

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

¹Кушнир Ю. С. к. мед. н.,

²Вихрова Т. А.,

¹Кулиева А. А.,

²Диброва М. С.

Украина, г. Днепр;

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;

²КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5860

ARTICLE INFO

Received: 15 May 2018

Accepted: 04 June 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

coronary heart disease, chronic heart failure, preserved ejection fraction, autonomic and anxiety-depressive disorders, meldonium

ABSTRACT

35 pts with coronary heart disease and heart failure with preserved ejection fraction were enrolled. Adding meldonium to standard therapy at a daily dose of 1000 mg results in an additional positive clinical effect to patient complaints and exercise tolerance. The appointment of meldonium at a daily dose of 1000 mg contributes to the reduction of anxiety and depressive disorders in patients with coronary heart disease and heart failure with preserved ejection fraction. During the treatment with the drug in this dose showed good tolerability and safety in its course use in this category of patients.

Copyright: © 2018 Кушнир Ю. С., Вихрова Т. А., Кулиева А. А., Диброва М. С. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. На сегодняшний день отсутствуют результаты исследований, демонстрирующие снижение смертности на фоне лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной фракцией выброса, при этом данный синдром остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения [5, 9, 11].

Неотъемлемой составляющей практически всех кардиологических заболеваний являются вегетативные расстройства [1]. Данные исследований показали, что даже незначительные симптомы депрессии могут влиять на возникновение кардиоваскулярных заболеваний среди здорового населения [15]. При этом именно вегетативные расстройства снижают качество жизни больных с хронической патологией. Самые последние достижения в лечении любого хронического заболевания могут быть нивелированы из-за отсутствия улучшения самочувствия больного, что ухудшает приверженность к лечению и в дальнейшем приводит к повышению кардиоваскулярного риска [1]. Несмотря на негативные клинические выводы, коморбидная депрессия у кардиологических больных часто является не диагностированной и/или не леченной. Также неопределенным является вопрос возможной связи психологических факторов с клиническими показателями у больных с ИБС и ХСН.

Несмотря на значимость и распространенность вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств среди больных кардиологического направления, применение «классических» антидепрессантов и седативных препаратов имеет значительные ограничения: они взаимодействуют с бета-блокаторами, антиаритмическими средствами, повышают риск побочных эффектов статинов и могут ограничивать возможности пациента в профессиональной деятельности и при управлении транспортными средствами [1].

До сих пор неопределенным вопросом остается применение метаболической терапии у больных с ХСН, однако существуют клинические исследования, свидетельствующие о способности мелдония улучшать энергообеспечение миокарда и функции эндотелия сосудов [2, 3, 6].

Таким образом, все вышесказанное обуславливает необходимость дальнейшего поиска возможного повышения эффективности лечения больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса.

Цель исследования – оценить влияние метаболической терапии на клиническое и психоэмоциональное состояние больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы. Проведено клиническое исследование, включающее 35 больных (22 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $M \pm m$ — $65,6 \pm 1,2$ года) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса более 45 %). Стенокардия напряжения была у 30 больных (85,7 %). Артериальную гипертензию II стадии диагностировано у 23 (65,7 %), III стадии - у 12 (34,3 %) пациентов. В анамнезе (более полугодом) инфаркт миокарда имели 7 больных (20 %), нарушения мозгового кровообращения - 5 человек (14,3 %).

Больные ХСН жаловались на общую слабость и снижение трудоспособности (82,8 %), одышку (77,1 %), пастозность и отеки конечностей (68,6 %), кардиалгии (17,1 %) и сердцебиение (62,8 %).

Критерии включения в исследование: наличие ХСН II-III функционального класса, обусловленной ИБС; фракция выброса более 45 %; информированное согласие больного; применение стандартной терапии в течение предыдущих 3 месяцев до начала исследования.

В соответствии со стандартами лечения больных ХСН все пациенты получали: ингибиторы АПФ – 28 больных (80,0 %); β -адреноблокаторы - 21 больной (60,0 %); антагонисты кальция - 14 больных (40,0 %); аспирин - 33 больных (94,3 %); статины – 32 больных (91,4 %); нитраты - 6 больных (17,1 %); петлевые диуретики - 24 больных (68,6 %).

Всех больных с ХСН случайным образом распределили на две группы в зависимости от лечения. Первая группа - 20 больных, в составе комплексной терапии получали мелдоний, который вводили внутривенно в суточной дозе 1000 мг при условии отсутствия противопоказаний. Вторая группа - 15 больных, принимавших стандартную терапию ХСН без мелдония. Обе группы сравнивались по основным клинико-anamnestическим характеристикам больных ($p > 0,05$). Продолжительность активного наблюдения составляла 10-14 дней. В дальнейшем больным было рекомендовано на фоне базисной терапии продолжить приём мелдония в пролонгированной форме *per os* в суточной дозе 1000 мг в течение 28 дней.

Всем больным проводилось клиническое обследование, определение индекса массы тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления, регистрации электрокардиографии, эхокардиография, рентгенография органов грудной полости.

Переносимость и безопасность препарата оценивали, учитывая возникновения субъективных ощущений, побочных реакций и по результатам лабораторных исследований (уровней АЛТ, АСТ, мочевины, билирубина).

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста с 6-ти минутной ходьбы. По пройденной дистанции в течение 6 минут определяли функциональный класс ХСН [14].

Учитывая довольно значительную распространенность вегетативных расстройств среди больных кардиологического профиля, проводили оценку психоэмоциональной сферы с помощью шкал. Согласно рекомендациям в качестве скрининга установления депрессивного расстройств разной степени использовали шкалу PHQ-9 [7]. При интерпретации данных учитывали суммарный показатель: 0-4 балла - депрессия отсутствует; 5-9 баллов - легкая («субклиническая») депрессия; 10-14 баллов - депрессия средней тяжести; 15-19 баллов - депрессия средней тяжести; 20-27 баллов - тяжелая депрессия.

Оценка тревоги у больных с ХСН проводилась с помощью госпитальной шкалы Гамильтона (HARS) [6, 15]. При интерпретации данных учитывали суммарный показатель: 0-7 баллов - норма; 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога; ≥ 11 баллов – клинически выраженная тревога.

Для статистического анализа данных использовали лицензионную программу STATISTICA 6.1. Первичная обработка полученных данных проводилась методами описательной статистики с представлением количественных данных в виде средней арифметической (M), ее стандартной ошибки ($\pm m$), медианы (Me). Для сравнения статистических характеристик в разных группах использовали t -критерий Стьюдента и U -

критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), для относительных показателей - критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2). За критического значение уровня значимости (p) принималось $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимого лечения у пациентов наблюдалось улучшения самочувствия. Так, в первой группе на фоне лечения мельдонием общая слабость уменьшилась на 35 %; одышка - на 40 %; отеки нижних конечностей - на 55 %; боли в области сердца - на 30,0 %; во второй группе - на 26,7 %; 26,7 %; 53,3 %; 26,7 % соответственно.

При анализе опросников пациентов относительно состояния здоровья PHQ-9, заполненных в начале и в конце лечения, отмечена положительная динамика в снижении суммарного количества баллов в обеих группах, однако более выразительной она была в группе с мельдонием. В I группе показатель снизился с $7,9 \pm 0,9$ до $5,7 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,001$), в II группе - только от $6,5 \pm 1,0$ до $5,1 \pm 0,9$ баллов ($p < 0,01$).

Анализ по шкале Гамильтона у больных с ХСН установил довольно высокие уровни клинически выраженной тревоги: в I группе - 75 %, во II группе - 80 %. В конце лечения общий показатель по шкале HARS снизился в обеих группах: в I группе - от $14,4 \pm 1,1$ до $10,2 \pm 1,0$ ($p < 0,01$); во II группе - от $14,8 \pm 1,2$ до $12,8 \pm 1,02$ ($p < 0,01$) в обеих группах. Впрочем, интересно то, что частота регистрации клинически выраженной тревоги в группе с добавлением мельдония снизилась на 40,0 % в отличие от группы без мельдония, где показатель снизился только на 7,0 %. Полученные результаты позволяют утверждать, что добавление к стандартной терапии мельдония способствует снижению уровня ситуативной тревожности у больных с ИБС и ХСН, которая в этой категории больных является достаточно высокой и требует корректировки.

В группе с использованием мельдония больные отмечали хорошую переносимость и безопасность препарата. Уровни АЛТ, АСТ, мочевины и билирубина не претерпели существенных изменений в конце активного наблюдения по сравнению с исходным состоянием в обеих группах.

Выводы.

1. У больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса выявлено как высокую частоту клинических проявлений заболевания, так и тревожно-депрессивных расстройств.
2. Добавление мельдония к стандартной терапии в суточной дозе 1000 мг вызывает дополнительный положительный клинический эффект относительно жалоб больных и толерантности к физическим нагрузкам (показатели теста с 6-минутной ходьбы).
3. Назначение мельдония в суточной дозе 1000 мг способствует уменьшению тревожных и депрессивных расстройств у больных ИБС с ХСН и сохраненной фракцией выброса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Е. В. Вегетативные расстройства в кардиологии: путь улучшения качества жизни / Е. В. Андреев // *Новости медицины и фармации.* — № 19 (391). — 2011. — С. 12-14.
2. Доценко Н. Я. Влияние мельдония на когнитивный и клинико-функциональный статус больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / Н. Я. Доценко, С. С. Боев, И. А. Шехунова // *Медичні перспективи.* — № 13. — Т. XVIII. — С. 74-77.
2. Ена Л. М. Эффективность пролонгированной лекарственной формы мельдония (Тризипинлонг) у пациентов с ишемической болезнью сердца / Л. М. Ена, А. М. Христофорова // *Український медичний часопис.* — 2014. — № 5 (103). — С. 71-75.
3. Курята А. В. Метаболическая терапия в кардиологии: изученные и новые возможности / А. В. Курята, Ю. С. Кушнір // *Український терапевтичний журнал.* — № 1. — С. 52-59.
4. Курята О. В. Хронічна серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією: особливості морфофункціонального стану тромбоцитів та їх зміни під впливом лікування / О. В. Курята, Ю. С. Кушнір // *Медицина неотложных состояний.* — 2013. — № 6 (53). — С. 113-118.
5. Кушнір Ю. С. Гемодинаміка, функціональний стан ендотелію судин, нирок та тромбоцитів залежно від індексу маси тіла при хронічній серцевій недостатності зі збереженою систолічною функцією / Ю. С. Кушнір // *Медичні перспективи.* — № 14. — Т. XIX. — С. 29-36.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.12.2014 р. № 1003 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні

епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)».

7. Оценка антиангинальной эффективности мельдония (Тризипина) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко, В. В. Товстуха, О. И. Моисеенко // Украинський медичний часопис.— 2014.— № 4 (102).— С. 50-54.

8. Dalane W. Understanding Results of Trials in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / W. Dalane, M. D. Kitzman // J. Am. Coll. Cardiol.— 2011.— Vol. 57(16).— P. 1677-1789.

9. Endothelial dysfunction expressed as endothelial microparticles in patients with end-stage heart failure / P. Ivak, J. Pitha, P. Wohlfahrt [et al.] // Physiol. Res.— 2014.— Vol. 63, № 3.— P. 369-373.

10. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // Eur. J. Heart. Fail.— 2012.— Vol. 14(8).— P. 803-869.

11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney international.— 2013.— Vol. 3.— P. 1-150.

12. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial / V. Dzerve, D. Matisone, Y. Pozdnyakov,

13. R. Oganov // Seminars in Cardiovascular Medicine.— 2010.— Vol. 16(3).— P. 1-8.

14. Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure / M. Tabata, R. Shimizu, D. Kamekawa, [et al.] // Int. Heart. J.— 2014.— Vol. 55(4).— P. 331-336.

15. Vural M. The scores of Hamilton depression, anxiety, and panic agoraphobia rating scales in patients with acute coronary syndrome / M. Vural, M. Acer, B. Akbas // AnadoluKardiyol. Derg.— 2008.— № 8.— P. 43-47.

16. Yang O. The Endothelium as a Target for the Treatment of Heart Failure / O. Yang, J. Li, J. Kong // Cell Biochem Biophys.— 2015.— Jan 24. [Epubahead of print].