИА, ЛПНП, ЛПВП) в конце 16 недель терапии было недостоверным в как в основной, так и в контрольной группе.

Инсулинорезистентность (ИР), определяющая развитие СД 2 типа, рассматривается в настоящее время как первичный этиологический фактор развития и прогрессирования сердечной недостаточности не только у больных СД [23]. Результаты проведенного нами 16-недельного исследования свидетельствуют о значимом снижении степени выраженности ИР в основной группе больных, применяющих Мексикор в составе комбинированной терапии ХСН. Индекс Нома в группе пациентов, получающих Мексикор, снизился на 27,4% vs 7,4% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Отмеченный эффект по снижению степени выраженности ИР можно объяснить присущими препарату свойствами антигипоксанта и антиоксиданта, так как в настоящее время ИР и ОС рассматриваются как реципрокные, взаимоотягощающие состояния [23].

Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома инсулиновой резистентности, а цитокины – предикторами сосудистых осложнений диабета [21]. Снижение уровня ИР на фоне дополнительного назначения Мексикора в составе комбинированной терапии ХСН и СД в проведенном нами исследовании сопровождалось уменьшением выраженности системного воспаления, оцениваемого по уровню С-реактивного белка крови (рис. 3). По окончании 16-недельного курса терапии в основной группе уровень СРБ достоверно снизился на 52,2% vs 20,2% – в контрольной группе. Разница между группами достоверна. Таким образом, назначение Мексикора в дополнение к базисной терапии ХСН у больных СД 2 типа благоприятно влияет на показатели липидного и углеводного

обменов, степень выраженности ИР и системного воспаления.

В нашем исследовании, как в основной, так и в контрольной группе не было выявлено нежелательных побочных явлений и клинически значимых повышений активности аминотрансфераз на фоне приема Аторвастатина. Однако в контрольной группе отмечено повышение активности аланиновой аминотрансферазы до  $0,62 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) к концу 16-й недели приема препарата. При этом в основной группе пациентов с ХСН и СД 2 типа на фоне дополнительного приема Мексикора показатели активности аланиновой аминотрансферазы практически не изменились (рис. 4). Разница между группами статистически значима. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о наличии у Мексикора гепатопротекторных свойств, что может быть опосредовано его клинически выраженным влиянием на течение процессов оксидации и антиоксидации, что, по данным литературы, играет важную роль в формировании синдрома цитолиза [17], а также присутствием в фармакологической формуле Мексикора метаболита цикла трикарбоновых кислот – сукцината, обуславливающего антигипоксический эффект препарата и, по данным Сосниной Т. Е. с соавт. (2004), играющего важную роль в процессах регенерации печени [13].

В заключении хочется отметить, что понимание сущности метаболических нарушений, происходящих в кардиомиоците при ХСН и СД, предполагает использование препаратов – миокардиальных цитопротекторов, обладающих направленным действием на нарушения в энергообмене, свободнорадикальное окисление жирных кислот совместно с базисными средствами лечения ХСН. Стратегия коррекции метаболического ремоделирования с использованием Мексикора, обладающего антиоксидантным, антигипоксическим действием, представляется патогенетически обоснованной тактикой у пациентов с ХСН и СД, так как отмеченные в исследовании возможности препарата – увеличение инсулиновой чувствительности, снижение содержания ТГ, ХС ЛПОНП, а также уровня С-реактивного белка весьма полезны в этой клинической ситуации. Кроме того, сочетанная с Мексикором терапия позволяет «усилить» эффективность проводимой базисной терапии ХСН, оказывая дополнительное положительное влияние на клиническое состояние больных с ХСН, показатели структурно – функционального состояния ЛЖ, КЖ пациентов.

### Заключение

У больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 2 типа добавление к базисной терапии Мексикора улучшает клиническое состояние пациентов, умень-

шает ФК ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, сопровождается достоверным снижением числа пациентов с прогностически неблагоприятными типами ремоделирования сердца: концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, значимым уменьшением количества пациентов с наиболее неблагоприятной III стадией ДД, приводит к достоверной положительной динамике показателей качества жизни по данным Миннесотского и Сизтловского опросников.

Отмеченные эффекты комбинированной терапии с Мексикором больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа сочетаются с достоверным положительным влиянием этого препарата на патогенетически важные для формирования метаболического ремоделирования

миокарда процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы, что, прежде всего, связано с антиоксидантными свойствами Мексикора, снижением инсулинорезистентности и выраженности синдрома хронического воспаления у больных ХСН и СД 2 типа, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня С-реактивного белка, благоприятным влиянием на липидный обмен, способствуя снижению уровня атерогенных липидов сыворотки — триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Дополнительное назначение Мексикора к терапии ХСН у больных СД 2 типа в течение 16 недель благоприятно влияет на активность аланиновой и аспаргиновой аминотрансфераз.

### Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5 (1):4–7.
2. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилоторская Ю. А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции // Kardiolog serde no-sosud hir 2009; 1: 4, 1–9
3. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. и др. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения. Агрокурорт 2005; 2 (20): 13–20
4. Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. и др. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология 7: 21–26. 2005
5. Данилова О. Г. Особенности формирования окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, и возможности его коррекции периндоприлом // Автореф. Дисс. к. м. н., 2006.
6. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача 2008; 3:77–80
7. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом // Тер. архив, № 8, 2006, 67–70
8. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Ж. Серд. Нед. 2010;11 (1):3–62
9. Приказ № 229 от 22 ноября 2004 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным стенокардией»
10. Приказ № 230 от 22 ноября 2004 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда»
11. Приказ № 582 от 2 августа 2006 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда»
12. Приказ № 671 от 25 сентября 2006 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стенокардией (грудной жабой)»
13. Сосина Т. Е., Подопроторова В. Г., Цыганкова Г. М. Влияние сукцината на процессы перекисного окисления липидов в динамике регенерации печени // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 3. — С. 95–97.
14. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Евтерева Е. Д. Эффективность мексикора у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал 2009; 6 (80): 49–55
15. Bauersachs J., Schafer A. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches // Current vascular pharmacology 2004; 2: 115–124
16. Bonnie K., Anne Burke, Sotirios Tsimikas, et al. The Influence of Pravastatin and Atorvastatin on Markers of Oxidative Stress in Hypercholesterolemic Humans // J Am Coll Cardiol, 2008; 51:1653–1662
17. Bhogal R. H., Curbishley S. M., Weston C. J. R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation // Liver Transpl. — 2010. — № 16. — P. 1303–1313
18. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver // Hepatology 2005;41:690–695.
19. Dandona P., Ghanim H., Brooks D. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease // J Hypertens 2007; 25: 4: 731–741
20. de Cavanagh EM, Inseira F, Ferder L et al. Enalapril and captopril enhance glutathione — dependent antioxidant defenses in mouse tissues // Am J Physiol. 2000; 278 (3):572–577.
21. Festa A., D’Agostino R. Jr, Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 42–47.
22. Khan BV, Sola S, Lauten WB et al. Quinapril an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome // Diabetes Care. 2004;27 (7):1712–1715
23. Meigs JB et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study Diabetes Care // 2007 Oct;30 (10):2529–35
24. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial // Lancet 2002; 360: 7–22
25. Preston Mason R., Leszek Kalinowski, Robert F. Jacob et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans // Circulation 2005; 112:3795–3801
26. Horwich T. B., Hamilton M. A., Maclellan W. R., Fonarow G. C. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure // J Card Fail 2002; 8:216–24.
27. Howard B. V., Rodriguez B. L. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology // Circulation. 2002;105 (18):132–137
28. Rijzewijk Luuk J., Rutger van der Meer, Smit Johannes W. A., et al. Myocardial Steatosis Is an Independent Predictor of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus // J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1793–1799
29. Rundek T., Naini A., Sacco R., Coates K., DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke // Arch Neurol 2004; 61:889–92.