ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ в уменьшении электрической нестабильности сердца у пациентов с ишемическим инсультом

А.А. Абдуллаев, А.Д. Магомедова, У.А. Исламова, З.Р. Умаханова,
Дагестанская государственная медицинская академия

В структуре смертности вследствие болезней кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68%) и мозговой инсульт (27%) [1]. Нарушение кровоснабжения головного мозга инициирует каскад метаболических реакций, среди которых ключевую позицию занимают процессы свободно-радикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода. Ишемия и повреждение ткани мозга приводят к некомпенсированной активации процессов перекисного окисления липидов, что вызывает гибель нейронов вследствие апоптоза и некроза. При инсульте сердце и мозг имеют два взаимосвязанных аспекта: с одной стороны, инсульт развивается в результате заболеваний сердца, с другой – дисфункция сердца наблюдается при остром инсульте [2-4]. Для него наиболее характерны изменения конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы (ЭКГ), в частности, выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца Т, его уширение, инверсия, увеличение зубца U, слияние зубцов Т и U. Отмечается удлинение интервала QT. Возможны подъем или депрессия сегмента ST, создающие картину «псевдо-инфарктной» кривой. Тропонин является высокочувствительным и специфичным маркером некроза миокарда, его уровень повышается у некоторых пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения в 10% случаев [5].

Одной из частых причин смерти при ишемическом инсульте (ИИ) могут быть различные нарушения сердечного ритма или острая ишемия миокарда, в связи с чем актуальность приобретает своевременная и ранняя диагностика электрической нестабильности сердца, а также ее вторичная профилактика. В последние годы все более широкое развитие получает метод ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР), позволяющий диагностировать поздние потенциалы желудочков (ППЖ) [6-7].

Несмотря на появление новых антиангинальных средств, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, эффективность традиционных препаратов является недостаточной. Включение мельдония (Милдронат; Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия) в состав комплексной терапии пациентов с ИИ представляется оправданным, учитывая его способность блокировать синтез карнитина из гамма-бутиробетаина за счет конкурентного ингибирования фермента гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, снижать карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии и тормозить их окисление [8-9]. Это приводит к сокращению потребности клетки в кислороде и увеличивает ее устойчивость в период ишемии [10-12]. Также была доказана противоишемическая эффективность Милдроната при стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности, при которой установлена способность препарата улучшать сократительную функцию миокарда [13-15].

Было проведено исследование, цель которого состояла в изучении эффективности мельдония в составе комплексной терапии пациентов с ИИ в устранении нарушений реполяризации желудочков и уменьшении электрической нестабильности сердца.

Материалы и методы исследования

В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование включено 46 пациентов с острым ИИ, наблюдавшихся в неврологическом отделении Республиканской больницы № 2 (Республика Дагестан). Характер и локализация ИИ у всех больных были подтверждены при компьютерной томографии.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условием его проведения. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное письменное согласие пациента либо его законного представителя на участие в исследовании; подтвержденный компьютерной либо магнитно-резонансной томографией ИИ; нарушение реполяризации желудочков на ЭКГ (подъем сегмента ST более 2 мм; депрессия сегмента ST более 1 мм; отрицательный, симметричный зубец Т; уширенный, необычно высокой амплитуды положительный зубец Т).

Критерии исключения из исследования: отказ больных от участия в исследовании; аллергические реакции на препарат мельдония в анамнезе; участие в любом другом исследовании; наличие в анамнезе заболеваний разных систем в стадии декомпенсации; алкоголизм.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)
Мужчины, n (%)	17 (68,0)	15 (71,4)
Средний возраст, годы	60,5 ± 10,6	61,8 ± 11,5
АГ (всего), n (%) 1-я степень 2-я степень 3-я степень	17 (68,0) 5 (20,0) 4 (16,0) 8 (32,0)	15 (71,4) 3 (14,3) 6 (28,6) 6 (28,6)
Продолжительность АГ, годы	8,7 ± 2,3	9,5 ± 3,0
Сахарный диабет, n (%)	5 (20,0)	4 (19,0)
Индекс массы тела, n (%) 25-30 кг/м^2 > 30 кг/м^2	 8 (32,0) 2 (8,0)	 6 (28,6) 1 (2,1)
Курение, n (%)	11 (44,0)	9 (42,9)
Гиперхолестеринемия, n (%)	14 (56,0)	12 (57,1)
Низкая физическая активность, n (%)	9 (36,0)	10 (47,6)

Примечание: данные представлены в виде M ± m, если не указано иное.

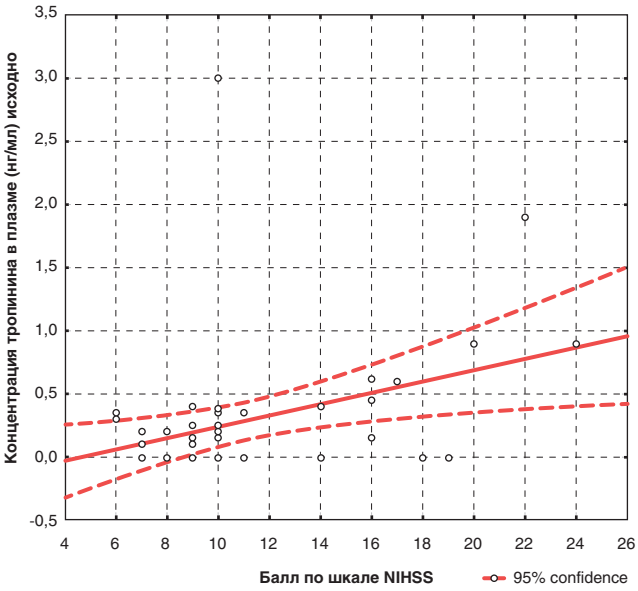

Рисунок. Исходная зависимость между уровнем содержания тропонина I и тяжестью состояния пациентов

Критерии выхода из исследования: появление побочных действий лекарственных средств; отказ от продолжения исследования и лечения; несоблюдение режима приема препаратов.

Пациенты, соответствовавшие вышеперечисленным критериям, методом случайных чисел были рандомизированы в две группы. Средние дозировки препаратов стандартной терапии (антигипертензивные средства, антиоксиданты, антикоагулянты, антиагреганты) в обеих группах существенно не отличались.

Больным 1 -й группы (n = 25) в дополнение к стандартной терапии назначали мельдоний (Милдронат) в дозе 1,0 г/сут однократно внутривенно. Пациенты 2-й группы (n = 21) получали только стандартное лечение (антигипертензивные препараты, нейропротекторы, антиоксиданты, антикоагулянты, антиагреганты). Испытуемое контролируемое лечение и наблюдение проводили в течение 10 дней. Степень тяжести ИИ выявляли по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) [16].

У всех больных регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях в динамике, а также проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. У каждого пациента оценивали число и продолжительность эпизодов безболевой ишемии, динамику частоты сердечных сокращений, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Исходно сразу при поступлении и повторно через 24 часа из локтевой вены производили забор 5 мл крови для определения уровня тропонина I в плазме крови иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Siemens» (Россия). Референсные значения, установленные для используемого набора реагентов, составили 0-0,3 нг/мл.

Помимо оценки результатов общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин), исходно и через 10 дней лечения у всех пациентов регистрировали ЭКГ ВР на скорости 50 и 25 мм/с с помощью компьютерной программы «Полиспектр-анализ» («НейроСофт», Иваново) в течение 5 минут в положении лежа. Исследуемыми параметрами являлись: общая продолжительность усредненного фильтрованного комплекса QRS – TotQRS, продолжительность колебаний с амплитудой < 40 мкВ в конечной части комплекса QRS – LAS40 и среднеквадратичная амплитуда его последних 40 мс – RMS40. Наличие ППЖ определяли по двум критериям из трех: TotQRS > 114 мс, LAS40 > 38 мс и RMS40 < 20 мкВ.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего (M ± m). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий Манна – Уитни, для зависимых групп – t-критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне p < 0,05.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в таблице 1.

Сформированные в результате рандомизации группы были сравнимы по возрасту, полу, избыточной массе тела, фоновым и сопутствующим заболеваниям, уровню артериального давления (АД) и основным биохимическим параметрам (холестерин, креатинин, мочевина, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы).

По данным компьютерной томографии, у 44 (95,7%) лиц с ИИ поражения мозга локализовались в больших полушариях, у 2 (4,3%) – в мозжечке, у 17 (37,0%) – в левом и у 29 (63,0%) – в правом полушариях мозга. У 14 (30,4%) пациентов очаги инфаркта мозга локализовались в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии слева, у 24 (52,2%) – справа, у 2 – в бассейне кровоснабжения левой средней и левой задней мозговых артерий, у 3 – в правых средней и задней мозговых артериях, у 2 – в бассейне кровоснабжения правой задней

Таблица 2. Сравнительная динамика ЭКГ у пациентов с ИИ

Показатель	Динамика в группах				Межгрупповые различия	
	1-я группа		2-я группа		1-я группа	2-я группа
	Z	p	Z	p	Z	p
Подъем ST более 2 мм	1,826	0,068	0,913	0,361	-1,379	0,168
Депрессия ST более 1 мм	1,604	0,109	1,604	0,109	-0,276	0,783
Отрицательный зубец Т	1,775	0,076	2,023	0,043	-0,176	0,860
Высокоамплитудный зубец Т	1,826	0,068	0,535	0,593	-2,051	0,040

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию Вилкоксона.

Таблица 3. Сравнительная динамика ЭКГ ВР у пациентов с ишемическим инсультом (M±m)

Показатель	1-я группа (n = 25)			2-я группа (n = 21)		
	Исходно	Через 10 дней	Темп прироста, %	Исходно	Через 10 дней	Темп прироста, %
Tot QRS, мс	123,0 ± 16,0	117,7 ± 11,3	-7,6	126,6 ± 2,1	112,4 ± 9,7	-1,5
LAS40, мс	43,4 ± 9,4	41,0 ± 7,2	-7,7	41,3 ± 2,0	38,6 ± 8,9	-4,8
RMS40, мкв	16,4 ± 8,1	17,6 ± 5,8	6,8	18,1 ± 2,3	20,0 ± 6,1	3,3
ППЖ, n (%)	12 (48)	8 (32)	-33,4	10 (48)	9 (43)	-9,0

Примечания: TotQRS – общая продолжительность усредненного фильтрованного комплекса QRS; LAS40 – продолжительность колебаний с амплитудой менее 40 мкВ в конечной части комплекса QRS, RMS40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS.

Таблица 4. Сравнительная динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у пациентов с ИИ (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 21)	
	Исходно	Через 10 дней	Исходно	Через 10 дней
Эпизоды безболевой ишемии, n	3,7 ± 0,5	2,1 ± 0,4*	3,4 ± 0,6	3,1 ± 0,5
Длительность безболевой ишемии, мин	6,6 ± 1,3	4,0 ± 1,1 *	6,1 ± 1,2	5,2 ± 1,4
Депрессия сегмента ST, мм	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,3
Наджелудочковая экстрасистолия > 30/1 ч, n (%)	8 (32)	3 (12)*	6 (29)	4 (19)
Желудочковая экстрасистолия > 30/1 ч, n (%)	13 (52)	8 (32)	12 (57)	10 (48)

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходным значением.

мозговой артерии, и у одного инфаркт мозга локализовался в левой задней мозговой артерии.

В обеих группах наблюдения пациентов с ИИ выявлено улучшение клинического состояния, устранение реполяризационных нарушений на ЭКГ, уменьшение уровня содержания маркеров некроза, продолжительности и частоты регистрации эпизодов безболевой ишемии миокарда, ППЖ, определяющих электрическую нестабильность сердца. Более выраженные положительные изменения клинического состояния и других лабораторных и электрофизиологических показателей имели место у больных 1-й группы, о чем также свидетельствовало уменьшение числа баллов по шкале NIHSS, отражающее позитивную динамику тяжести состояния пациентов.

В течение 10-дневного лечения мельдонием (Милдронат) существенных изменений показателей углеводного, липидного обмена и системного воспаления не выявлено. У одного больного было зарегистрировано побочное явление в виде транзиторного снижения АД. Однако коррекция антигипертензивной терапии позволила продолжить лечение и не уменьшать дозы препарата. Умер один пациент с обширным инфарктом, охватывающим лобно-теменно-височную область мозга.

Незначительное повышение уровня содержания тропонина I (0,35-1,9 нг/мл) в 1-е сутки определялось у 12 (26,1%) больных, на 2-й день этот показатель колебался в пределах 0,35-1,45 нг/мл. Повышение уровня тропонина I до 1,9 нг/мл отмечалось у одного больного с обширным инфарктом мозга и летальным исходом. Средний уровень тропонина I при поступлении составил 0,28 ± 0,53 нг/мл, через сутки – 0,23 ± 0,3 нг/мл. Динамика по непараметрическому критерию Вилкоксона имела статистически значимый характер (p = 0,006). Более статистически значимая динамика уровня тропонина I имела место в 1-й группе (p = 0,028), тогда как во 2-й этот показатель существенно не изменился (p = 0,082). Связь между тяжестью состояния больных по шкале NIHSS и уровнем тропонина I исходно была статистически значимой (rgamma = 0,31; p = 0,0096) (рисунок).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у большинства больных имеется незначительное увеличение в плазме крови содержания тропонина I, которое повышается в динамике у больных с тяжелым инсультом. У большинства лиц с острым инсультом определяется повышенное содержание маркера некроза миокарда без клинических признаков острого коронарного синдрома. В 1-й группе больных отмечен больший положительный

эффект: нарушения реполяризации желудочков были устранены у 21 (84%) пациента, тогда как во 2-й группе – у 6 (28%) ($\chi^2 = 12,3$; $p = 0,0005$).

На ЭКГ у 10 (21,7%) пациентов наблюдались незначительные подъемы сегмента ST в правых грудных отведениях, у 6 (13,0%) – косонисходящая депрессия сегмента ST > 1 мм на протяжении более 0,1 секунды в I и aVL отведениях (табл. 2). У 20 (43,5%) пациентов регистрировался отрицательный и у 26 (56,5%) – остроконечный высокоамплитудный зубец Т. Выявлено, что статистически значимая зависимость имеется лишь между подъемом сегмента ST в грудных отведениях при поступлении и содержанием тропонина I через 24 часа ($p = 0,043$).

Исходно существенной разницы средних значений всех показателей ЭКГ ВР у пациентов обеих групп не обнаружено (табл. 3). В 1-й группе наблюдалось более выраженное изменение показателей ЭКГ ВР: уменьшилась продолжительность усредненного фильтрованного комплекса QRS, колебаний с амплитудой менее 40 мкВ в конечной части комплекса QRS и увеличилась среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS. Следовательно, уменьшение числа пациентов, у которых регистрировались ППЖ, более выражено, чем во 2-й группе.

У пациентов 1-й группы по результатам суточного мониторирования ЭКГ статистически значимо уменьшились средняя длительность и число эпизодов безболевой ишемии миокарда ($p < 0,05$), депрессия сегмента ST и частота регистрации экстрасистолий (табл. 4). Во 2-й группе также произошли несущественные положительные сдвиги: уменьшились число и средняя длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, а также количество лиц с суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами ($p > 0,05$).

Обсуждение

При гипоперфузии мозга выявляются: замедление мозгового кровообращения, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактатацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризация клеток и клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток и появлению маркеров некроза миокарда в крови [2-4, 17]. Данные теоретические предпосылки позволили сформулировать в последние годы требование к идеальному нейропротектору как средству, ослабляющему действие гипоксии путем поддержания энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, способствующего активации аэробного пути окисления глюкозы. Наиболее близок к этому требованию p-fox ингибитор свободных жирных кислот мельдоний – 3-(2,2,2-триметилгидразин)-пропионат, который, являясь обратимым ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии. Ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [9-12].

Как и всем p-FOX-ингибиторам, мельдонию присуща высокая антиишемическая эффективность. В проведенном исследовании он статистически значимо уменьшил продолжительность и число эпизодов безболевых ишемий миокарда, а также частоту экстрасистолий у пациентов с ИИ, что способствует повышению электрической стабильности сердца. Это согласуется с результатами других исследований последних лет при стенокардии и аортокоронарном шунтировании [13, 18-20]. Отмечено положительное действие его на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов.

В настоящее время установлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными или с участками некроза и фиброза на фоне повторных обострений длительно текущей ИБС [6-7]. В исследовании у пациентов с ИИ была выполнена попытка снизить электрическую нестабильность сердца посредством добавления к стандартной терапии мельдония (Милдронат). Основная задача заключалась в предупреждении ишемии и повреждения миокарда, которые могли создать электрофизиологическую неоднородность миокарда при обострении ИБС в сочетании с уже развившимся инфарктом мозга.

Абсолютное большинство работ посвящено анализу значения ППЖ в оценке риска развития фатальных аритмий. Так, R. Pedretti et al. отметили, что наличие ППЖ увеличивает вероятность развития жизнеопасных нарушений ритма в пять раз, а увеличение инструментального критерия (QRSd > 106 мс) повышает значение относительного риска в девять раз [21]. Регистрация ППЖ, выступающих в качестве маркеров ишемии миокарда, имеет предсказательную ценность в отношении развития нарушений ритма, повышает уровень прогнозирования нежелательного развития заболевания и позволяет выделить группу лиц с повышенным риском смерти. С их помощью можно дополнить диагностику процессов, происходящих в кардиомиоцитах, а также оценить их динамику [10].

Выводы

Таким образом, включение мельдония (Милдронат) в стандартную терапию у пациентов с ИИ в острый период способно привести к улучшению клинического состояния, устранению реполяризационных нарушений на ЭКГ, а также уменьшению частоты регистрации ППЖ и эпизодов безболевой ишемии миокарда. Это может внести весомый вклад в повышение электрической стабильности и профилактику аритмий сердца.

Список литературы находится в редакции.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – 10 (1). – С. 43-48.