

**УТВЕРЖДАЮ**

Ректор ГОУ ВПО  
Курского государственного  
медицинского университета  
профессор, д.м.н.



А.И.Лазарев

2008 г.

## **О Т Ч Е Т**

о результатах клинического исследования

**Изучение эффективности применения препарата Мексикор в  
составе комбинированной терапии хронической сердечной  
недостаточности**

*Курск - 2008 г.*

### Список исполнителей

1. Зав.кафедрой внутренних болезней № 2  
ГОУ ВПО КГМУ  
профессор, д.м.н. В.П. Михин
2. Ассистент кафедры внутренних болезнейN2  
ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. В.В.Савельева
3. Врач-ординатор кардиологического  
отделения МУЗ ГБСМП г.Курска Л.Н.Катаргина

## РЕФЕРАТ

Выполнено клиническое открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование по изучению эффективности капсулированной (100 мг) форм препарата мексикор в качестве кардиопротективного средства у 50 больных ишемической болезнью сердца с хронической недостаточностью кровообращения. На фоне традиционной терапии и-АПФ, бета-адреноблокаторами и диуретиками. Препарат назначался по 1 капсуле (100 мг) внутрь 3 раза в сутки (суточная доза 300 мг/сут).

В контрольную группу вошли 50 больных ишемической болезнью сердца с хронической недостаточностью кровообращения (ХСН), получавших только традиционную терапию.

**Цель работы** – изучить эффективность мексикора в составе комплексной терапии больных ХСН ишемического генеза, разработать тактику его применения, а также оценить переносимость и безопасность мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

В результате исследования установлено, что мексикор является безопасным лекарственным средством при использовании в комплексе лечения больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью, не оказывает негативного влияния на состояние больных и течение заболевания. Мексикор не вызывает серьезных побочных эффектов, диктующих необходимость отмены препарата или его замены.

Применение мексикора у больных ИБС с ХСН не вызывало каких-либо негативных эффектов, не сопровождалось ухудшением состояния по основному или сопутствующим заболеваниям. Мексикор является безопасным средством у больных ИБС с ХСН.

Включение мексикора в комплексную терапию больных ИБС с ХСН приводило к увеличению физической толерантности пациентов, обусловленное улучшением функциональной активности миокарда, что подтверждается улучшением параметров систолической и диастолической функции ЛЖ и согласуется со снижением концентрации NT-проBNP в крови в результате уменьшения генерации левым желудочком сердца мозгового натрийуретического пептида. Терапия мексикором сопровождается снижением уровня липопероксидов в крови больных ХСН. Включение мексикора в комплексную терапию ХСН способствует позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики как в покое, так и в ответ на физическую динамическую и изометрическую нагрузки.

Объем страниц 93, таблиц 22, рисунков 22.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Разделы протокола</b>	<b>Стр.</b>
Список исполнителей	2
<b>Реферат</b>	3
Оглавление	4
Введение.	5
<b>1. Материалы и методы</b>	7
1.1 Методика формирования контингента больных	7
1.2. Дизайн исследования	10
1.3. Методы обследования больных	13
1.4 Исключение больных из программы	18
1.5. Оценка безопасности препарата	18
1.6. Методы статистической обработки	19
1.7. Регистрация результатов.	19
<b>2. Результаты исследования</b>	20
2.1 Исходное состояние больных	20
2.2. Влияние мексикора на клиническое течение болезни	31
2.3. Влияние мексикора на толерантность к физической нагрузке	32
2.4. Влияние терапии мексикором на уровень пронатрийуретического пептида	36
2.5. Влияние терапии мексикором на уровень продуктов перекисного окисления в крови	37
2.6. Влияние терапии мексикором на состояние внутрисердечной гемодинамики при диастолической дисфункции I типа	40
2.7. Влияние терапии мексикором на состояние внутрисердечной гемодинамики при диастолической дисфункции II типа	57
2.8 Корреляционные взаимосвязи исследуемых параметров	78
2.9 Клинический пример	80
2.10. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты	83
Заключение и выводы	84
Рекомендации	86
Литература	87



Это выгодно отличает мексикор от других цитопротекторов, в частности, триметазида и милдроната [5,9,10].

Включение мексикора в базисную терапию стабильной стенокардии приводит к уменьшению частоты приступов стенокардии, снижению потребности в нитроглицерине у больных ИБС [13], нормализации липидного и углеводного состава крови [16], а его применение при остром инфаркте миокарда ускоряет восстановление функции гибернирующего миокарда и улучшает прогноз реабилитационного периода [3].

Однако опыт использования кардиоцитопротекторов у больных с ХСН, крайне ограничен [18], а исследования эффективности мексикора у больных ХСН не проводились. Окончательно не выработаны методы оценки эффективности метаболической терапии при ХСН.

Таким образом, целесообразность применения кардиоцитопротекторов в комплексной терапии ХСН является очевидной, но остается не доказанной, а тактика их применения и критерии эффективности не разработанными.

#### **Цель исследования**

Изучить эффективность мексикора в составе комплексной терапии больных ХСН ишемического генеза, разработать тактику его применения, а также оценить переносимость и безопасность мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить характер влияния терапии мексикором на физическую толерантность, клиническое течение заболевания у больных ИБС с ХСН IIАст., II-III функциональных классов (ФК) на фоне традиционной терапии и-АПФ, селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами, диуретиками и пролонгированными нитратами.
2. Определить состояние параметров свободнорадикального окисления липидов крови у больных ХСН при лечении мексикором на фоне традиционной терапии.
3. Установить характер влияния мексикора на уровень N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови у больных ХСН.
4. Изучить особенности изменения параметров систолической и диастолической функции (ДФ) миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ХСН с различными типами диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ при лечении мексикором в сочетании с традиционной терапией.
5. Оценить изменения параметров внутрисердечной гемодинамики при изометрической и динамической физических нагрузках на фоне лечения мексикором в сочетании с традиционной терапией ХСН.
6. Оценить безопасность терапии Мексикором у больных ИБС, ХСН.

## I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Основной комплекс исследований, представленных в работе выполнен на нескольких клинических базах г. Курска.

Под наблюдением находилось 100 больных ИБС с ХСН ПА ст., II-III ФК, в сочетании со стабильной стенокардией I-II ФК, постинфарктным кардиосклерозом. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял  $56,4 \pm 3,6$  (от 46 до 60 лет), средняя продолжительность заболевания –  $3,2 \pm 0,6$  (от 1 до 4 лет). Половой состав обследованных: 80 мужчин, 20 женщин. Диагноз стабильной стенокардии напряжения был подтвержден результатами суточного мониторирования и/или велоэргометрическим исследованием.

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных больных представлена в табл.1.

### Критерии включения пациентов в исследование:

- женщины (в постменопаузе) и мужчины в возрасте 46-60 лет;
- наличие ИБС, хронической сердечной недостаточности ПА ст., II-III ФК (ВНОК 2002г.) в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом и/или стабильной стенокардией напряжения I-IIФК;
- пациенты, получающие в течение не менее 4-х мес. до включения в исследование и-АПФ (эналаприл 5-20 мг/сут), селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (метопролол 25-100 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту (100-125 мг/сут), а также по необходимости диуретики (фуросемид 40-80 мг/нед) и пролонгированные нитраты (нитросорбид 10-20 мг/сут).
- наличие информированного согласия.

Таблица 1

### Распределение больных по группам и их клиническая характеристика

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	I тип ДД	II тип ДД	I тип ДД	II тип ДД
Количество больных	32	18	31	19
Мужчины/женщины	27/5	15/3	25/6	15/4
Возраст, годы	$54,7 \pm 3,3$	$56,5 \pm 3,5$	$56,1 \pm 2,6$	$57,5 \pm 2,5$
ФК ХСН (кол-во чел.):				
II	30	1	28	2
III	2	17	3	17

ФК стенокардии напряжения (кол-во чел.):				
I	10	-	8	2
II	13	17	14	16
Постинфарктный кардиосклероз (кол-во чел.)	14	21	16	19
Сопутствующая артериальная гипертензия I-II (кол-во чел.)	20	10	22	8
Длительность ХСН (годы)	2,9±0,8	3,2±0,6	2,9±0,5	3,1±0,7

Примечание. \*-p<0,05 различия между основной и контрольной группами.

#### **Критерии исключения пациентов из исследования:**

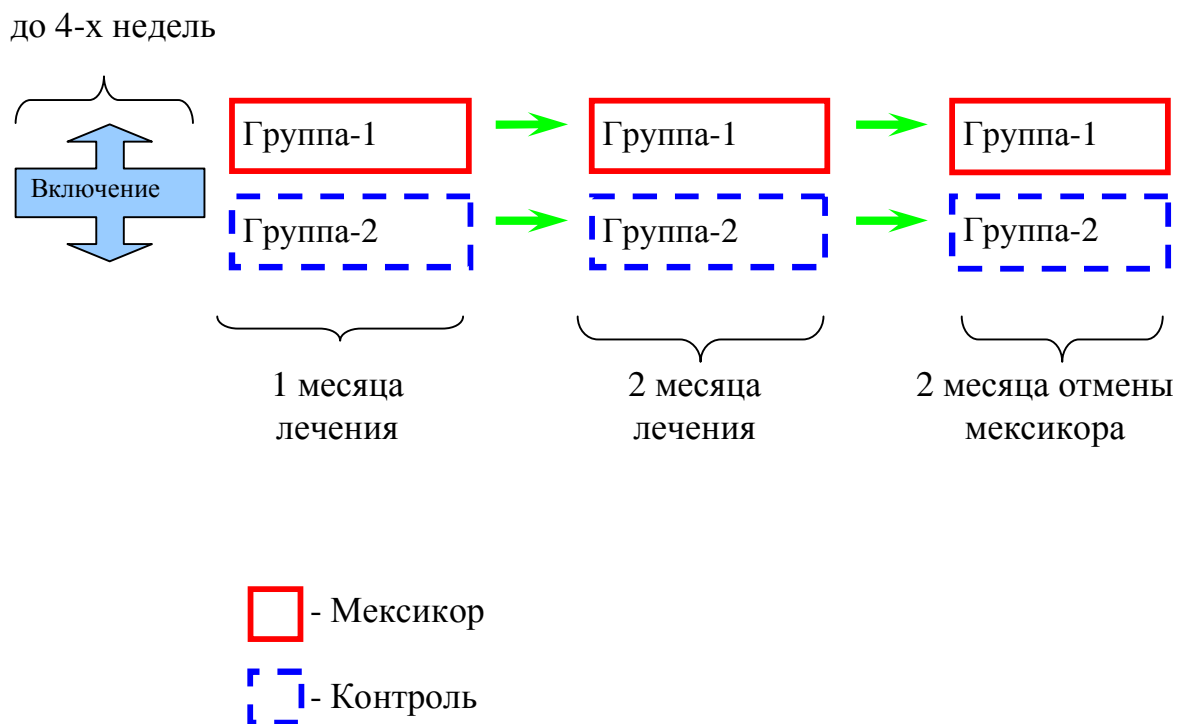
- развитие в период исследования или менее чем за 6 мес. до включения в него инфаркта миокарда или прогрессирования стенокардии в период наблюдения;
- сопутствующая тяжелая артериальная гипертензия (более II степени) или симптоматическая артериальная гипертензия;
- выраженная хроническая сердечная недостаточность ПБ-III ст. (ВНОК 2002г.);
- гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия (по Лауну), брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- ожирение любого генеза более II степени, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе;
- хроническая почечная, печеночная недостаточность;
- заболевания дыхательной системы, сопровождающиеся нарушением дыхательной функции;
- патология опорно-двигательного аппарата;
- наличие врожденных или приобретенных гемодинамически значимых пороков сердца;
- наличие воспалительных поражений сердца;
- индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии;
- отказ пациента от проводимого лечения.



## 1.2. Дизайн исследования и медикаментозная терапия

Скрининг пациентов проходил с февраля 2003 г. по май 2007г.

Этап включения составил 4-е недели. До включения в исследование (период скрининга) пациентам проводилась коррекция дозового режима и-АПФ (эналаприл 5-20 мг/сут), селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора (метопролол 25-100 мг/сут), диуретика (фуросемид 40-80 мг/нед) с учетом клинического статуса пациентов. У больных стенокардией при недостаточной эффективности терапии  $\beta_1$ -адреноблокаторами лечение дополнялось пролонгированными нитратами (нитросорбид 10-20 мг/сут). Указанная традиционная терапия в выбранных дозовых режимах проводилась у больных не менее 4 недель до начала исследования и продолжалась в неизменном виде в течение всего периода наблюдения (за исключением диуретиков, недельная доза которых могла быть сокращена в случае существенного уменьшения или исчезновения застойных явлений в малом круге кровообращения) (Приложение 2).



**Рис. 1.** Дизайн исследования

Все пациенты изначально были рандомизированы на 2-е группы, основную и контрольную. Критерии рандомизации: возраст, пол, функциональный класс ХСН по данным теста 6-и минутной ходьбы (ТШХ), тип ДД по данным доплер-эхокардиографии.

В каждой из групп было выделено две подгруппы, в зависимости от типа ДД. При этом к I типу (гипертрофическому) ДД были отнесены пациенты, имеющие следующие изменения параметров трансмитрального потока: уменьшение отношения E/A ниже 1 усл.ед, увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) больше 0,090–0,100 сек и времени замедления раннего диастолического наполнения (DT<sub>E</sub>) – больше 0,220сек; ко II (псевдонормальному) типу ДД: увеличение отношения E/A до 1,5 усл.ед. и более, укорочение IVRT менее 0,080 сек и DT<sub>E</sub> – 0,140 - 0,220 сек [17,87].

Таким образом, основная группа состояла из 50 больных (42 мужчин и 8 женщин, средний возраст 56,7±3,3 год) ИБС с ХСН IIА ст., II-III ФК (ВНОК 2002г.) (табл.2).

В контрольную группу, входило 50 больных (40 мужчин и 10 женщин, средний возраст 56,1±2,6 год) ИБС с ХСН IIА ст., II-III ФК (ВНОК 2002г.) (табл.1).

Пациентам 1-ой группы указанная традиционная терапия была дополнена мексикором (капсулы по 100 мг, ООО “ЭкоФармИнвест”, Россия) в дозе 300 мг/сут в течение 2-х месяцев. Пациенты 2-ой группы получали только традиционную терапию. После 2-х месяцев комбинированной терапии мексикором кардиопротектор отменяли, и пациенты получали только препараты базисной терапии в течение двух месяцев (период отмывки).

Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся ежемесячно и включал:

- оценку субъективного состояния пациентов по модифицированной шкале G. Borg [15,20] (Приложение 1);
- динамику толерантности к физической нагрузке по ТШХ;
- контроль уровня N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) плазмы (в начале и в конце исследования);
- определение концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в крови;
- определение параметров систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка.

### 1.3. Методы обследования

#### 1.3.1. Оценка толерантности больных к физической нагрузке и субъективного состояния пациентов по модифицированной шкале G. Borg

Физическую толерантность оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы по традиционной схеме [7,8,20]. ТШХ проводили натошак в размеченном через каждый метр прямом коридоре длиной 30 метров. Больному предлагалось пройти за 6 минут как можно большее расстояние, двигаясь по возможности постоянно. Пациентам разрешалось замедлять темп ходьбы, останавливаться и отдыхать, но движения возобновлялись немедленно после улучшения самочувствия. Перед началом и сразу после завершения 6-минутной ходьбы регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхательных движений (ЧДД), отмечали пройденное расстояние в метрах. После прекращения пробы фиксировали возникшие при выполнении теста неприятные ощущения: боли, одышку, сердцебиение, усталость. Их интенсивность оценивали в баллах по модифицированной шкале G. Borg [15,20], Количество баллов, отражающее выраженность каждого возникающего при выполнении пробы ощущения, для конкретного больного суммировали.

Рассчитывали следующие показатели:

- мощность выполненной нагрузки –  $W$ , кгм/с, по формуле:

$W = SF/t$ , где  $S$  - пройденная пациентом дистанция (м),  $t$  – время (сек);  $F$  – масса тела больного (кг);

- выполненная работа –  $A$ , кгм, по формуле:

$A = SF$ , где  $S$  - пройденная пациентом дистанция (м),  $F$  – масса тела больного (кг);

- скорость ходьбы -  $V$ , м/с, по формуле:

$V = S/T$ , где  $S$  - пройденная пациентом дистанция (м),  $t$  – время (сек).

#### 1.3.2. Методы исследования содержания МНП

Для оценки содержания Nt-proBNP в плазме забор крови производился из локтевой вены утром натошак. Собранные образцы помещались на лед сразу после взятия. Образцы плазмы центрифугировались не позднее, чем в течение 1 часа, и хранились при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед анализом образцы тщательно перемешивались. Все образцы исследовались в дублях методом конкурентного иммуноферментного анализа по результатам определения оптической плотности стандартов.

Анализ основан на конкурентной реакции между стандартом с немеченым пептидом и образцами мечеными **пероксидазой хрена аналитом** (трассер). Концентрация трассера и захватывающих антител одинакова во всех ячейках, поэтому единственным переменным

параметром в системе является концентрация немеченого пептида в стандартах и образцах. Таким образом, с увеличением концентрации пептида в стандарте связывание конкурирующего трассера пропорционально уменьшается. После удаления трассера не связавшегося отмывкой, в ячейки вносится ферментный субстрат ТМБ. Количество меченого трассера, связавшегося в ячейках микропланшета, оценивалось количественно по интенсивности развившейся цветной реакции с помощью стандартного ИФА-ридера. Интенсивность развившейся окраски обратно пропорциональна количеству Nt-proBNP в стандарте или образце. По результатам определения оптической плотности стандартов на миллиметровой бумаги строится калибровочная кривая, концентрации Nt-proBNP определяются с помощью данной кривой.

Оптическая плотность бланка вычитается из значений оптической плотности остальных ячеек. Калибровочная кривая строится на основе результатов измерения стандартов. Результаты измерения образцов определяются по 4-параметрической калибровочной кривой. Уровень NT-proBNP в плазме крови выражали в фмоль/мл.

### **1.3.3. Методы исследования содержания продуктов ПОЛ в крови**

Активность процессов ПОЛ в крови оценивали по уровню содержания продуктов их деградации: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Оценку содержания МДА в плазме производили при помощи реактивов фирмы «Агат-Мед» (Москва, Россия) по содержанию ТБК-активных продуктов спектрофотометрическим методом при длине волны 532 нм и выражали в нмоль/л.

Содержание ДК определяли путем их предварительной экстракции смесью гептан: изопропанол (1:1) с последующим измерением оптической плотности при 233нм на спектрофотометре СФ26 и выражали в нмоль/л [4].

### **1.3.4. Методы оценки диастолической функции миокарда ЛЖ**

Диастолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали с помощью доплер-эхокардиографии по показателям трансмитрального потока [22], визуализируемого на ультразвуковом сканере «SONOS-500» фирмы «Hewlett Packard» (США) с применением датчика частотой 5 МГц в импульсно-волновом режиме.

Определяли:

- $\dot{U}_E$  пик E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, см/с;
- $\dot{U}_A$  пик A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения, см/с;
- $\dot{U}_{TE}$   $T_E$  – продолжительность пика раннего диастолического наполнения левого желудочка E, сек;

ü  $T_A$  – продолжительность пика позднего диастолического наполнения левого желудочка  
A, сек;

ü  $DT_E$  – время замедления раннего диастолического наполнения, сек;

ü  $IVRT$  – время изоволюмического расслабления левого желудочка, сек;

ü  $E_i$  – интеграл раннего диастолического потока E, см, по формуле Th.Stock [21]:

$$E_i = E / T_E * 2;$$

ü  $A_i$  – интеграл позднего диастолического потока A, см, по формуле Th.Stock [21]:

$$A_i = A / T_A * 2;$$

На основании указанных измерений рассчитывали следующие показатели:

ü  $E/A$  – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения, усл. ед.;

ü  $A_i/E_i$  – интегральная скорость потоков быстрого и атриального наполнения, усл. ед.;

ü  $KDD$  – конечное диастолическое давление в полости ЛЖ, мм.рт.ст, по уравнению Th.Stock и соавт. [6]:

$$KDD = 1,06 + 15,15 * A_i / E_i;$$

Для оценки функциональных способностей ЛЖ проводилась доплер-эхокардиография на фоне изометрической и динамической физических нагрузок. В период включения больных в исследование проводили предварительную оценку их физической толерантности, в отношении переносимости изометрической и динамической физических нагрузок. Если предложенная физическая нагрузка выполнялась больными не полностью, в силу низкой физической толерантности, то время физической нагрузки уменьшалось и при проведении дальнейших исследований оставалось неизменным.

#### Допплер-эхокардиография в сочетании с изометрической нагрузкой:

Для достижения изометрической физической нагрузки, пациент поднимал нижнюю конечность под углом в 30 градусов к горизонтальной плоскости и удерживал ее с усилием равным весу ноги в течение 1-й или 3-х минут, в зависимости от исходного уровня физической толерантности. Допускалась смена конечностей, при этом фиксировалось время удерживания каждой из конечностей (модификация методики предложенной А.Н. Шопиным и соавт. [6,19]). В процессе лечения, больные выполняли изометрическую нагрузку в аналогичном режиме, при этом время изометрической нагрузки, каждой из конечностей, было неизменным.

Допплер-эхокардиография в сочетании с динамической нагрузкой проводилось по следующей методике: исследуемый поднимал нижнюю конечность под углом 30 градусов 15 раз (за период 30-45 сек) сек или 30 раз (за период 60-75 сек), в зависимости от исходного уровня физической толерантности. Допускалась смена конечностей, при этом

фиксирувалось время работы каждой из конечностей. В процессе лечения, больные выполняли динамическую нагрузку в аналогичном режиме, при этом время динамической нагрузки, каждой из конечностей, было неизменным.

Измерение показателей, характеризующих ДФ сердца, осуществлялось в исходном состоянии, сразу после окончания выполненной нагрузки, а также через 3 минуты после нагрузки. Промежуток между пробами с изометрической и динамической нагрузками составил не менее 30 минут.

### **1.3.5. Методы оценки систолической функции миокарда ЛЖ**

Оценку сократительной функции миокарда ЛЖ проводили методом эхокардиографии с применением датчика частотой 5 МГц на ультразвуковом сканере «SONOS-500» фирмы «Hewlett Packard» (США) по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) [21].

Определяли:

• КСР – конечный систолический размер полости ЛЖ, см;

• КДР – конечный диастолический размер полости ЛЖ, см.

На основании указанных измерений рассчитывали следующие показатели:

• КСО – конечный систолический объем ЛЖ, мл, по формуле L. Teichholtz и соавт. [23]:

$$\text{КСО} = 7,0 / (2,4 + \text{КСР}) \times \text{КСР}^3;$$

• КДО – конечный диастолический объем ЛЖ, мл, по формуле:

$$\text{КДО} = 7,0 / (2,4 + \text{КДР}) \times \text{КДР}^3;$$

• ФВ – фракцию выброса ЛЖ, %, по формуле:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%.$$

### **1.4. Исключение больных из программы исследования**

- Перерыв в получении препарата пациентом более одних суток.
- Больной решает, что в его интересах лучше прекратить участие в исследовании, т.е. отзывает свое согласие.
- Возникает непереносимое нежелательное явление, которое исследователь связывает с приемом исследуемого препарата или которое препятствует продолжению приема препарата пациентом.

- Возникает угрожающее жизни нежелательное явление или изменение в лабораторных/функциональных параметрах, которое подозревают связанным с приемом исследуемого препарата.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола

Исключение из исследования зарегистрировано в двух случаях по причине перерыва в приеме препарата, соответственно, до трех и пяти суток.

### 1.5. Оценка безопасности препарата

Параметры оценки безопасности включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления, оценивались показатели жизненных функций.

Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдались во время проведения исследования, вносилась в Индивидуальную регистрационную карту, а также заполнена карта о побочном явлении препарата. Побочным явлением считалось любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния пред началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.

Связь между применением исследуемого препарата и возникновением нежелательного явления оценивается исследователем по 2 категориям: либо как подозреваемое наличие связи, либо как подозреваемое отсутствие связи.

#### Связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата

Подозреваемое отсутствие связи	Возникновение клинического явления не соотносимо с приемом исследуемого препарата по времени, что дает основания считать причинно-следственную связь маловероятной, или наблюдаемое явление вполне объяснимо приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания
Подозреваемое наличие связи	Возникновение клинического явления соотносимо по времени с приемом исследуемого препарата, что дает основания считать причинно-следственную связь возможной, или наблюдаемое явление невозможно с достаточной степенью уверенности объяснить приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания

## **1.6. Методы статистической обработки материалов**

Статистическая обработка материалов исследования производилась стандартными методами параметрической статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. с помощью приложения ANOVA. Для оценки достоверности различий между группами применялись: дисперсионный анализ, критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, критерии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона. Для выявления значимой корреляционной связи между показателями использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Пирсона.

## **1.7. Регистрация результатов**

Все полученные результаты наблюдения за больным и клинических исследований в соответствии с Протоколом вносились в Индивидуальные регистрационные карты больных.

Включение больного в исследование осуществлялось при получении от пациента письменного информированного согласия в соответствии с Протоколом. Каждый пациент был информирован о характере исследования, его целях, проводимых процедурах, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании – добровольное и что он/она может в любое время отказаться от участия, и что данный отказ не повлияет на проведение ему/ей дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом.

Текст документа об информированном согласии предоставлялся в виде стандартного письменного объяснения (в соответствии с Протоколом) До получения информированного согласия пациент в исследование не включался.



## II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Исходное состояние параметров физической толерантности, внутрисердечной гемодинамики, состояния свободнорадикальных процессов и уровень мозгового натрийуретического пептида в крови больных ХСН

У включенных в исследование больных, при проведении ТШХ выявлено, что в основной группе 62% обследованных имели II ФК ХСН, у 38% - III ФК, в контрольной группе – 60% и 40% соответственно. Сумма баллов, характеризующая выраженность неприятных ощущений при выполнении пробы, по шкале G. Borg, составила  $7,3\pm 0,5$  и  $7,2\pm 0,6$  соответственно. При сравнительном анализе исходных показателей, достоверных различий между основной и контрольной группами не было выявлено (табл.2).

Таблица 2

#### Результаты теста 6-и минутной ходьбы до начала кардиопротективной терапии (M±m)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	50	50
ФК ХСН:		
II	31	30
III	19	20
ТШХ:		
S, (м)	$330,3\pm 38,9$	$335,2\pm 30,2$
V, (м/с)	$0,92\pm 0,03$	$0,93\pm 0,03$
A, (кгм)	$24825,67\pm 781,71$	$25140,33\pm 788,31$
W, (кгм/с)	$68,83\pm 2,20$	$69,83\pm 2,74$
Модифицированная шкала оценки степени ощущений по G. Borg, в баллах	$7,3\pm 0,5$	$7,2\pm 0,6$

Примечание. \*- $p < 0,05$  достоверность различий параметров между группами.

У включенных в исследование больных при обследовании выявлен высокий уровень Nt-proBNP, что свидетельствует о наличии достаточно устойчивой ХСН и подтверждается характерными клиническими проявлениями болезни (табл.10, рис.6).

При анализе исходного состояния параметров, отражающих состояние процессов СРО, в сыворотке крови обследованных больных выявлено высокое содержание первичных

и вторичных продуктов ПОЛ, что свидетельствует о наличии у них выраженного хронического окислительного стресса (табл.11, рис.7,8).

При проведении доплер-эхокардиографии выявлено, что в основной группе 32 человека (64%) имели I тип ДД и 18 человек (36%) – II тип ДД, в группе сравнения – 31 (62%) и 19 (34%) соответственно (табл.3).

Результаты исследования влияния терапии мексикором на основные показатели ДФ ЛЖ у больных ХСН IIА ст. с I и II типом ДД приведены в таблице 3.

В исследуемых группах у 63 больных, из которых 58 больных (92,1%) имели II ФК ХСН и 5 больных (7,9%) – III ФК ХСН, доплер-эхокардиографические параметры трансмитрального потока полученные в покое, соответствовали I типу ДД, что проявлялось в снижении отношения  $E/A < 1$  усл.ед, увеличении значения  $IVRT > 0,90$  сек, величины  $DT_E > 0,220$ сек и повышении уровня  $KDD > 11$ мм.рт.ст. (табл.3). Изменение структуры ДФ ЛЖ у 37 больных, из которых 34 больных (91,9%) имели III ФК ХСН и 3 больных (8,1%) – II ФК ХСН, соответствовали II типу ДД: отношение  $E/A > 1,5$  усл.ед, снижение значения  $IVRT < 0,80$  сек, величины  $DT_E < 0,150$  сек, уровень  $KDD$  превышал нормальные значения в два раза (табл.3).

Как в основной, так и в контрольной группе оценка исходных параметров систолической функции ЛЖ, показала наличие низкой фракции выброса ЛЖ только у больных со II типом ДД (табл.3).

Достоверных различий между группами по исследуемым параметрам не было найдено ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

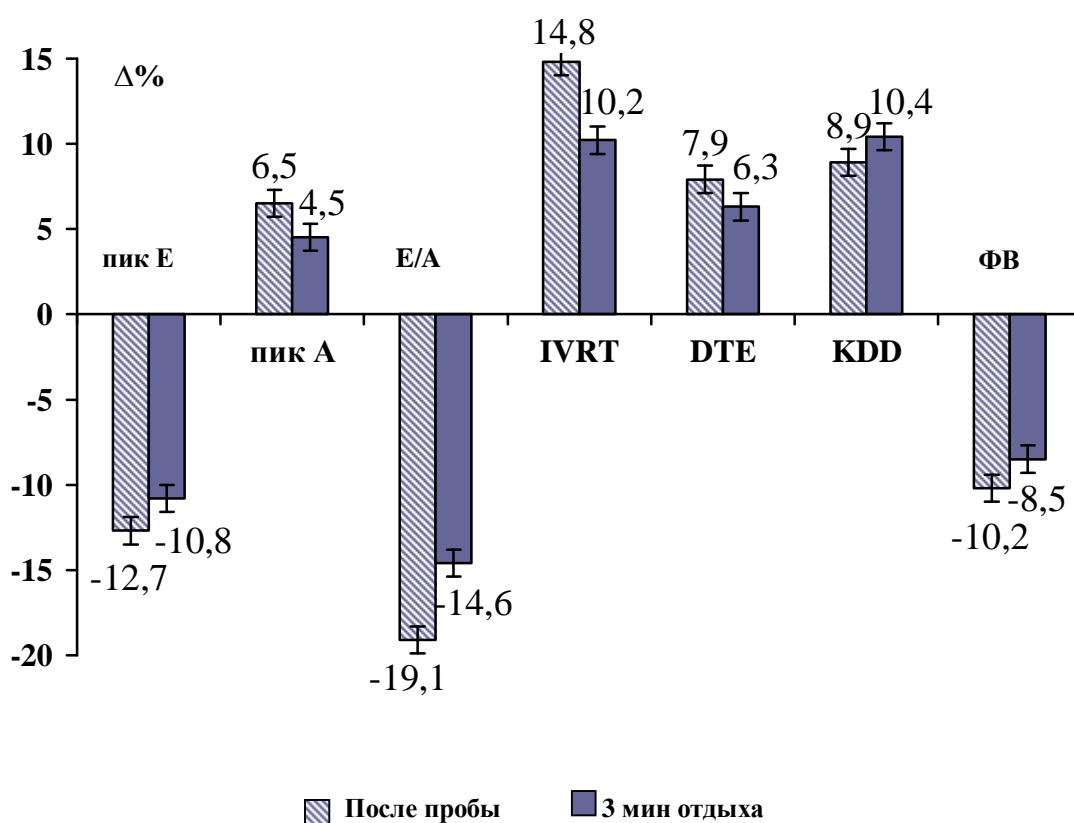
Таблица 3

**Показатели внутрисердечной гемодинамики больных ХСН IIА с I и II типом ДД на момент включения в исследование, (M±m)**

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	I тип	II тип	I тип	II тип
E, см/с	60,1±2,2	92,2±2,7	62,8±2,1	89,7±2,4
A, см/с	67,3±2,1	49,4±1,8	70,2±2,2	51,6±1,9
E/A, усл.ед	0,89±0,02	1,87±0,04	0,90±0,04	1,74±0,03
IVRT, сек	0,108±0,003	0,051±0,003	0,112±0,003	0,057±0,002
DT <sub>E</sub> , сек	0,240±0,002	0,146±0,006	0,238±0,003	0,158±0,005
KDD, мм.рт.ст	16,6±1,1	21,8±1,1	16,05±1,3	20,6±0,9
ФВ, %	58,6±2,2	47,4±1,7	60,3±2,5	49,2±1,8

Примечание. \*- $p < 0,05$  достоверность различий параметров между группами.

Как представлено в табл. 4 у больных ХСН с I типом ДД в основной и контрольной группах изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением релаксации ЛЖ, что нашло отражение в достоверном изменении показателей ДФ ЛЖ: значение пика E уменьшилось на 12,7% и 12,6%, отношение E/A – на 19,1% и 17,8%, величина A возросла на 6,5% и 6,2%, уровень KDD повысился на 8,9% и 11,4%, значение IVRT – на 14,8% и 11,6%, показатель  $DT_E$  увеличился на 7,9% и 8,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 3 минуты отдыха, в исследуемых группах только величина пика A вернулась к исходному уровню, большинство параметров не достигли величин, полученных в покое, в частности, значение пика E было ниже исходного уровня соответственно на 10,8% и 12,1%, отношение E/A – на 14,6% и 16,7%, значение IVRT превышало показатели покоя на 10,2% и 8,9%, величина  $DT_E$  – на 6,3% и 7,9%, повышение уровня KDD составляло 10,4% и 11,7% соответственно ( $p < 0,05$ , табл. 4, рис. 2).



**Рис.2.** Изменение параметров ДФ ЛЖ у больных ХСН с I типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на момент включения в исследование

В исследуемых подгруппах основной и контрольной групп изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ ниже исходного уровня на 10,2% и 9,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Величина ФВ, измеренная через 3 минуты отдыха, была ниже исходных значений на 8,5% (табл.4, рис.1).

Таблица 4

**Показатели ДФ ЛЖ в ответ на изометрическую нагрузку больных ХСН IIА ст. с I типом ДД до начала терапии мексикором основной (1) и контрольной (2) группах, ( $M \pm m$ )**

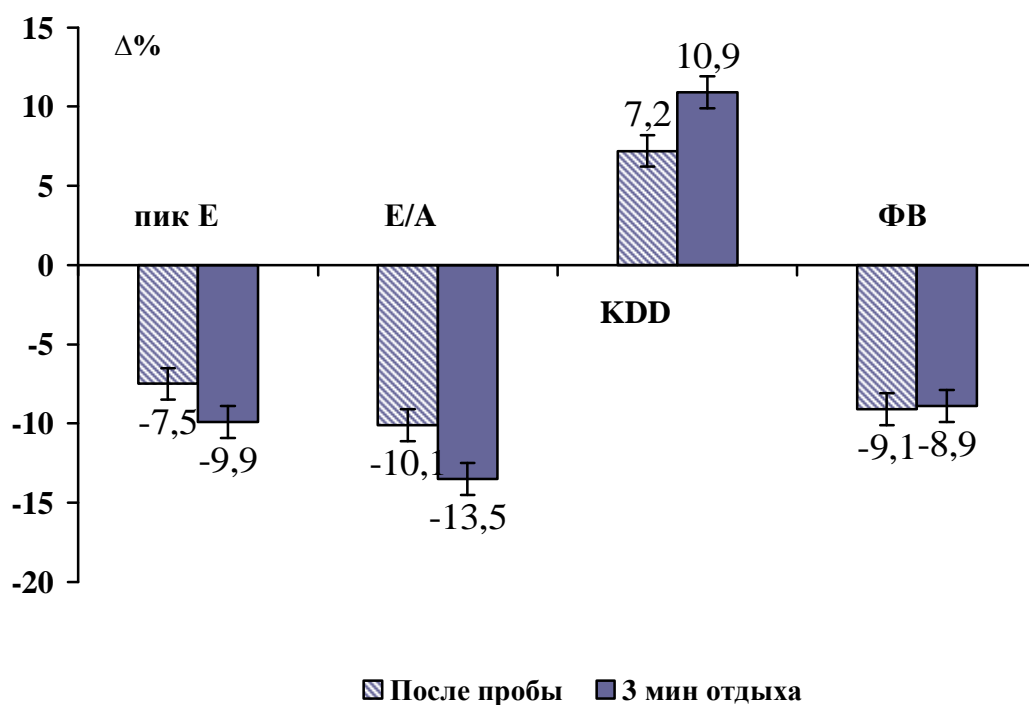
Параметры		До пробы	После пробы	3 мин. отдыха
Е, (см/с)	1	60,1±2,15	52,5±1,88*	53,6±2,13*
	2	62,8±2,1	54,9±1,97*	55,2±2,2*
А, (см/с)	1	67,3±2,1	71,7±2,1*	70,3±2,3
	2	70,2±2,2	74,6±2,2*	73,3±1,9
Е/А, (усл.ед.)	1	0,89±0,02	0,72±0,02*	0,76±0,028*
	2	0,90±0,04	0,74±0,03*	0,75±0,02*
IVRT, (сек)	1	0,108±0,004	0,124±0,004*	0,119±0,004*
	2	0,112±0,003	0,125±0,003*	0,122±0,002*
DT <sub>Е</sub> , (сек)	1	0,240±0,002	0,259±0,001*	0,255±0,001*
	2	0,238±0,003	0,258±0,002*	0,257±0,003*
KDD, (мм.рт.ст)	1	16,7±1,1	18,2±1,3*	18,4±1,4*
	2	16,1±1,1	17,9±1,2*	17,9±1,2*
ФВ,%	1	58,6±2,2	52,6±2,2*	53,6±2, 2*
	2	60,4±2,5	54,5±2,5*	54,4±2,3*

Примечание. \*- $p < 0,05$  достоверность различий с параметрами до пробы.

В обеих группах у больных ХСН с I типом ДД динамическая нагрузка также сопровождалась ухудшением диастолических свойств ЛЖ, в частности,

в основной и контрольной группах значение пика E уменьшилось на 7,5% и 7,2%, отношение E/A уменьшилось на 10,1% и 8,9%, уровень KDD повысился на 7,2% и 5,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значения IVRT, пика A,  $DT_E$  в ответ на нагрузку достоверно не изменились. Через 3 минуты отдыха, отмечалось дальнейшее снижение значения пика E на 9,9% и 8,6%, отношения E/A – на 13,5% и 12,2%, повышение уровня KDD составляло 10,9% и 10,5% выше исходного уровня ( $p < 0,05$ , табл.5, рис.2).

Динамическая нагрузка также сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ на 9,1% и 12,9% соответственно от исходного уровня ( $p < 0,05$ , табл.4, рис.2). Величина ФВ, измеренная в восстановительный период, к значениям покоя не вернулась. Степень снижения этого параметра в исследуемых группах составила 8,9% и 9,7% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.5, рис.3).



**Рис.3.** Изменение параметров ДФ ЛЖ у больных ХСН с I типом ДД в ответ на динамическую нагрузку на момент включения в исследование

Таким образом, применение нагрузочных проб у больных ХСН с I типом ДД приводило усугублению ДД и ухудшению систолической функции ЛЖ. Следует отметить, что изменение параметров трансмитрального потока в ответ на изометрическую нагрузку было более выраженным, чем при динамической нагрузке. На фоне изометрической нагрузки наблюдалось достоверное снижение не только величины пика E, отношения E/A, ФВ и возрастание уровня KDD, но и достоверное увеличение значений IVRT, DT<sub>E</sub> и пика A (p<0,05, табл.4,5, рис.2,3).

Таблица 5

**Параметры ДФ ЛЖ в ответ на динамическую нагрузку больных ХСН IIА ст. с I типом ДД до начала терапии мексикором в основной (1) и контрольной (2) группах, (M±m)**

Параметры		До пробы	После пробы	3 мин. отдыха
E,(см/с)	1	60,3±2,2	55,8±2,1*	54,3±1,7*
	2	63,0±2,1	58,4±1,9*	57,6±2,3* **
A,(см/с)	1	67,5±2,1	69,6±2,1	70,9±2,4
	2	70,4±2,2	71,9±2,2	73,3±1,8
E/A, (усл.ед.)	1	0,89±0,02	0,80±0,03*	0,77±0,02*
	2	0,90±0,04	0,82±0,03*	0,79±0,02*
IVRT,(сек)	1	0,110± 0,004	0,115±0,003	0,116±0,003*
	2	0,114±0,003	0,118±0,003	0,116±0,002
DT <sub>E</sub> , (сек)	1	0,238±0,002	0,246±0,001	0,245±0,001
	2	0,236±0,003	0,240±0,004	0,241±0,003
KDD, (мм.рт.ст)	1	16,9±1,1	18,0±1,1*	18,7±1,2*
	2	16,2±1,0	17,9±1,2*	17,3±1,2*
ФВ,%	1	58,2±2,2	52,9±2,2*	53,0±2,2*
	2	60,0±2,5	52,1±2,3*	54,0±2,3*

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Достоверных различий между группами больных по исследуемым параметрам не найдено ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ), что позволяет считать эти группы сопоставимыми и проводить сравнительных анализ характера изменений исследуемых параметров под влиянием используемых медикаментозных средств.

Состояние параметров внутрисердечной гемодинамики на фоне изометрической нагрузки у больных основной и контрольной групп со II типом ДД до проведения кардиопротективной терапии представлено табл. 6.

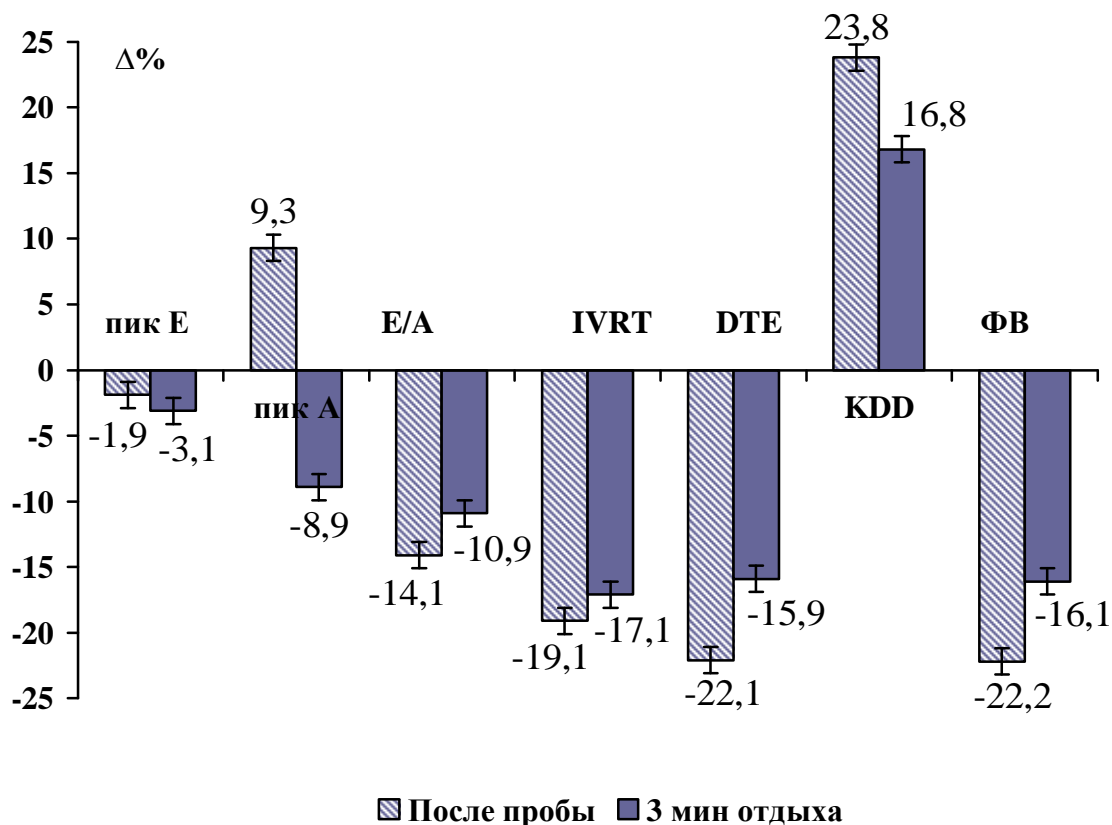
Таблица 6

**Параметры ДФ ЛЖ в ответ на изометрическую нагрузку больных ХСН IIА со II типом ДД до начала терапии мексикором в основной (1) и контрольной (2) группах, (M±m)**

Параметры		До пробы	После пробы	3 мин. отдыха
Е, (см/с)	1	92,2±2,7	90,4±2,1	89,4±1,9
	2	89,7±2,4	82,5±1,6*	84,3±1,1*
А, (см/с)	1	49,4±1,8	54,0±1,6*	45,0±1,4*
	2	51,6±1,9	55,2±1,6*	55,7±1,9*
Е/А, (усл.ед.)	1	1,87±0,04	1,60±0,04*	1,66±0,02*
	2	1,74±0,03	1,46±0,02*	1,51±0,02*
IVRT,(с)	1	0,051± 0,003	0,041±0,002*	0,044±0,002*
	2	0,057±0,002	0,043±0,002*	0,048±0,002*
DT <sub>E</sub> , (сек)	1	0,146±0,006	0,128±0,005*	0,122±0,005*
	2	0,158±0,005	0,126±0,006*	0,134±0,004*
КДД, (мм.рт.ст)	1	21,8±1,1	27,0±1,3*	25,3±0,8*
	2	20,6±0,9	25,0±1,0*	23,7±1,1*
ФВ,%	1	47,4±1,7	41,7±1,4*	39,8±0,9*
	2	49,2±1,8	39,4±1,6*	42,8±1,5*

Примечание. \*- $p < 0,05$  достоверность различий с параметрами до пробы.

В основной и контрольной группах изометрическая нагрузка сопровождалась увеличением величины пика А на 9,3% и 7,1%, уменьшением отношения Е/А на 14,1% и 16,1%, сокращением значений IVRT на 19,1% и 23,8%,  $DT_E$  – на 22,1% и 20,5%, повышением уровня КДД на 23,8% и 21,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значение пика Е достоверно не изменилось. Большинство параметров трансмитрального потока в исследуемых группах, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись, в частности, отношение Е/А было ниже исходного уровня на 10,9% и 13,1%, значения IVRT – 17,1% и 14,9% и величина  $DT_E$  – на 15,9% и 14,8%, однако в группе контроля величина пика А значительно снизилась и была на 8,9% ниже исходного уровня ( $p < 0,05$ , табл.6, рис.4).



**Рис.4.** Изменение параметров ДФ ЛЖ у больных ХСН с II типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на момент включения в исследование



В исследуемых группах больных ХСН со II типом ДД изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ ниже исходного уровня на 22,2% и 20,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Фракция выброса, измеренная через 3 минуты отдыха, была ниже значений покоя на 16,1% и 15,0% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.6, рис.3).

Состояние параметров внутрисердечной гемодинамики на фоне динамической нагрузки у больных основной и контрольной групп со II типом ДД до проведения кардиопротективной терапии представлено табл.7.

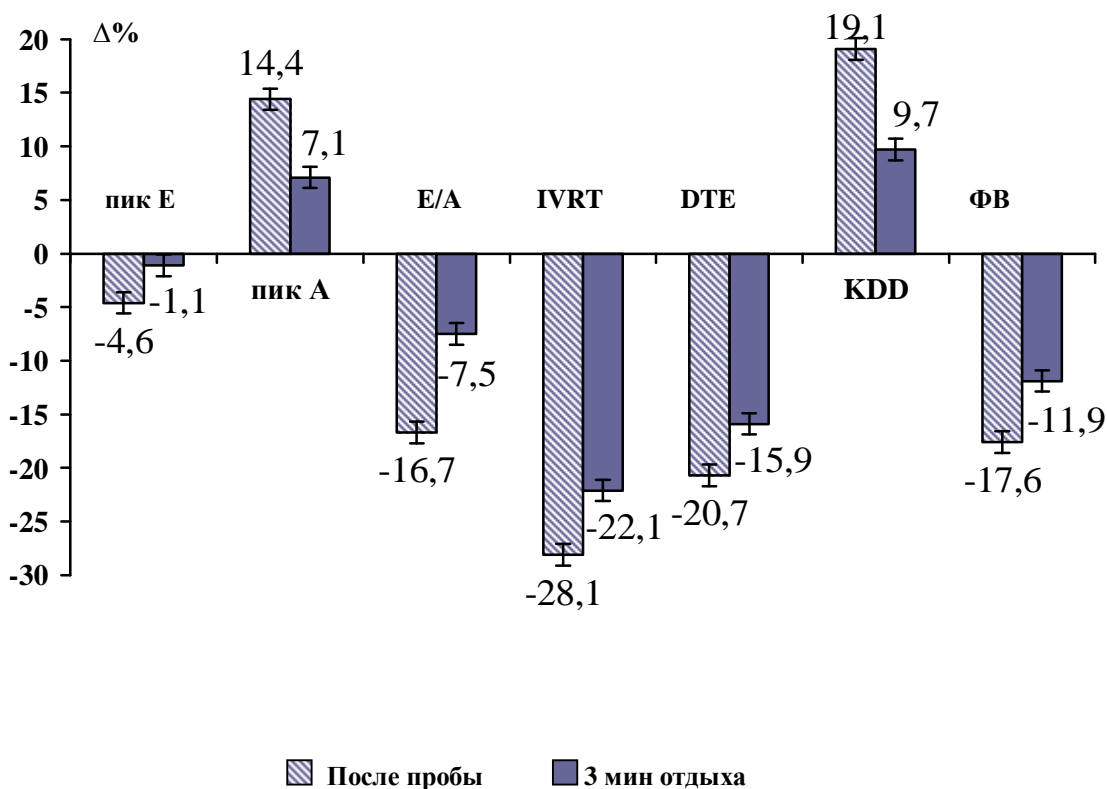
Таблица 7

**Показатели ДФ ЛЖ в ответ на динамическую нагрузку больных ХСН IIА ст. со II типом ДД до начала терапии мексикором в основной (1) и контрольной (2) группах, ( $M \pm m$ )**

Параметры		До пробы	После пробы	3 мин. отдыха
Е, (см/сек)	1	94,4±2,3	90,1±1,7	93,6±1,7
	2	91,3±2,5	86,4±1,8	89,6±1,9
А, (см/сек)	1	50,8±1,7	58,1±1,8*	54,3±1,6*
	2	52,1±1,8	60,1±1,7*	57,2±1,7*
Е/А, (усл.ед.)	1	1,86±0,03	1,55±0,04*	1,72±0,03*
	2	1,75±0,03	1,48±0,04*	1,57±0,04*
IVRT,(сек)	1	0,050± 0,002	0,036±0,002*	0,039±0,002*
	2	0,055±0,002	0,041±0,002*	0,044±0,002*
DT <sub>E</sub> , (сек)	1	0,145±0,005	0,115±0,005*	0,122±0,005*
	2	0,156±0,006	0,120±0,005*	0,128±0,004*
КДД, (мм.рт.ст)	1	22,6±0,7	26,9±0,7*	24,8±0,6
	2	21,0±0,8	27,1±0,8*	26,1±0,7*
ФВ,%	1	48,9±1,6	40,3±1,3*	43,1±1,3*
	2	47,4±1,7	38,9±1,4*	42,7±1,4*

Примечание. \*- $p < 0,05$  достоверность различий с параметрами до пробы.

Исходно в основной и контрольной группах динамическая нагрузка сопровождалась увеличением величины пика А на 14,4% и 15,4%, уменьшением отношения Е/А на 16,7% и 15,4%, сокращением значений IVRT на 28,1% и 25,5%,  $DT_E$  – на 20,7% и 23,1%, повышением уровня КДД на 19,1% и 29,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значение пика Е достоверно не изменялось. Большинство параметров трансмитрального потока в исследуемых группах, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись, в частности, значение пика А превышало исходный уровень на 7,1% и 9,7% соответственно, уровень КДД – 9,7% и 24,3%, отношение Е/А было ниже исходного уровня на 7,5% и 10,3%, значения IVRT – 22,1% и 20,1% и величина  $DT_E$  – на 15,9% и 17,9%, ( $p < 0,05$ , табл.7, рис.5).



**Рис.5.** Изменение параметров ДФ ЛЖ у больных ХСН с II типом ДД в ответ на динамическую нагрузку на момент включения в исследование

В исследуемых группах динамическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным

снижением ФВ ниже исходного уровня на 17,6% и 17,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Фракция выброса, измеренная через 3 минуты отдыха, была ниже значений покоя на 11,9% и 9,9% соответственно (табл.7, рис.4).

Таким образом, применение проб с физической нагрузкой у больных ХСН со II типом ДД приводило усугублению ДД и ухудшению систолической функции ЛЖ ( $p < 0,05$ , табл.6,7, рис.3,4).

Достоверных различий между группами больных по исследуемым параметрам не найдено ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ), что позволяет считать эти группы сопоставимыми и проводить сравнительных анализ характера изменений исследуемых параметров под влиянием используемых медикаментозных средств.

## **2.2. Влияние терапии мексикором в составе комплексной терапии ХСН на клиническое течение заболевания**

Влияние терапии мексикором на клиническое течение ХСН IIА с I и II типом ДД представлено в таблице 8.

При проведении тестирования в основной группе через месяц кардиопротективной терапии сумма баллов по шкале G.Borg составила  $5,8 \pm 0,5$  и была достоверно меньше, чем на момент включения в исследование ( $p < 0,05$ , табл.8). При выполнении пробы уменьшилась выраженность всех неприятных субъективных ощущений, но статистически значимым было только уменьшение выраженности усталости – с  $2,5 \pm 0,2$  до  $1,4 \pm 0,1$  балла ( $p < 0,05$ , табл. 8).

Через 2 месяца терапии мексикором у больных основной группы отмечалось дальнейшее уменьшение общего количества баллов выраженности неприятных ощущений (табл.8). Раздельный анализ показал, что в результате двухмесячной терапии мексикором ослабевали все контролируемые виды неприятных субъективных ощущений, но достоверным было только уменьшение усталости и выраженности одышки ( $p < 0,05$ , табл.8).

Позитивные изменения, достигнутые в основной группе, сохранялись до двух месяцев после отмены мексикора ( $p < 0,05$ , табл. 6).

В группе сравнения за период исследования количественная характеристика субъективных ощущений больных достоверно не изменялась (табл.8).

Таблица 8

**Количественная оценка (в баллах) субъективных ощущений, возникающих при выполнении ТШХ у больных ХСН с I и II типом ДД на фоне терапии мексикором (1) и группе контроля (2), (M±m)**

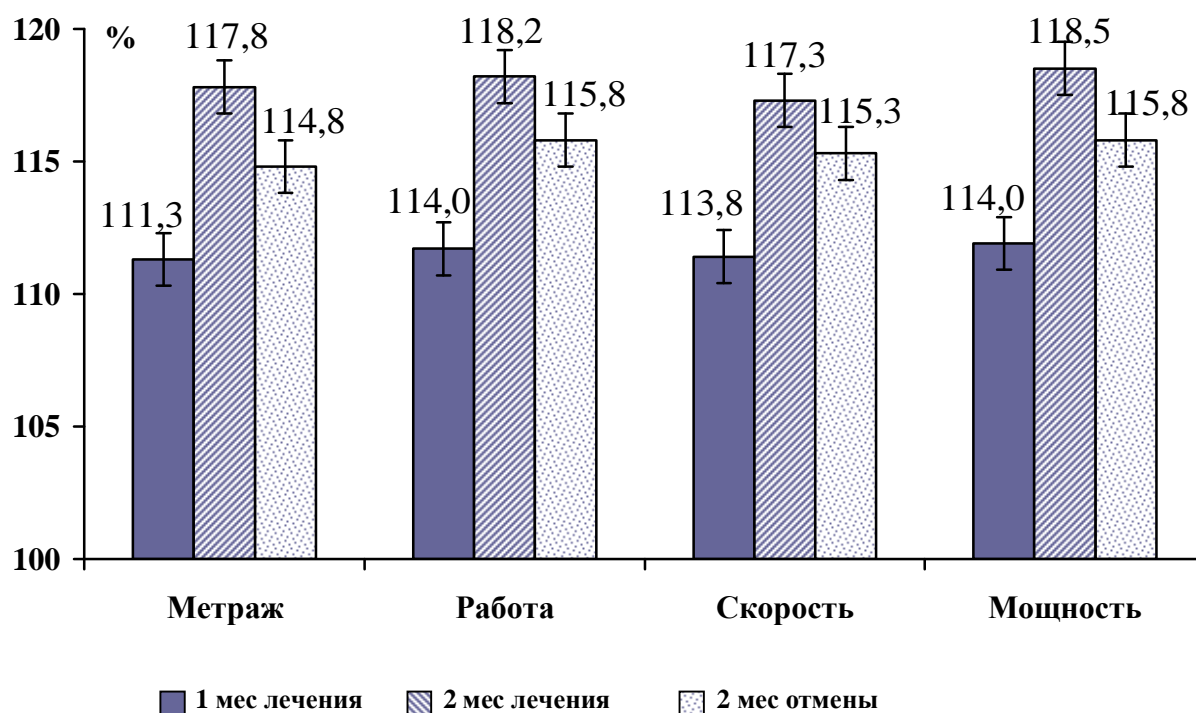
Характер ощущений	Группа	Исходно	Период лечения		Период отмывки
			1 месяц	2 месяца	2 месяца
Одышка	1	2,5±0,2	2,0±0,3	1,8±0,2*	1,9±0,3*
	2	2,3±0,3	2,4±0,2	2,3±0,2	2,4±0,1
Усталость	1	2,5±0,2	1,4±0,1*	1,2±0,1*	1,6±0,2*
	2	2,4±0,2	2,5±0,3**	2,5±0,2**	2,4±0,2**
Боли	1	0,1±0,1	0,1±0,2	0,1±0,1	0,2±0,1
	2	0,2±0,2	0,1±0,3	0,2±0,2	0,2±0,2
Сердцебиение	1	2,2±0,3	2,3±0,1	2,0±0,2	2,2±0,2
	2	2,3±0,1	2,2±0,3	2,2±0,3	2,1±0,2
В целом	1	7,3±0,5	5,8±0,5*	5,1±0,4*	5,9±0,6*
	2	7,2±0,6	7,2±0,8**	7,2±0,7**	7,1±0,5**

Примечание: \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до лечения;\*\*-p<0,05 достоверность различий между группами.

### **2.3. Влияние терапии мексикором на толерантность к физической нагрузке больных ХСН**

Субъективная эффективность мексикора у больных ХСН с I и II типом ДД подтверждалась позитивными изменениями со стороны параметров физической толерантности при проведении ТШХ. Так, у больных с I типом ДД отмечалось достоверное увеличение пройденного пути (S) на 11,4% (p<0,05) к концу 1-го мес. лечения, к концу 2-го мес. лечения – на 17,8 (p<0,05, табл.9, рис.5).

В последующий период, после отмены препарата, величина пройденного пути сохранялась на достигнутом уровне и к концу 2-го мес была выше исходного уровня на 14,8% ( $p < 0,05$ , табл.9, рис.6).



**Рис.6.** Результаты теста с 6-минутной ходьбой больных ХСН с I типом ДД на фоне терапии мексикором.

Наряду с увеличением пройденного пути наблюдался достоверный прирост скорости ходьбы ( $V$ ), объем выполненной работы ( $A$ ), увеличение развиваемой мощности ( $W$ ) (табл.9, рис.6).

Так, через месяц терапии мексикором значение  $V$  увеличилась на 11,4%, показатели  $A$  и  $W$  на 17,8% и 11,9% соответственно в сравнении с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). В конце второго месяца проводимой терапии прирост этих показателей составил 17,3%, 18,2%, 18,5% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Эффект последействия терапии мексикором в отношении показателей толерантности к физической нагрузке сохранялся до 2-х мес после отмены препаратов (табл.9, рис.6).

Таблица 9

**Динамика изменения показателей ТШХ у больных ХСН с I и II типом ДД на фоне терапии мексикором (1) и группе контроля (2), (M±m)**

Показатели			Исходно	Период лечения		Период отмывки
				1 мес. лечения	2 мес. лечения	2 мес. отмены
I тип	S, м	1	330,3±8,9	367,7±10,2*	389,0±8,7*	379,3±10,6*
		2	335,2±10,2	338,2±15,4	338,6±13,3	340,1±15,1
	V, м/с	1	0,92±0,03	1,02±0,03*	1,08±0,02*	1,06±0,03*
		2	0,93±0,03	0,94±0,03	0,94±0,02	0,95±0,02
	A, кгм	1	24825,7±781,7	27720,3±988,3*	29349,3±975,8*	28759,5±813,6*
		2	25140,3±788,3	25365,1±831,3	25395,2±858,3	25507,5±890,3
W, кгм/с	1	68,83±2,20	77,01±2,74*	81,53±2,72*	79,89±2,82*	
	2	69,83±2,74	70,46±2,72	70,54±2,78	70,85±2,81	
II тип	S, м	1	237,4±9,7	256,7±9,2*	265,9±10,1*	261,4±9,4*
		2	254,8±10,2	247,6±10,8	259,8±12,3	262,3±11,2
	V, м/с	1	0,66±0,02	0,71±0,02*	0,74±0,02*	0,73±0,02*
		2	0,71±0,02	0,69±0,03	0,72±0,02	0,72±0,03
	A, кгм	1	18564,7±431,7	20073,9±181,3*	20793,4±375,8*	20441,5±422,6*
		2	19211,9±388,3	18669,0±231,3	19588,9±358,3	19777,4±390,3
W, кгм/с	1	51,6±2,81	55,8±2,78*	57,8±2,72*	56,8±2,74*	
	2	53,4±2,82	51,9±2,72	54,4±2,74	54,9±2,20	

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

В группе сравнения за период наблюдения результаты ТШХ больных ХСН с I типом ДД достоверно не отличались от исходных значений и имели

достоверные различия с параметрами, достигнутыми в процессе терапии у больных основной группы (табл.9).

Исходный уровень физической толерантности у больных основной и контрольной группы со II типом ДД был ниже, чем у больных с I типом ДД (табл.9).

На фоне приема мексикора изменения параметров ТШХ у больных этой подгруппы носили однонаправленный характер, однако, увеличение пройденного пути (S), скорости ходьбы (V), объема выполненной работы (A) и развиваемой мощности (W) было достоверно менее выражено, чем у больных ХСН с I типом ДД ( $p < 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). Так, к концу 1-го мес лечения, отмечалось достоверное увеличение S лишь на 8,2% ( $p < 0,05$ ), V – на 7,5%, показателей A и W – на 8,1% и 7,8% соответственно в сравнении с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ), и только к концу 2-го мес лечения прирост этих показателей составил 11,9%, 12,2%, 12,0%, 11,8% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.9).

Эффект последствия терапии мексикором в отношении вышеуказанных показателей толерантности к физической нагрузке сохранялся до 2-х мес после отмены препаратов ( $p < 0,05$ , табл.9).

В ходе исследования результаты ТШХ у больных группы сравнения со II типом ДД достоверно не отличались от исходных значений и имели достоверные различия с параметрами, достигнутыми в процессе терапии у больных основной группы (табл.9).

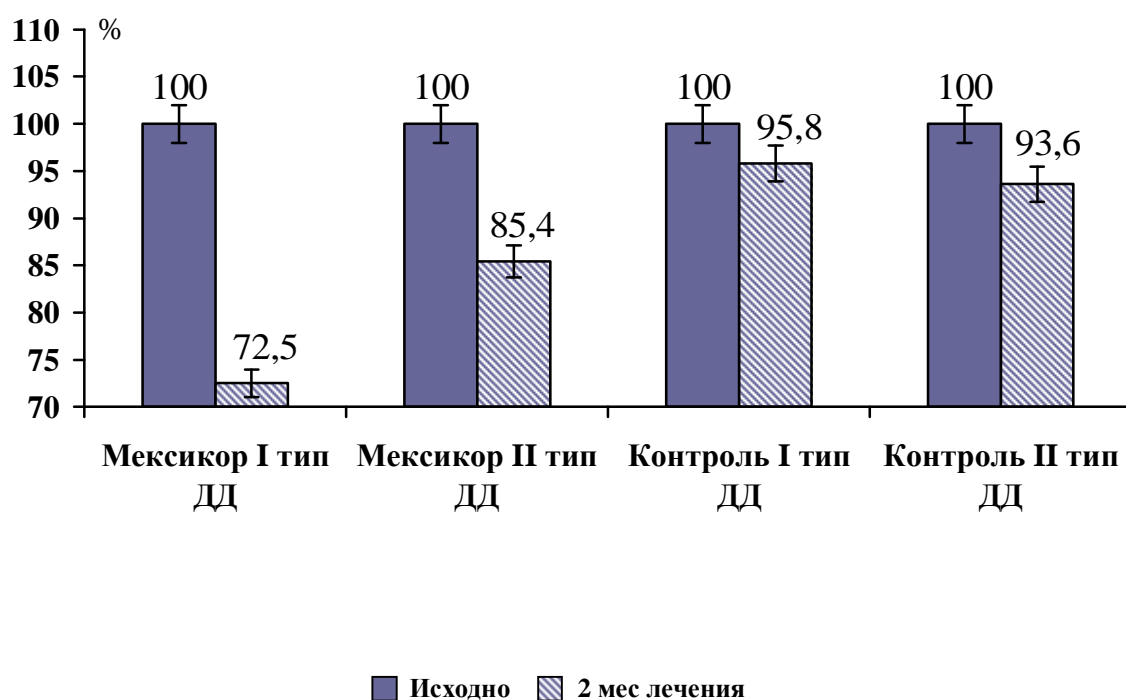
Таким образом, применение мексикора на фоне традиционной терапии ХСН и АПФ,  $\beta_1$ -блокаторами приводило к повышению показателей физической толерантности у больных этой патологией. При этом у больных с I типом ДД прирост параметров ТШХ, характеризующих физическую толерантность, был достоверно ( $p < 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ) большим, чем у больных со II типом ДД.

## 2.4. Влияние мексикора на уровень N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида в крови у больных ХСН

Нами была проведена оценка уровня N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови больных ХСН с I и II типом ДД на фоне лечения мексикором (табл.10).

При 2-х мес терапии мексикором в крови больных ХСН с I и II типом ДД отмечено снижение концентрации NT-proBNP соответственно на 27,5% ( $p<0,05$ ) и 14,6% ( $p<0,05$ , табл.10, рис.7).

В группе сравнения за период исследования уровень NT-proBNP достоверно не изменялся ( $p<0,05$ , табл.10).



**Рис.7.** Концентрация NT-proBNP в плазме крови больных ХСН с I и II типом ДД на фоне кардиопротективной терапии

Как видно из приведенных данных, дополнение традиционной терапии ХСН мексикором приводит к снижению концентрации NT-proBNP в плазме как у больных с I типом, так и со II типом ДД, однако положительное влияние



кардиопротективной терапии у больных с I типом ДД было достоверно большим ( $p < 0,05$ , табл.10, рис.6).

Таблица 10

**Содержание NT-проBNP в крови больных ХСН с I и II типом ДД на фоне терапии мексикором (M<sub>±m</sub>, фмоль/мл)**

Группы пациентов	Тип ДД	До лечения мексикором	После 2-х мес лечения мексикором
Мексикор	I	574,8±29,7	416,6±37,4*
	II	893,4±51,2	763,2±61,3*
Контроль	I	614,5±40,5	589,1±37,4
	II	941,1±60,2	881,2±63,7

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением.

### **2.5. Влияние мексикора на уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови больных ХСН**

Было изучено влияние терапии мексикором в сочетании с традиционными средствами на содержание конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) у больных ХСН ПА, I-II типом ДД (табл.11,12, рис.7,8).

В основной группе через месяц лечения содержание ДК в плазме крови больных ХСН с I и II типом ДД снизилось соответственно на 16,8% и 10,9% ( $p < 0,05$ ), к концу 2-х мес на 29,5% и 17,5% ( $p < 0,05$ ). К концу 2-го мес после отмены препарата концентрация ДК в плазме была достоверно ниже исходного уровня только в подгруппе с I типом ДД на 9,4% ( $p < 0,05$ ) (табл.11, рис.8).

В контрольной группе за период исследования концентрация ДК достоверно не отличалась от исходного значения (табл.11, рис.8).

Таблица 11

**Содержание МДА и ДК в крови у больных ХСН основной (1) и контрольной групп (2) на фоне терапии мексикором ( $M \pm m$ , нмоль/л)**

Группы пациентов		Тип ДД	До лечения	Период лечения		Период отмывки
				1 месяц	2 месяца	
ДК	1	I	14,9±0,5	12,4±0,6*	10,5±0,4*	13,5±0,4*
		II	18,3±0,7	16,3±0,7*	15,1±0,6*	17,1±0,6
	2	I	15,2±0,6	14,8±0,5	15,8±0,6	15,6±0,6
		II	18,1±0,7	19,0±0,8	17,8±0,7	18,3±0,7
МДА	1	I	16,3±0,7	13,4±0,6*	11,8±0,5*	14,2±0,5*
		II	19,1±0,8	16,2±0,7*	15,2±0,7*	17,1±0,6*
	2	I	15,9±0,6	16,2±0,6	16,4±0,6	15,7±0,6
		II	20,1±1,1	20,7±0,8	19,2±0,9	20,7±1,0

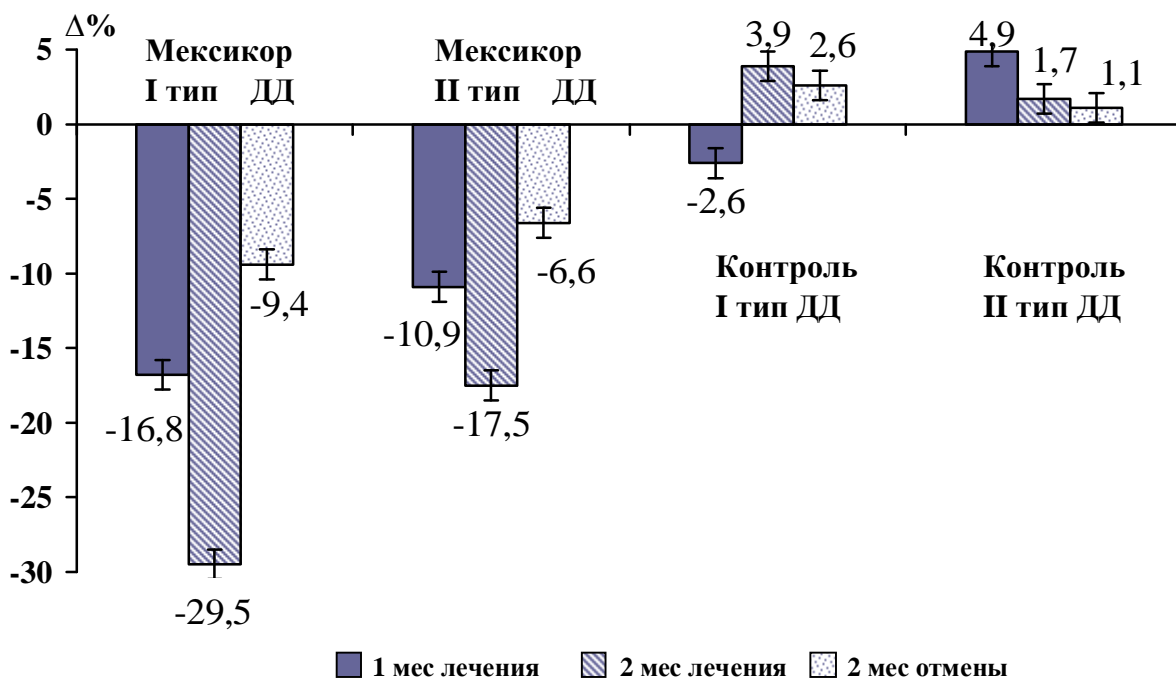
Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением.

Уже к концу 1-го мес терапии мексикором наблюдалось существенное снижение содержания МДА в плазме крови больных ХСН с I и II типом ДД соответственно на 17,8% и 15,2% ( $p < 0,05$ ), к концу 2-х мес на 27,6% и 20,4% ( $p < 0,05$ ). К концу 2-го мес после отмены препарата концентрация МДА в плазме была ниже исходного соответственно на 12,9% и 10,5% ( $p < 0,05$ ) (табл.11, рис.9).

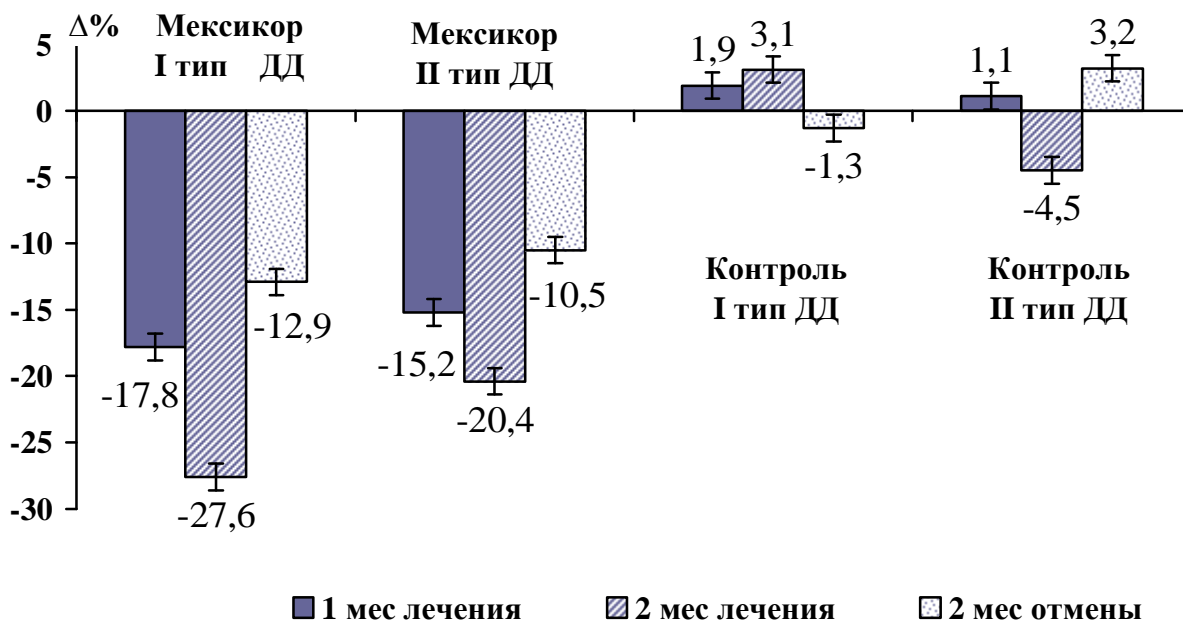
В группе сравнения за период исследования концентрация МДА достоверно не отличалась от исходных значений ( $p < 0,05$ , табл.11).

Как следует из приведенных данных, после включения в лечение больных ХСН мексикора концентрация МДА и ДК в плазме достоверно снижались к окончанию лечения (по критерию  $\chi^2$   $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии у препарата антиоксидантной активности. Однако, описанный

эффект был достоверно более выраженным у больных ХСН с I типом ДД ( $p < 0,05$ , табл.11, рис.8,9).



**Рис.8.** Содержание ДК в плазме крови больных ХСН с I и II типом ДД на фоне терапии мексикором



**Рис.9.** Изменение содержания МДА в крови больных ХСН с I и II типом ДД на фоне терапии мексикором

## 2.6. Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики у ХСН с I типом ДД

### 2.6.1 Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики в покое у ХСН с I типом ДД

В результате месячной терапии мексикором в сочетании с традиционным лечением отмечено некоторое улучшение ДФ ЛЖ в покое: отношение Е/А увеличилось на 6,7%,  $DT_E$  – на 11,3%, снижение уровня КДД составило 17,3% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ , табл.12, рис.9). Изменения времени изоволюмического расслабления, максимальных скоростей трансмитрального потока в период раннего и позднего изгнания и фракции выброса ЛЖ были не достоверны ( $p < 0,05$ , табл.12, рис.9).

В конце второго месяца терапии восстановление показателей ДФ ЛЖ в покое продолжалось, что подтверждается дальнейшим увеличением отношения Е/А на 15,7%, уменьшением значений IVRT на 10,1%, величины  $DT_E$  на 17,1% и снижением уровня КДД на 24,6% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). Разнонаправленные изменение пиковых скоростей трансмитрального потока Е и А также были достоверны ( $p < 0,05$ , табл.12, рис.9). Увеличение ФВ было достоверно и составило 8,4% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ , табл.12, рис.9).

Таблица 12

**Показатели ДФ в покое больных ХСН с I типом ДД в основной (1) и контрольной (2) группах на фоне терапии мексикором, ( $M \pm m$ )**

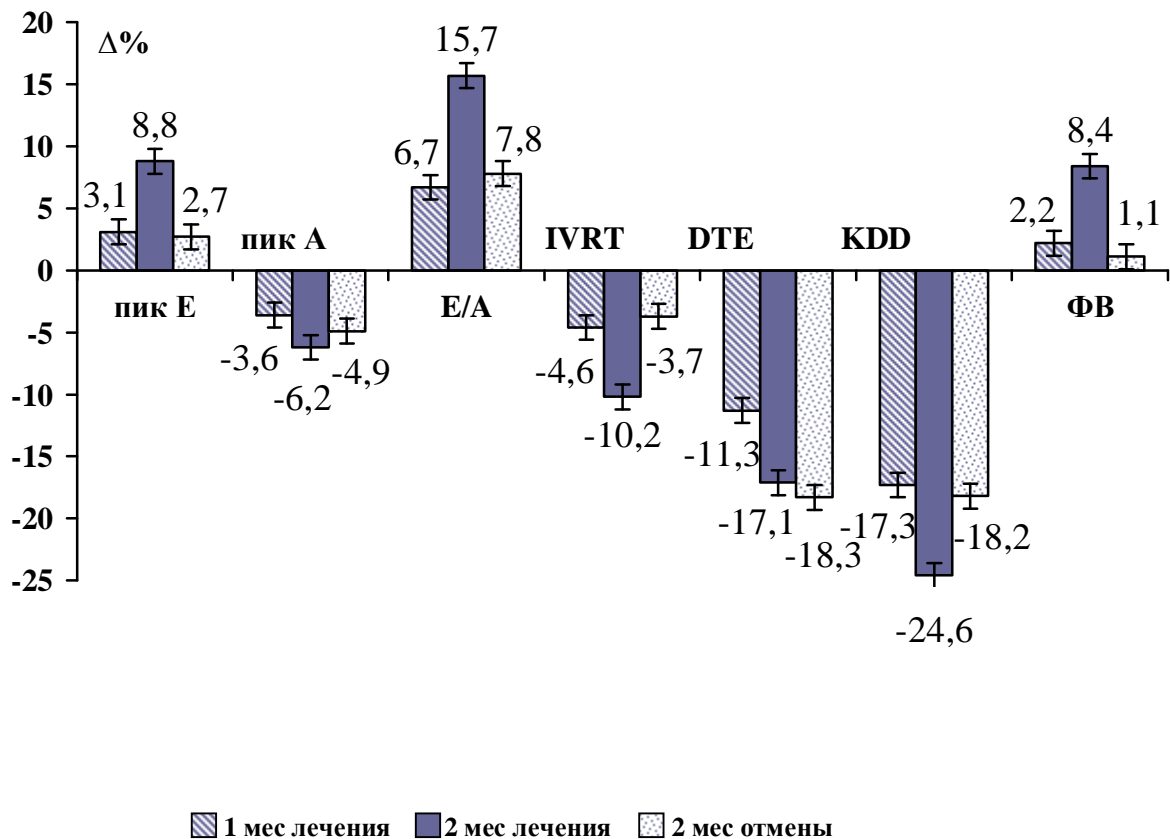
Параметры		Исходно	Период лечения		Период отмывки
			1 месяц	2 месяца	2 месяца
Е, (см/с)	1	60,1±2,15	61,9±2,4	65,4±2,04*	61,7±2,4
	2	62,8±2,1	63,9±2,1	60,9±2,1	60,2±2,1
А, (см/с)	1	67,3±2,1	64,9±1,5	63,1±1,21*	63,9±1,6
	2	70,2±2,2	70,6±2,1	68,3±2,1	68,0±2,1

<b>Е/А, (усл.ед.)</b>	1	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,96±0,02*
	2	0,90±0,04	0,92±0,04	0,89±0,04	0,90±0,04
<b>IVRT, (сек)</b>	1	0,108± 0,004	0,103±0,003	0,097±0,003*	0,104±0,004
	2	0,112±0,003	0,116±0,003	0,112±0,003	0,110±0,003
<b>DT<sub>E</sub>, (сек)</b>	1	0,240±0,002	0,213±0,004*	0,199±0,003*	0,213±0,003*
	2	0,238±0,003	0,240±0,003	0,237±0,002	0,238±0,003
<b>КДД, (мм.рт.ст)</b>	1	16,67±1,13	13,79±0,43*	12,57±0,39*	13,64±0,41*
	2	16,05±1,03	16,21±1,03	16,51±2,04	16,36±1,03
<b>КДО, мл</b>	1	135,9±3,2	136,6±2,4	132,9±2,2	134,1±3,5
	2	135,7±2,2	134,8±2,9	136,6±2,3	137,5±2,2
<b>КСО, мл</b>	1	56,2±2,5	54,8±1,7	48,5±1,3*	54,8±2,1
	2	53,9±1,7	53,6±2,2	56,4±2,3	56,5±1,5
<b>ФВ,%</b>	1	58,6±2,2	59,9±2,2	63,5±2,1*	59,1±2,5
	2	60,4±2,5	60,2±2,2	58,7±1,21	58,9±2,3
	2	62,8±2,1	63,9±2,1	60,9±2,1	60,2±2,1

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

В основной группе больных через два месяца после отмены мексикора, по ряду параметров наблюдался значительный период последствия препарата, в частности, значение DT<sub>E</sub>, уровень КДД были ниже исходных уровней соответственно на 11,1% и 18,2%, отношение Е/А превышало исходное значение на 7,9% (p<0,05). Значения IVRT, пика Е и А, величина ФВ возвращались к исходному уровню (табл.12, рис.10).

В группе сравнения за период наблюдения достоверных изменений со стороны параметров, оценивающих систолическую и диастолическую функцию ЛЖ в покое, не отмечено (табл.12). Различия в динамике параметров ДФ и ФВ между группами достоверны (p<0,05 по критерию  $\chi^2$ ).



**Рис.10.** Изменение показателей ДФ в покое у больных ХСН с I типом ДД на фоне терапии мексикором

Таким образом, терапия мексикором уже через месяц приводила к нормализации параметров трансмитрального потока больных ХСН IIa с I типом ДД в покое: повышалось отношение E/A, увеличивалась величина пика E, уменьшались значения пика A и IVRT, снижался уровень KDD, а через 2 месяца способствовала увеличению ФВ ЛЖ, что свидетельствует о благоприятном воздействии этих препаратов на показатели внутрисердечной гемодинамики в покое. Период последействия мексикора по ряду параметров трансмитрального потока ЛЖ составлял два месяца.

## **2.6.2 Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне изометрической нагрузки у больных ХСН с I типом ДД**

Исходно в основной и контрольной группах изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением релаксации ЛЖ, что нашло отражение в достоверном изменении показателей ДФ ЛЖ: значение пика Е уменьшилось на 12,7% и 12,6%, отношение Е/А – на 19,1% и 17,8%, величина А возросла на 6,5% и 6,2%, уровень КДД повысился на 8,9% и 11,4%, значение IVRT – на 14,8% и 11,6%, показатель  $DT_E$  увеличился на 7,9% и 8,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 3 минуты отдыха, в обеих группах только величина пика А вернулась к исходному уровню, большинство параметров не достигли величин, полученных в покое, в частности, значение пика Е было ниже исходного уровня в основной и контрольной группах соответственно на 10,8% и 12,1%, отношение Е/А – на 14,6% и 16,7%, значение IVRT превышало показатели покоя на 10,2% и 8,9%, величина  $DT_E$  – на 6,3% и 7,9% соответственно, повышение уровня КДД составляло 10,4% и 11,7% ( $p < 0,05$ , табл.13, рис.11-13).

В исследуемых подгруппах основной и контрольной групп изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ ниже исходного уровня на 10,2% и 9,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). Фракция выброса, измеренная через 3 минуты отдыха, в основной группе и группе сравнения была ниже исходных значений на 8,5% и 9,9% (табл.13, рис.13).

В результате месячной терапии мексикором в сочетании с традиционным лечением у больных основной группы в ответ на изометрическую нагрузку были отмечены изменения следующих параметров: величина пика Е увеличилась на 6,5%, отношение Е/А – на 11,6%, значение IVRT сократилось на 13,5%, уровень КДД снизился на 20,9% по сравнению с параметрами покоя, полученными после месяца лечения ( $p < 0,05$ ). Изменения

величины пика А и значения  $DT_E$  были не достоверны. Через 3 минуты отдыха только величина пика Е достоверно не отличалась от значений, полученных в покое, остальные параметры трансмитрального потока не достигли исходного уровня, в частности, повышение отношения Е/А составило 14,7%, снижение значения IVRT и уровня КДД – 19,6% и 22,1% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.13, рис.11-13).

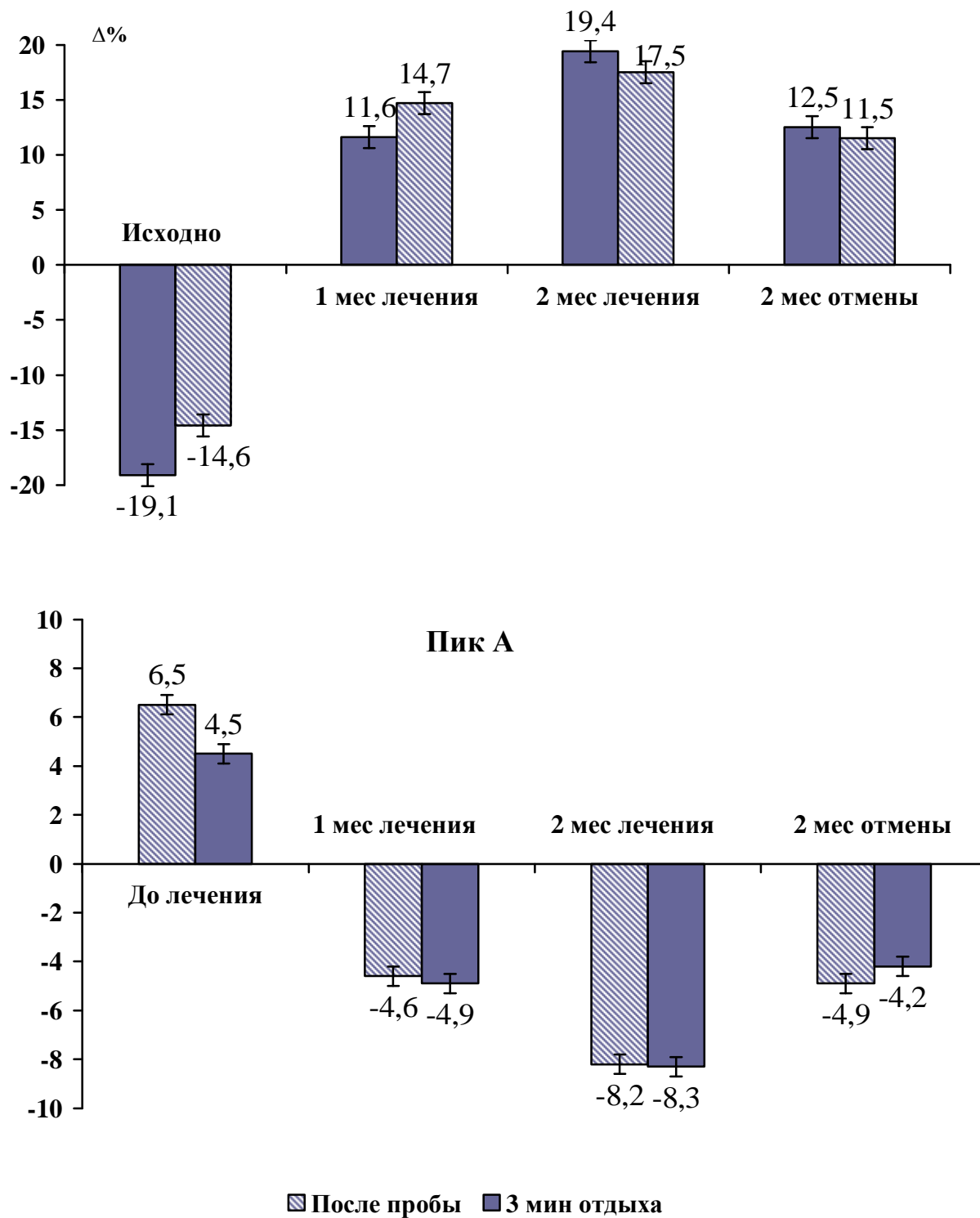
Достоверного изменения значения ФВ в ответ на изометрическую нагрузку не наблюдалось ( $p < 0,05$ , табл.13, рис.13).

Через 2 месяца терапии мексикором реакция на изометрическую нагрузку больных ХСН с I типом ДД в основной группе характеризовались более выраженными позитивными изменениями, чем после месячного курса, в частности, наблюдалось достоверное уменьшение величины  $DT_E$  и пика А соответственно на 7,5% и 8,1%, величины IVRT – на 15,5%, увеличение значения пика Е составило 9,4%, отношения Е/А – 19,4%, уровень КДД снизился на 30,1% ( $p < 0,05$ ). Через 3 минуты отдыха, исследуемые параметры трансмитрального потока к значениям покоя не вернулись (табл.13, рис.11-13).

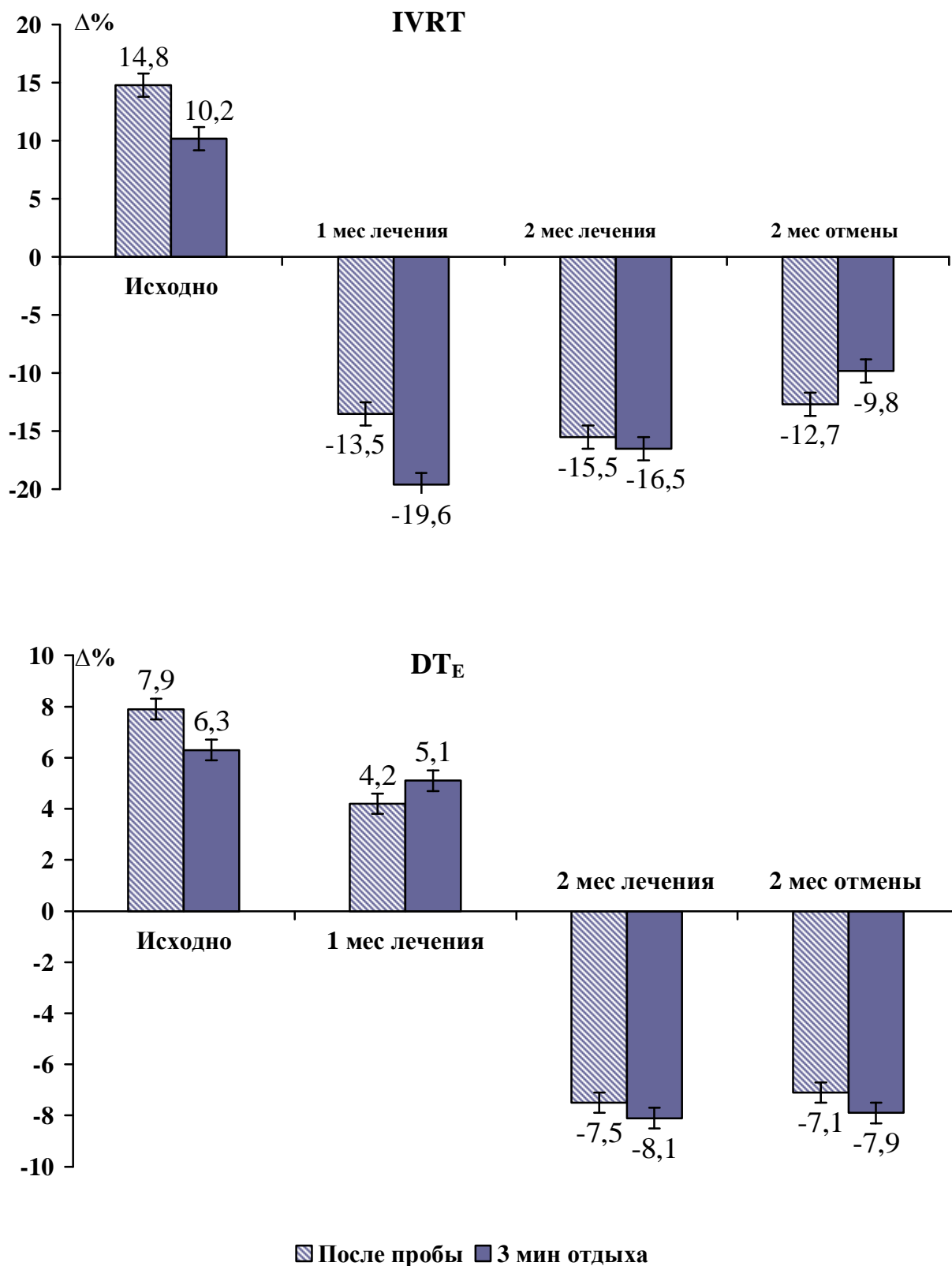
Двухмесячная терапии мексикором характеризовалась приростом ФВ в ответ на изометрическую нагрузку на 6,1% ( $p < 0,05$ ). Через 3 минуты отдыха величина ФВ возвращалась к исходным значениям (табл.13, рис.13).

В основной группе, через два месяца после отмены мексикора, по ряду параметров наблюдался достаточно продолжительный период последствий. Так, изометрическая нагрузка сопровождалась возрастанием значения пика Е и отношения Е/А на 7,2% и 12,5% соответственно, уменьшением величины IVRT на 12,7%, регрессией показателя  $DT_E$  на 7,1% и понижением уровня КДД на 22,2% в сравнении с параметрами покоя. В восстановительный период значения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне ( $p < 0,05$ , табл.13, рис.11-13).

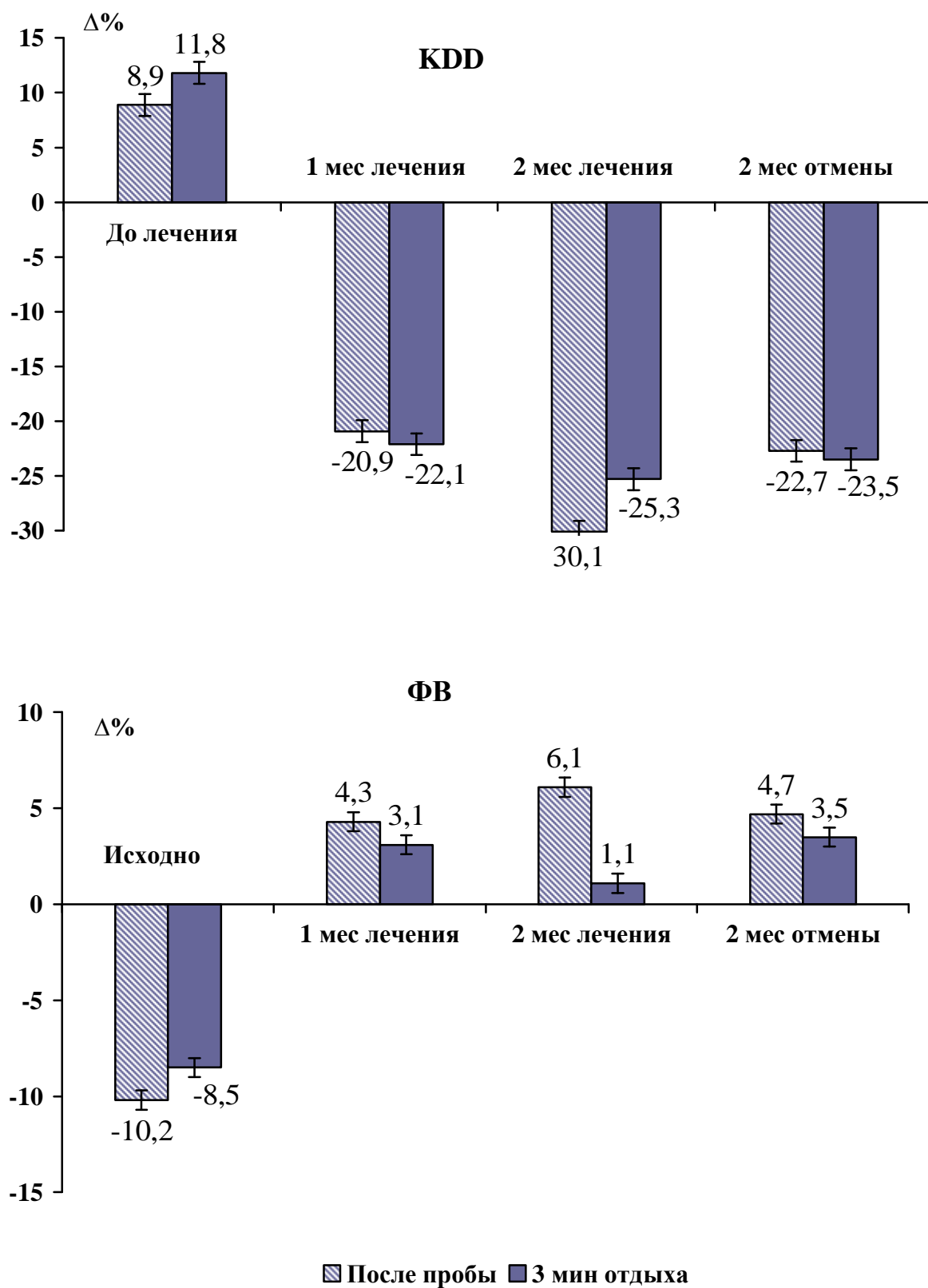




**Рис.11.** Изменение отношения Е/А и значения пика А у больных ХСН с I типом ДД при изометрической нагрузке на фоне терапии мексикором



**Рис.12.** Изменение значений IVRT и DT<sub>E</sub> у больных ХСН с I типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором



**Рис.13.** Изменение величины KDD и ФВ у больных ХСН с I типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором

Изменения величины ФВ, при выполнении нагрузочной пробы было не достоверно и сопоставимо с результатами месячной терапии мексикором (табл.13, рис.13).

Следует отметить, что изменения параметров систолической и ДФ при изометрической нагрузке, полученные в результате терапии мексикором в основной группе достоверно отличались от исходных изменений в этой же группе больных, кроме того, эти изменения имели разнонаправленный характер (табл.13, рис.11-13).

В группе сравнения за период наблюдения достоверных сдвигов параметров диастолического наполнения и ФВ, как в покое, так и при нагрузке не наблюдалось ( $p < 0,05$ , табл.13). Различия в характере изменений параметров ДФ ЛЖ между основной группой и группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

Таким образом, включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН ПА, с I типом ДД привело к улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ как в покое, так и при изометрической нагрузке.

Таблица 13

**Показатели ДФ ЛЖ в ответ на изометрическую нагрузку у больных ХСН с I ДД в основной (1) и контрольной (2) группах на фоне терапии мексикором, (M±m)**

Этапы	Параметры		До пробы	После пробы	3 мин.отдыха
До лечения	Е, см/с	1	60,1±2,15	52,5±1,88*	53,6±2,13*
		2	62,8±2,1	54,9±1,97*	55,2±2,2*
	А, см/с	1	67,3±2,1	71,7±2,1*	70,3±2,3
		2	70,2±2,2	74,6±2,2*	73,3±1,9
	Е/А, усл.ед.	1	0,89±0,02	0,72±0,02*	0,76±0,028*
		2	0,90±0,04	0,74±0,03*	0,75±0,02*
	IVRT, сек	1	0,108±0,004	0,124±0,004*	0,119±0,004*
		2	0,112±0,003	0,125±0,003*	0,122±0,002*

	<b>DT<sub>E</sub>, сек</b>	1	0,240±0,002	0,259±0,001*	0,255±0,001*	
		2	0,238±0,003	0,258±0,002*	0,257±0,003*	
	<b>КДД мм.рт.ст</b>	1	16,7±1,1	18,2±1,3*	18,6±1,4*	
		2	16,1±1,1	17,9±1,2*	17,9±1,2*	
	<b>ФВ, %</b>	1	58,6±2,2	52,6±2,2*	53,6±2, 2*	
		2	60,4±2,5	54,5±2,5*	54,4±2,3*	
<b>1 месяц лечения</b>	<b>Е, см/с</b>	1	61,9±2,4	65,9±2,3*	65,3±2,3	
		2	63,9±2,1	55,6±2,2*	56,1±2,2*	
	<b>А, см/с</b>	1	64,9±1,5	61,9±1,1	61,7±1,0	
		2	70,6±2,1	74,4±1,9	71,5±1,8	
	<b>Е/А, усл.ед.</b>	1	0,95±0,02	1,06±0,03*	1,09±0,03*	
		2	0,92±0,04	0,77±0,02*	0,80±0,02*	
	<b>IVRT, сек</b>	1	0,103±0,003	0,089±0,003*	0,082±0,004*	
		2	0,116±0,003	0,123±0,002*	0,124±0,003	
	<b>DTE, сек</b>	1	0,213±0,004	0,222±0,005	0,224±0,004*	
		2	0,240±0,003	0,259±0,004	0,256±0,004	
	<b>КДД, мм.рт.ст</b>	1	13,79±0,43	10,91±0,62*	10,75±0,61*	
		2	16,21±1,03	18,18±0,43*	17,87±0,43*	
	<b>ФВ, %</b>	1	59,9±2,2	62,5±2,4	61,8±2,4	
		2	60,2±2,2	54,7±2,2*	54,6±2,2*	
	<b>2 месяца лечения</b>	<b>Е, см/с</b>	1	65,4±2,04	71,6±2,14*	70,8±2,02*
			2	60,9±2,1	52,9±2,04*	53,6±2,04*
		<b>А, см/с</b>	1	63,1±1,21	57,9±1,03*	57,8±1,07*
			2	68,3±2,1	71,8±2,2	70,3±2,3
		<b>Е/А, усл.ед.</b>	1	1,03±0,01	1,23±0,02*	1,21±0,01*
			2	0,89±0,04	0,74±0,02*	0,76±0,03*
<b>IVRT, сек</b>		1	0,097±0,003	0,082±0,003*	0,081±0,004*	
		2	0,112±0,003	0,122±0,004*	0,120±0,003*	
<b>DTE, сек</b>		1	0,199±0,003	0,184±0,004*	0,183±0,003*	

		<b>2</b>	0,237±0,002	0,257±0,006**	0,256±0,004**
	<b>КДД, мм.рт.ст</b>	<b>1</b>	12,57±0,39	8,79±0,21*	9,39±0,28*
		<b>2</b>	16,51±2,04	17,88±0,99*	18,63±1,09*
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	63,5±2,1	67,4±2,4*	64,1±2,4
		<b>2</b>	58,7±1,21	52,8±2,1*	52,5±2,2*
<b>2 месяца отмены</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	61,7±2,4	66,2±2,1*	65,8±2,1*
		<b>2</b>	60,2±2,1	52,5±2,2*	53,7±2,2*
	<b>А, см/с</b>	<b>1</b>	63,9±1,6	60,7±1,2	61,2±1,2
		<b>2</b>	68,0±2,1	72,1±2,6*	71,2±2,3
	<b>Е/А, усл.ед.</b>	<b>1</b>	0,96±0,02	1,08±0,02*	1,07±0,03*
		<b>2</b>	0,90±0,04	0,72±0,02*	0,75±0,038*
	<b>IVRT, сек</b>	<b>1</b>	0,102±0,004	0,089±0,004*	0,092±0,005*
		<b>2</b>	0,110±0,003	0,122±0,004*	0,120±0,004*
	<b>DTE, сек</b>	<b>1</b>	0,213±0,003	0,198±0,005*	0,196±0,004*
		<b>2</b>	0,238±0,003	0,256±0,004	0,257±0,004
	<b>КДД, мм.рт.ст</b>	<b>1</b>	13,64±0,41	10,61±0,56*	10,43±0,59*
		<b>2</b>	16,36±1,03	17,87±0,81*	18,02±0,93*
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	59,1±2,5	61,9±2,4	61,2±2,4
		<b>2</b>	58,9±2,3	52,3±2,2*	52,6±2,1*

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

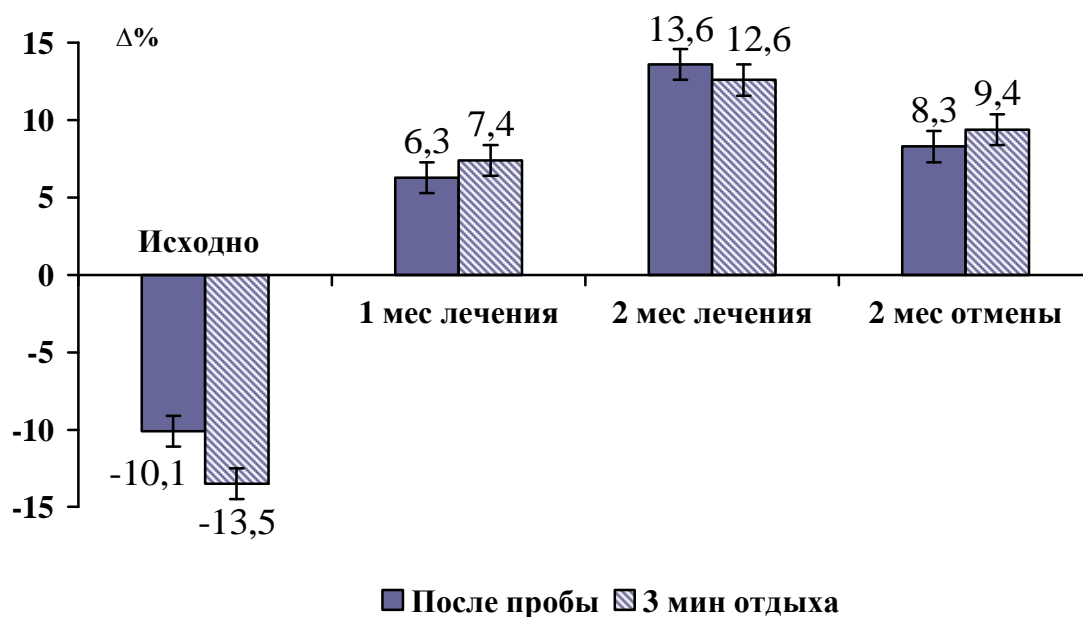
### 2.6.3 Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне динамической нагрузки у больных ХСН с I типом ДД

На момент включения в исследование в обеих группах у больных ХСН с I типом ДД динамическая нагрузка также сопровождалась ухудшением диастолических свойств ЛЖ, в частности, в основной и контрольной группах значение пика E уменьшилось на 7,5% и 7,2%, отношение E/A уменьшилось на 10,1% и 8,9%, уровень КДД повысился на 7,2% и 10,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значения IVRT, пика A и DT<sub>E</sub> в ответ на динамическую нагрузку достоверно не изменились. Через 3 минуты отдыха, в исследуемых группах отмечалось дальнейшее снижение значения пика E на 9,9% и 8,6%, отношения E/A – на 13,5% и 12,2%, повышение уровня KDD составляло 10,9% и 6,5% выше исходного уровня ( $p < 0,05$ , табл.14, рис.14,15).

Динамическая нагрузка также сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ на 9,1% и 12,9% соответственно от исходного уровня ( $p < 0,05$ , табл.13, рис.15). Фракция выброса, измеренная в восстановительный период, к значениям покоя не вернулась. Степень снижения этого параметра в исследуемых группах составила 8,9% и 9,7% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.14, рис.15).

В результате месячной терапии в группе, получавшей мексикор в дополнении к традиционному лечению изменения большинства параметров ДФ ЛЖ, при динамической нагрузке, отличались от изменений этих же параметров на момент включения в исследование. Так, наблюдалось увеличение отношения E/A увеличилось на 6,3%, величина IVRT регрессировала на 13,7%, уровень KDD понизился на 12,2% по сравнению с параметрами покоя, полученными после месяца лечения ( $p < 0,05$ ). Изменения величин пика E, пика A, значения DT<sub>E</sub> были не достоверны ( $p < 0,05$ ). Через 3 минуты отдыха, достигнутые в результате проведения пробы изменения отношения E/A, значения IVRT, уровня KDD сохранялись на достигнутом уровне (табл.14, рис.14,15).

**E/A**



**Рис.14.** Изменение отношения Е/А у больных ХСН с I типом ДД при динамической нагрузке на фоне терапии мексикором

Изменения параметров ДФ ЛЖ, полученные после 2 месяцев терапии мексикором характеризовались более позитивной, чем после месячного курса, реакцией на динамическую нагрузку, в частности, увеличение отношения Е/А составило 13,6%, наблюдалось дальнейшее уменьшение величины IVRT и уровня КДД, соответственно на 12,4% и 19,3% ниже значений покоя, кроме того, сокращение значения  $DT_E$  составило 7,9%, разнонаправленные изменения значений пика Е и пика А также были достоверны ( $p < 0,05$ ). В период восстановления значения параметров трансмитрального потока оставались на достигнутом уровне (табл.14, рис.14,15).

В основной группе через два месяца после отмены мексикора, по ряду параметров наблюдался достаточно продолжительный период последствий, в частности, динамическая нагрузка сопровождалась увеличением отношения Е/А на 8,3%, уменьшением величины IVRT на 7,0%, уровня КДД – на 13,4% по сравнению с параметрами покоя ( $p < 0,05$  табл. 13, рис.13, 14). Изменения остальных параметров (пик Е, пик А,  $DT_E$ ) в ответ на динамическую нагрузку



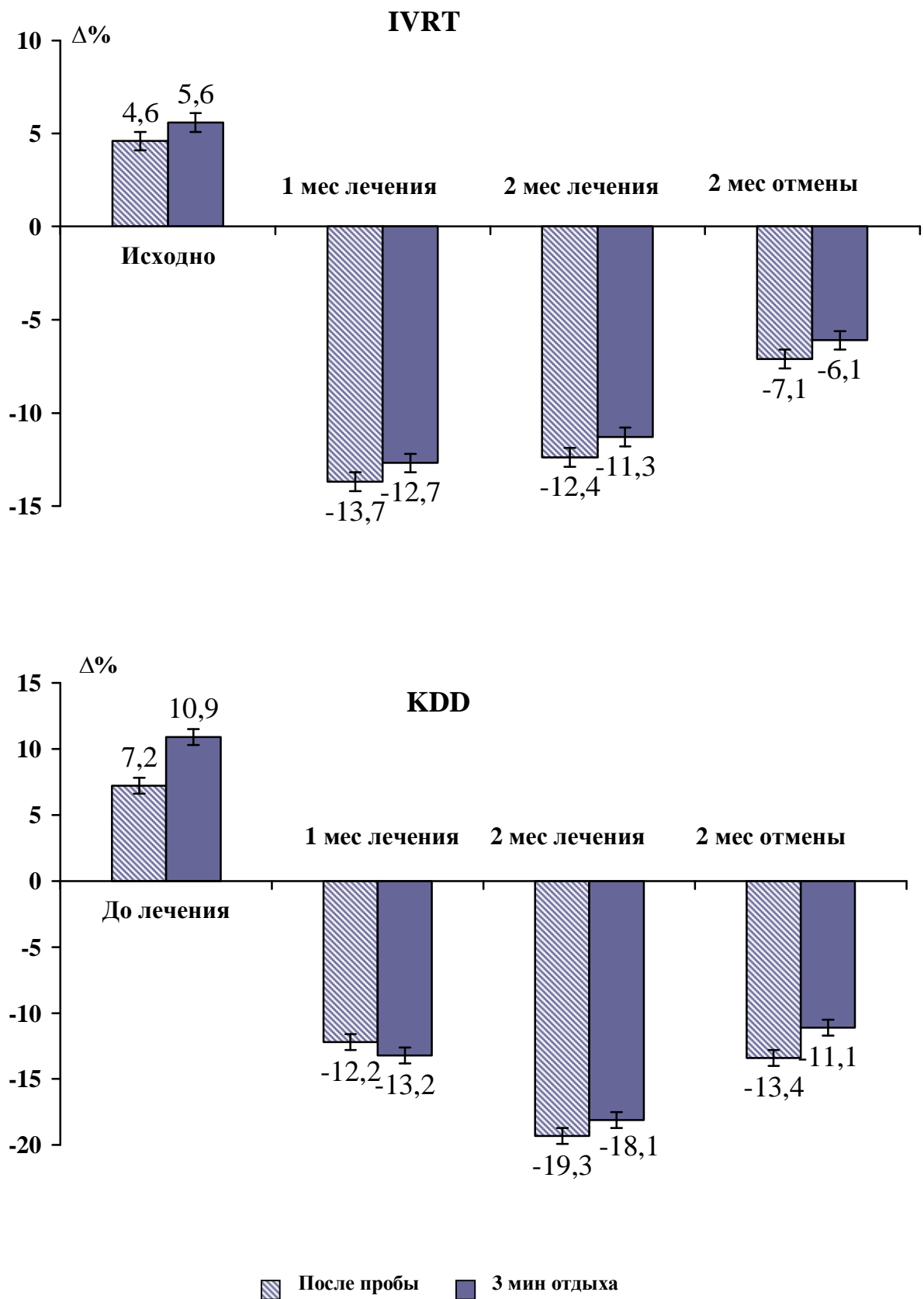
были не достоверны. В восстановительный период значения параметров ДФ все еще достоверно отличались от величин покоя ( $p < 0,05$ , табл.14, рис.14,15).

В процессе кардиопротективной терапии в основной группе динамическая нагрузка не сопровождалась ухудшением систолической функции, однако достоверного прироста ФВ выявлено не было ( $p < 0,05$ , табл.14).

Изменения систолической и диастолической функции при динамической нагрузке, полученные в результате терапии мексикором в основной группе достоверно отличались от исходных изменений в этой же группе больных при выполнении динамической нагрузки, кроме того, эти изменения имели разнонаправленный характер (табл.14, рис.14,15).

В группе сравнения за период наблюдения достоверных сдвигов параметров диастолического наполнения и значения ФВ при нагрузке не наблюдалось. Различия в характере изменений параметров, характеризующих диастолическую и систолическую функцию ЛЖ между основной группой и группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

Таким образом, включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН IIА с I типом ДД привело к уменьшению ДД ЛЖ в ответ на динамическую нагрузку.



**Рис.15.** Изменение значений IVRT и KDD у больных ХСН с I типом ДД в ответ на динамическую нагрузку на фоне терапии мексикором

**Показатели ДФ ЛЖ в ответ на динамическую нагрузку у больных ХСН с I ДД в основной (1) и контрольной (2) группах, (M±m)**

Этапы исследования	Параметры		До пробы	После пробы	3 мин. отдыха	
До лечения	Е, см/с	1	60,3±2,2	55,8±2,1*	54,3±1,7*	
		2	63,0±2,1	58,4±1,9*	57,6±2,3*	
	А, см/с	1	67,5±2,1	69,6±2,1	70,9±2,4	
		2	70,4±2,2	71,9±2,2	73,3±1,8	
	Е/А, усл.ед.	1	0,89±0,02	0,80±0,03*	0,77±0,02*	
		2	0,90±0,04	0,82±0,03*	0,79±0,02*	
	IVRT,сек	1	0,110± 0,004	0,115±0,003	0,116±0,003*	
		2	0,114±0,003	0,118±0,003	0,116±0,002	
	DT <sub>E</sub> , сек	1	0,238±0,002	0,246±0,001	0,245±0,001	
		2	0,236±0,003	0,240±0,004	0,241±0,003	
	КДД, мм.рт.ст	1	16,9±1,1	18,0±1,1*	18,7±1,2*	
		2	16,2±1,0	17,9±1,2*	17,3±1,2*	
	ФВ,%	1	58,2±2,2	52,9±2,2*	53,0±2,2*	
		2	60,0±2,5	52,1±2,3*	54,0±2,3*	
	1 месяц лечения	Е, см/с	1	62,2±2,4	64,6±2,6	64,1±2,4
			2	64,2±2,1	59,1±2,2*	57,9±2,3*
А, см/с		1	65,2±1,5	63,5±1,2	62,9±1,2	
		2	70,9±2,1	72,1±1,8	73,0±1,7	
Е/А, усл.ед.		1	0,95±0,02	1,01±0,03*	1,02±0,03*	
		2	0,92±0,04	0,82±0,03*	0,79±0,02*	
IVRT,сек		1	0,099±0,003	0,085±0,003*	0,086±0,004*	
		2	0,113±0,003	0,118±0,002	0,115±0,003	
DTE, сек		1	0,21-±0,004	0,220±0,005	0,217±0,004	
		2	0,237±0,003	0,228±0,002	0,233±0,003	
КДД, мм.рт.ст		1	14,0±0,4	12,3±0,62*	12,1±0,6*	
		2	16,4±1,1	17,3±0,43*	18,1±0,4*	
ФВ,%		1	59,7±2,2	61,9±2,2	61,7±2,1	
		2	60,0±2,2	53,7±2,3*	54,2±2,3*	

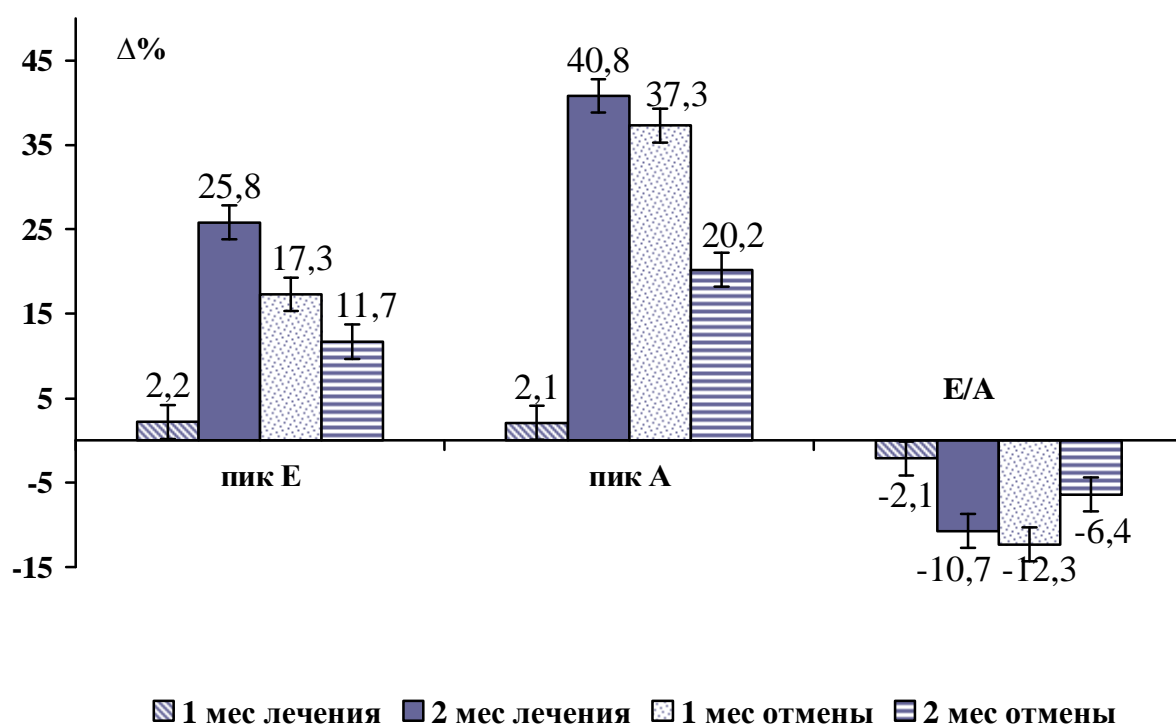
<b>2 месяца лечения</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	65,2±2,04	69,4±2,05*	69,2±1,91*
		<b>2</b>	60,7±2,1	58,0±2,1	56,1±2,1*
	<b>А, см/с</b>	<b>1</b>	62,9±1,21	59,3±1,15*	59,1±1,18*
		<b>2</b>	68,1±2,1	71,5±1,4	73,3±1,4*
	<b>Е/А, усл.ед.</b>	<b>1</b>	1,03±0,01	1,17±0,02*	1,16±0,01*
		<b>2</b>	0,89±0,04	0,81±0,01*	0,77±0,01*
	<b>IVRT,сек</b>	<b>1</b>	0,097±0,003	0,085±0,004*	0,086±0,004*
		<b>2</b>	0,112±0,003	0,116±0,003	0,114±0,003
	<b>DTE, сек</b>	<b>1</b>	0,201±0,004	0,187±0,003*	0,188±0,003*
		<b>2</b>	0,239±0,005	0,114±0,005	0,239±0,004
	<b>КДД, мм.рт.ст</b>	<b>1</b>	12,5±0,39	10,1±0,55*	10,2±0,41*
		<b>2</b>	16,4±1,0	16,8±0,4	18,4±0,4*
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	63,7±2,4	65,4±2,4	64,2±2,4
		<b>2</b>	58,9±2,1	54,5±2,2*	54,7±2,1*
<b>2 месяца отмены</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	61,5±2,4	64,7±2,3	64,3±2,2
		<b>2</b>	60,0±2,1	57,6±2,4	57,2±2,4
	<b>А, см/с</b>	<b>1</b>	63,7±1,6	61,7±1,3	61,6±1,3
		<b>2</b>	67,8±2,1	72,0±2,4*	72,9±2,4
	<b>Е/А, усл.ед.</b>	<b>1</b>	0,96±0,02	1,04±0,02*	1,05±0,02*
		<b>2</b>	0,90±0,04	0,80±0,02*	0,78±0,02*
	<b>IVRT,сек</b>	<b>1</b>	0,103±0,004	0,096±0,004*	0,097±0,004*
		<b>2</b>	0,111±0,003	0,115±0,004	0,115±0,003
	<b>DTE, сек</b>	<b>1</b>	0,211±0,002	0,217±0,004	0,222±0,003
		<b>2</b>	0,236±0,003	0,229±0,005	0,233±0,004
	<b>КДД, мм.рт.ст</b>	<b>1</b>	13,5±0,4	11,7±0,3*	12,1±0,3*
		<b>2</b>	16,2±1,0	17,7±0,4*	17,6±0,4*
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	59,4±2,5	62,1±2,4	61,9±2,4
		<b>2</b>	59,2±2,3	54,6±2,3*	54,1±2,3*

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

## 2.7. Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики у ХСН со II типом ДД

### 2.7.1 Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики в покое у ХСН с II типом ДД

В основной группе больных ХСН со II типом ДД уже через месяц терапии мексикором в сочетании с традиционным лечением отмечено некоторое улучшение ДФ ЛЖ в покое. Так, значение IVRT увеличилось на 39,2%, величина  $DT_E$  – на 15,8%, уровень КДД понизился на 15,1% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). Отмечено достоверное повышение ФВ на 12,2% в сравнении со значениями на момент включения в исследование ( $p < 0,05$ ). Изменения максимальных скоростей трансмитрального потока в период раннего и позднего наполнения, отношения E/A были не достоверны (табл.15, рис.16,17).



**Рис.16.** Изменение величины пика E, пика A и отношения E/A в покое у больных ХСН со II типом ДД на фоне терапии мексикором

Таблица 15

**Показатели ДФ в покое больных ХСН со II типом ДД в основной (1) и контрольной (2) группах на фоне терапии мексикором, (M±m)**

Параметры		Исходно	Период лечения		Период отмывки	
			1 месяц	2 месяца	1 месяц	2 месяца
<b>Е, (см/с)</b>	1	92,2±2,7	94,2±2,0	116,0±1,9*	108,9±2,3*	103,9±2,6*
	2	89,7±2,4	88,2±2,1	91,3±3,2	90,7±2,0	92,6±2,0
<b>А, (см/с)</b>	1	49,4±1,8	50,4±1,8	69,6±1,7*	66,4±1,2*	59,4±1,6*
	2	51,6±1,9	50,4±1,1	50,2±1,4	52,1±1,1	53,1±1,6
<b>Е/А, (усл.ед.)</b>	1	1,87±0,04	1,83±0,03	1,67±0,05*	1,64±0,03*	1,75±0,05*
	2	1,74±0,03	1,80±0,03	1,73±0,04	1,74±0,02	1,75±0,04
<b>IVRT, (сек)</b>	1	0,051±0,003	0,071±0,002*	0,081±0,003*	0,066±0,003*	0,056±0,003*
	2	0,057±0,002	0,059±0,002	0,064±0,004*	0,055±0,006	0,054±0,003
<b>DT<sub>E</sub>, (сек)</b>	1	0,146±0,006	0,169±0,007*	0,182±0,005*	0,162±0,004*	0,163±0,006*
	2	0,158±0,005	0,151±0,007	0,147±0,008*	0,149±0,005	0,162±0,007
<b>КДД, (мм.рт.ст)</b>	1	21,8±1,1	18,5±1,0*	17,3±0,9*	18,1±0,8*	19,1±0,9*
	2	20,6±0,9	20,1±0,9	19,4±0,7	19,8±0,8	21,1±0,8
<b>ФВ,%</b>	1	47,4±1,7	53,2±1,9*	55,1±1,6*	53,2±1,4*	50,4±1,6*
	2	49,2±1,8	50,4±1,7	51,0±1,6	50,1±1,2	48,7±1,5

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

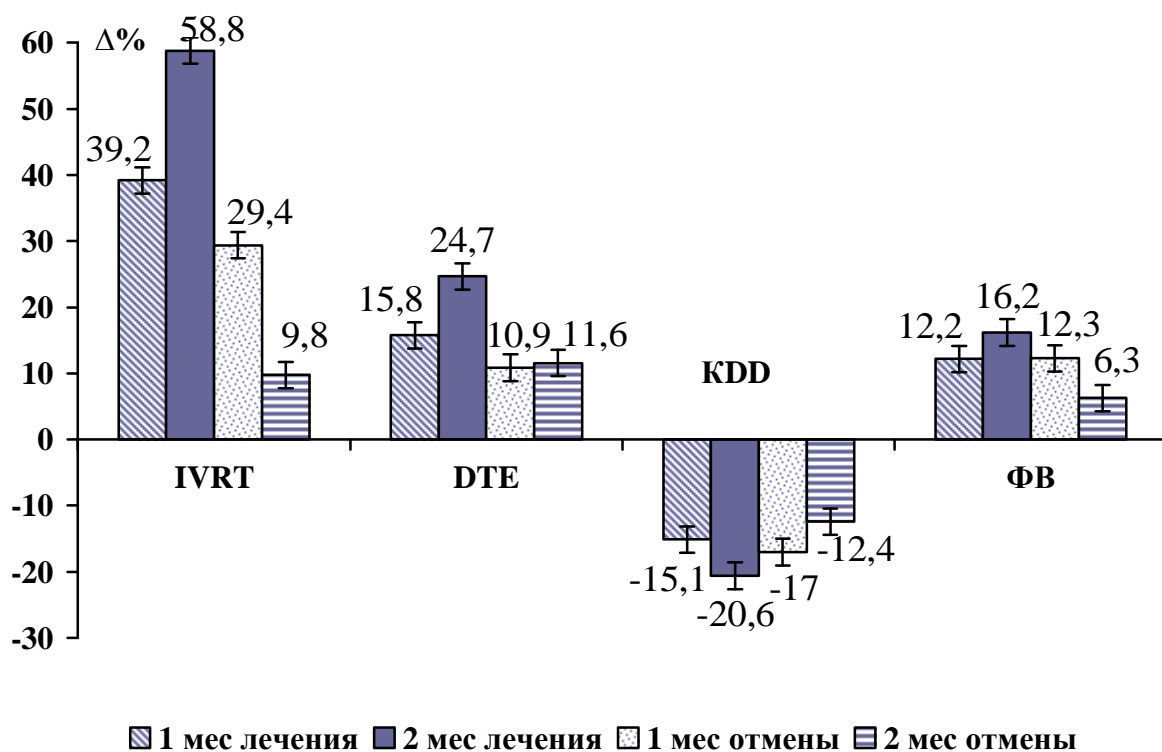
В конце второго месяца терапии восстановление показателей ДФ ЛЖ у больных, получавших мексикор, продолжалось, что подтверждается дальнейшим увеличением значений IVRT на 58,8%, величины DT<sub>E</sub> на 24,7% и снижением уровня КДД на 20,6%, наблюдается снижение отношения E/A на 10,7% по сравнению с исходными значениями (p<0,05). Следует отметить, что снижение последнего достигается за счет выраженного увеличения величины пика A – на 40,8%, в то время как однонаправленное изменение значения пика E было не столь значительным и превышало исходный уровень на 25,8% (p<0,05, табл.15, рис.16). Прирост ФВ составил 16,2% по сравнению с исходными данными (p<0,05, табл.15, рис.16,17).

Через месяц после отмены препарата, у больных основной группы значения параметров систолической и ДФ ЛЖ к исходному состоянию не вернулись, в частности, увеличение значений пика E и пика A составляло соответственно 17,3% и 37,3%, снижение отношения E/A – 12,3%, значения IVRT и DT<sub>E</sub> увеличились на 29,4% и 10,9%, уровень KDD понизился на 17,0% (p<0,05, табл. 14, рис.15, 16). Величина ФВ превышала исходное значение на 12,3% (p<0,05, табл.15, рис.16,17).

Результаты, полученные после двух месяцев отмены мексикора, показали, что, несмотря на уменьшение выраженности позитивных изменений параметров диастолической и систолической функции ЛЖ, достоверность различий между достигнутыми и исходными значениями сохранялась. Так, увеличение значений пика E и пика A составляло соответственно 11,7% и 20,2%, снижение отношения E/A – 6,4%, значения IVRT и DT<sub>E</sub> увеличились на 9,8% и 11,6%, уровень KDD понизился на 12,4% (p<0,05, табл.15, рис.16,17). Величина ФВ превышала исходное значение на 6,3% (p<0,05, табл.15, рис.16,17).

В группе сравнения после двухмесячного наблюдения отмечалось достоверное увеличение величины IVRT и значения DT<sub>E</sub> на 12,3% и 6,9% соответственно (p<0,05), однако остальные исследуемые параметры,

оценивающие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ за период наблюдения достоверно не изменялись ( $p < 0,05$ , табл.15). Различия в динамике параметров систолической и ДФ и между группами достоверны ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).



**Рис.17.** Изменение величины IVRT, DT<sub>E</sub>, уровня KDD и ФВ в покое у больных ХСН со II типом ДД на фоне терапии мексикором

Таким образом, терапия мексикором уже через месяц приводила к уменьшению степени ДД и улучшению систолической функции больных ХСН ПА со II типом ДД в покое: повышались значения IVRT и DT<sub>E</sub>, понижался уровень KDD, повышалась ФВ. Двухмесячный курс кардиопротективной терапии способствовал позитивным изменениям всех исследуемых параметров диастолической и систолической функции, что свидетельствует о благоприятном воздействии мексикора на внутрисердечную гемодинамику в покое. Период последствия мексикора составлял два месяца.



## **2.7.2. Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне изометрической нагрузки у больных ХСН со II типом ДД**

Состояние параметров внутрисердечной гемодинамики на фоне изометрической нагрузки у больных основной и контрольной групп со II типом ДД до проведения кардиопротективной терапии представлено табл. 15.

В основной и контрольной группах изометрическая нагрузка сопровождалась увеличением величины пика А на 9,3% и 7,1%, уменьшением отношения Е/А на 14,1% и 16,1%, сокращением значений IVRT на 19,1% и 23,8%, DT<sub>Е</sub> – на 22,1% и 20,5%, повышением уровня КДД на 23,8% и 21,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Большинство параметров трансмитрального потока в исследуемых группах, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись, в частности, отношение Е/А было ниже исходного уровня на 11,1% и 13,1% соответственно, значения IVRT – 17,1% и 14,9% и величина DT<sub>Е</sub> – на 15,9% и 14,8%, уровень КДД превышал значения покоя на 16,1% и 15,0%, однако в группе контроля величина пика А значительно снизилась и была на 8,9% ниже исходного уровня ( $p < 0,05$ , табл.16, рис.18, 19).

В исследуемых группах изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ ниже исходного уровня на 22,2% и 20,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Величина ФВ, измеренная через 3 минуты отдыха, была ниже значений покоя на 16,1% и 15,0% соответственно (табл.16, рис.20).

Через месяц терапии мексикором в сочетании с традиционным лечением ХСН у больных основной группы в ответ на изометрическую нагрузку было отмечено позитивные изменения параметров ДФ ЛЖ: величина пика А достоверно увеличилась на 21,8%, отношение Е/А снизилось на 22,2%, значения IVRT и DT<sub>Е</sub> уменьшились на 8,3%, и 14,8% соответственно, уровень КДД увеличился на 17,4% по сравнению с параметрами покоя, полученными после месяца лечения ( $p < 0,05$ ). Значение пика Е достоверно не изменилось.

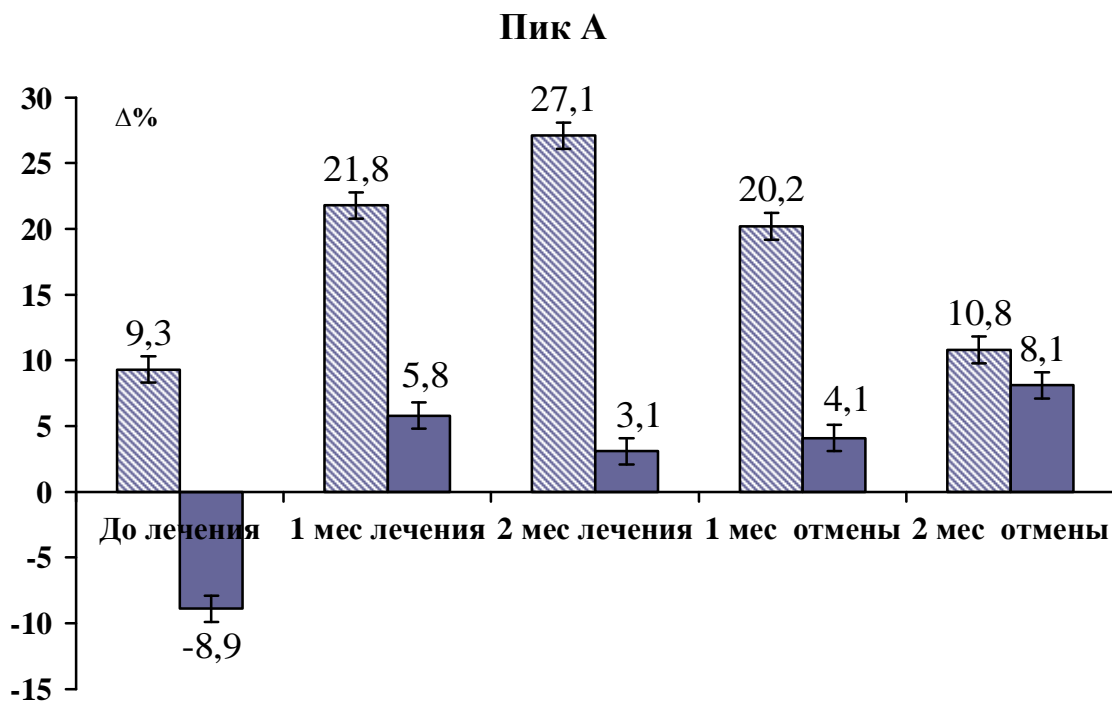
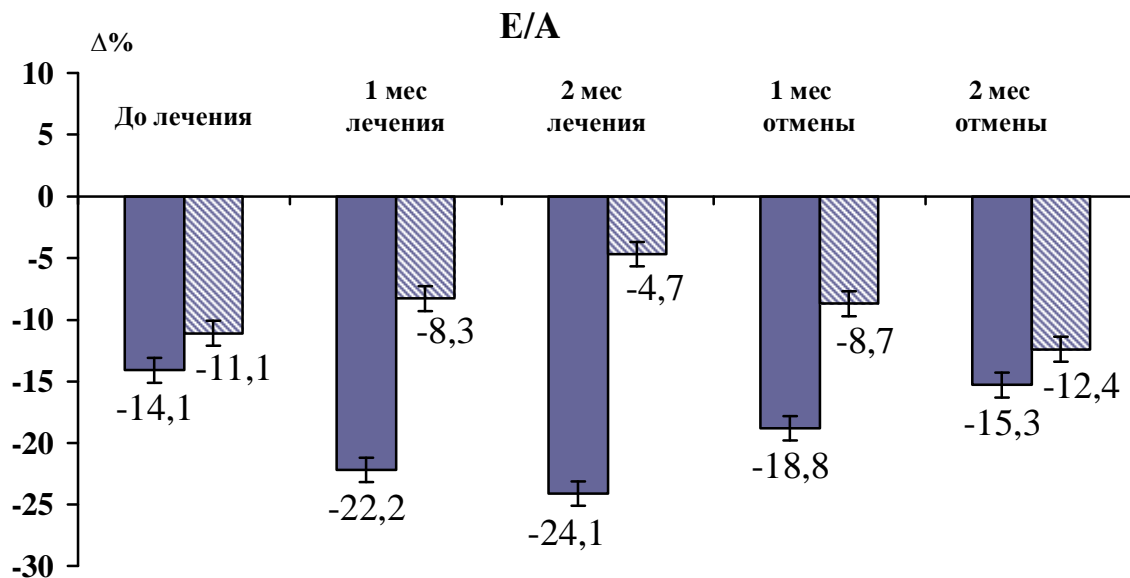
Через 3 минуты отдыха только величина пика А достоверно не отличалась от значений, полученных в покое, остальные параметры приближались к значениям покоя, но не достигали исходного уровня, в частности, снижение отношения Е/А составило лишь 8,3%, значений IVRT и DT<sub>Е</sub> – 7,2% и 10,1% соответственно, повышение уровня КДД – 8,7% (p<0,05, табл.16, рис.18,19).

Степень снижения ФВ в ответ на изометрическую нагрузку через месяц кардиопротективной терапии была достоверно менее выражена чем в исходном состоянии и составила 13,9% (p<0,05). Через 3 минуты отдыха значение ФВ было ниже значений покоя только на 7,3% (p<0,05) (табл.16, рис. 20).

В результате двухмесячной кардиопротективной терапии у больных основной группы на фоне изометрической нагрузки наблюдалось дальнейшее возрастание величины пика А на 27,1%, снижение отношения Е/А и уровня КДД на 24,1% и 14,1% соответственно, кроме того, уменьшение величин IVRT составило лишь 9,9%, DT<sub>Е</sub> – 10,2% (p<0,05). Через 3 минуты отдыха параметры трансмитрального потока достигли величин покоя (табл.16, рис.18,19).

Степень снижения ФВ в ответ на изометрическую нагрузку было сопоставимо с результатами месячной терапии мексикором и составило 12,8% по сравнению с параметрами покоя (p<0,05). Через 3 минуты отдыха значение ФВ достигло исходного уровня (табл.16, рис.20).

В основной группе через месяц после отмены мексикора изменения величин IVRT и DT<sub>Е</sub> при выполнении нагрузочной пробы были сопоставимы с результатами двухмесячной терапии (p<0,05), однако через 3 минуты отдыха значение DT<sub>Е</sub> оставалось на 8,9% ниже величины покоя. Позитивные изменения остальных параметров на фоне изометрической нагрузки и в период восстановления были сопоставимы с изменениями полученными после месячного курса (p<0,05, табл.16, рис.18,19).

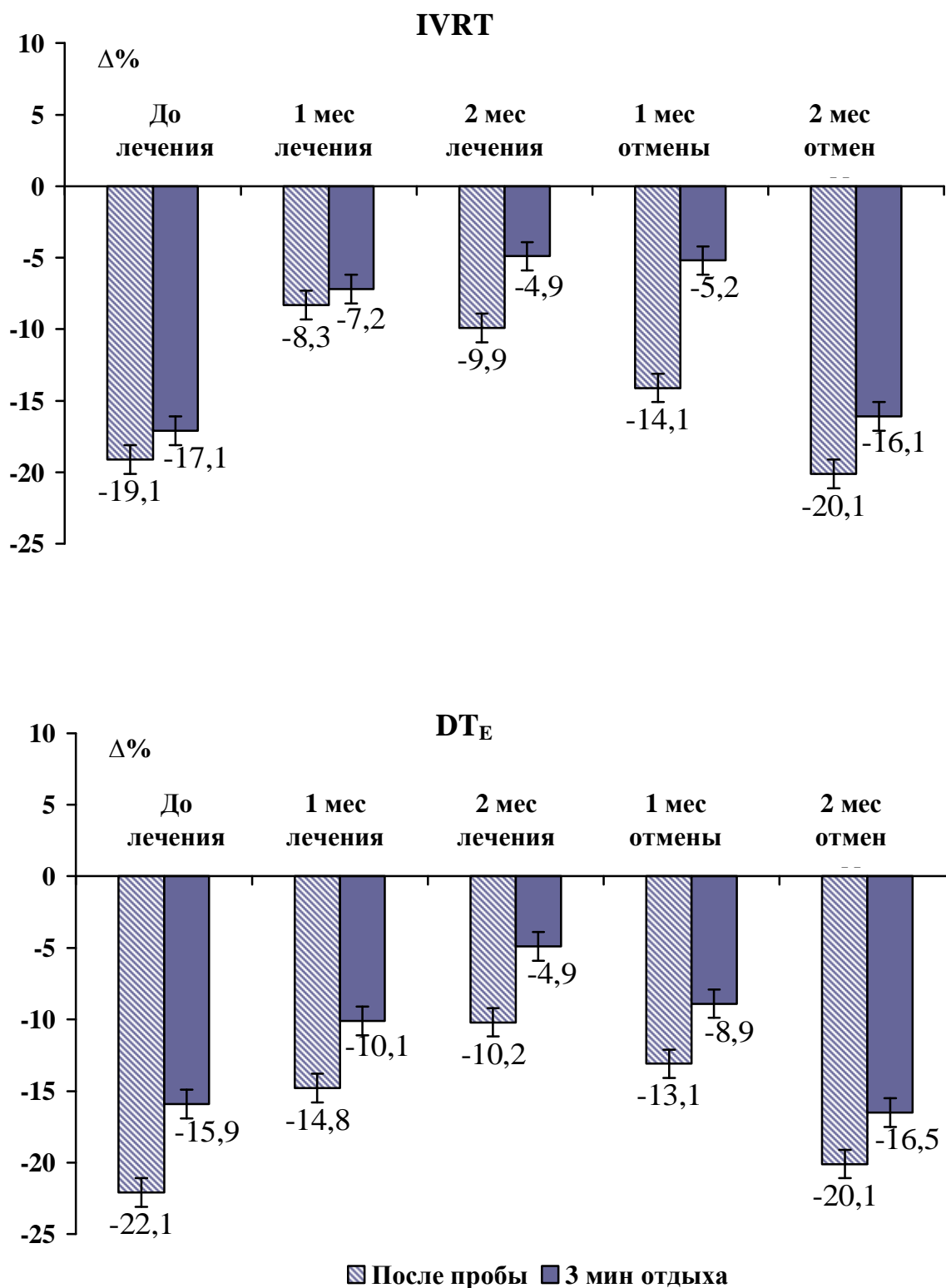


▨ После пробы ■ 3 мин отдыха

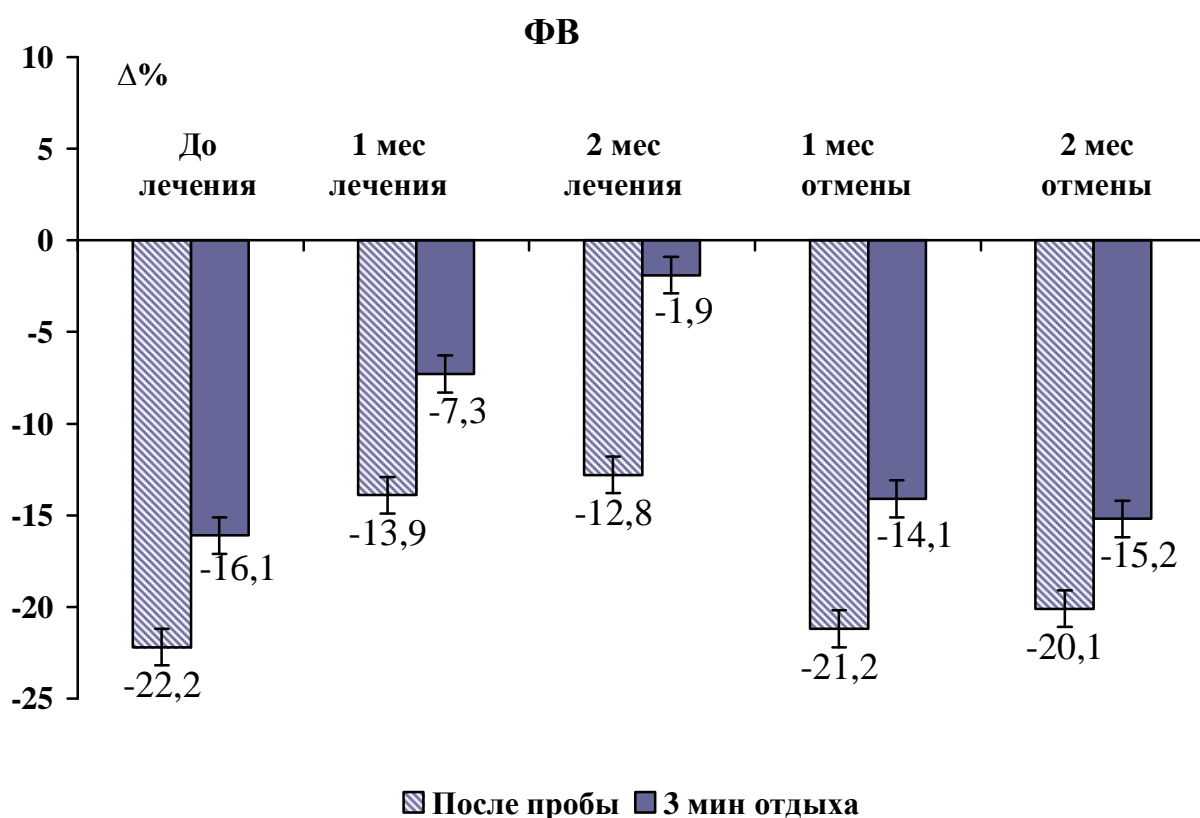
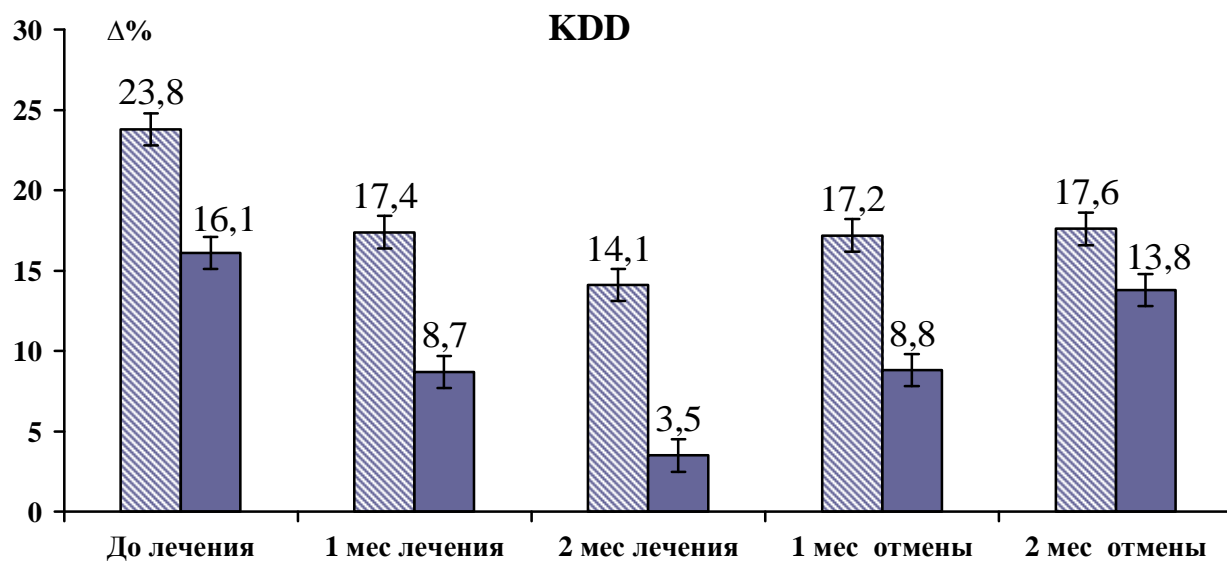
**Рис.18.** Изменение отношения Е/А и значения пика А у больных ХСН с II типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором

Через два месяца после отмены мексикора характер изменений большинства параметров диастолической и систолической функции при выполнении изометрической нагрузки и в период восстановления достоверно

не отличались от контрольной группы и соответствовали изменениям этих параметров на момент включения в исследование ( $p < 0,05$ , табл.16, рис.17,18).



**Рис.19.** Изменение значений IVRT и DT<sub>E</sub> у больных ХСН с II типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором



**Рис.20.** Изменение уровня KDD и ФВ у больных ХСН с II типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором

В группе сравнения за период наблюдения достоверных сдвигов параметров диастолического наполнения и систолической функции, как в покое, так и в ответ на изометрическую нагрузку не наблюдалось. Различия в характере изменений параметров ДФ ЛЖ на фоне терапии мексикором между основной группой и группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ , табл.16).

Следует отметить, что в результате терапии мексикором направленность и характер изменений параметров систолической и ДФ при изометрической нагрузке, не отличались от изменений, полученных до включения в терапию мексикора, однако под влиянием кардиопротективной терапии отмечалось достоверно большее повышение значения пика А и снижение отношения Е/А, меньшее повышение уровня КДД, степень уменьшения величин IVRT, DT<sub>Е</sub> и ФВ также была не такой значительной. Кроме того, восстановление параметров трансмитрального потока после изометрической физической нагрузки наблюдалось только в основной группе, в группе сравнения исследуемые параметры ДФЛЖ не достигали исходных величин (табл.16, рис.18-20).

Таблица 16

**Показатели ДФ в ответ на изометрическую нагрузку у больных ХСН со II типом ДД в основной (1) и контрольной (2) группах на фоне терапии мексикором, (M±m)**

Этапы	Параметры		До пробы	После пробы 1 минута	3 минуты отдыха
До лечения	Е, см/с	1	92,2±2,7	90,4±2,1	89,4±1,9
		2	89,7±2,4	82,5±1,6*	84,3±1,1*
	А, см/с	1	49,4±1,8	54,0±1,6*	45,0±1,4*
		2	51,6±1,9	55,2±1,6*	55,7±1,9*
	Е/А, усл.ед.	1	1,87±0,04	1,60±0,04*	1,66±0,02*
		2	1,74±0,03	1,46±0,02*	1,51±0,02*
	IVRT, сек	1	0,051± 0,003	0,041±0,002*	0,044±0,002*
		2	0,057±0,002	0,043±0,002*	0,048±0,002*
	DT <sub>Е</sub> , сек	1	0,146±0,006	0,128±0,005*	0,122±0,005*
		2	0,158±0,005	0,126±0,006*	0,134±0,004*
	КДД,	1	21,8±1,1	27,0±1,3*	25,3±0,8*

	<b>мм.рт.ст</b>	2	20,6±0,9	25,0±1,0*	23,7±1,1*	
	<b>ФВ,%</b>	1	47,4±1,7	41,7±1,4*	39,8±0,9*	
		2	49,2±1,8	39,4±1,6*	42,8±1,5*	
<b>1 месяц лечения</b>	<b>Е, см/с</b>	1	94,2±2,0	89,5±2,1	91,4±1,8	
		2	88,2±2,1	80,3±2,2*	83,8±1,1	
	<b>А, см/с</b>	1	50,4±1,8	64,4±1,5*	53,4±1,1	
		2	50,4±1,1	52,7±1,4	54,9±1,1	
	<b>Е/А, усл.ед.</b>	1	1,83±0,03	1,43±0,05*	1,68±0,04*	
		2	1,80±0,03	1,57±0,04*	1,62±0,04*	
	<b>IVRT, сек</b>	1	0,071±0,002	0,065±0,003*	0,066±0,002*	
		2	0,059±0,002	0,047±0,002*	0,051±0,002*	
	<b>ДТЕ, сек</b>	1	0,169±0,007	0,144±0,006*	0,130±0,005*	
		2	0,151±0,007	0,122±0,005*	0,127±0,005*	
	<b>КДД, мм.рт.ст</b>	1	18,5±1,0	21,7±0,8*	20,1±0,7*	
		2	20,1±0,9	24,2±1,1*	22,8±1,1*	
	<b>ФВ,%</b>	1	53,2±1,9	47,5±1,3*	49,5±1,5*	
		2	50,4±1,7	38,8±1,4*	42,8±1,6*	
	<b>2 месяца лечения</b>	<b>Е, см/с</b>	1	116,0±1,9	112,5±3,1	113,7±3,3
			2	91,3±3,2	84,5±1,9*	85,8±1,9*
<b>А, см/с</b>		1	69,6±1,7	88,4±1,9*	71,8±1,2	
		2	50,2±1,4	57,5±1,3*	54,2±1,4*	
<b>Е/А, усл.ед.</b>		1	1,67±0,05	1,27±0,04*	1,59±0,03	
		2	1,73±0,04	1,47±0,03*	1,57±0,03*	
<b>IVRT, сек</b>		1	0,081±0,003	0,073±0,004*	0,077±0,003	
		2	0,064±0,004	0,050±0,004*	0,055±0,003*	
<b>ДТЕ, сек</b>		1	0,182±0,005	0,263±0,005*	0,173±0,004	
		2	0,147±0,008	0,120±0,004*	0,128±0,004*	
<b>КДД,</b>	1	17,3±0,9	19,7±0,8*	17,9±0,9		

	<b>мм.рт.ст</b>	<b>2</b>	19,4±0,7	23,3±1,1*	22,6±1,0*	
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	55,1±1,6	47,4±1,2*	54,0±1,1	
		<b>2</b>	51,0±1,6	40,8±1,4*	44,4±1,3*	
<b>1 месяц отмены</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	108,9±2,3	106,2±2,2	110,1±2,1	
		<b>2</b>	90,7±2,0	82,3±1,9*	86,8±1,8	
	<b>А, см/с</b>	<b>1</b>	66,4±1,2	79,8±1,2*	69,1±1,1	
		<b>2</b>	52,1±1,1	54,7±1,1	55,3±1,3*	
	<b>Е/А, усл.ед.</b>	<b>1</b>	1,64±0,03	1,33±0,03*	1,51±0,03*	
		<b>2</b>	1,74±0,02	1,5±0,03*	1,57±0,03*	
	<b>IVRT, сек</b>	<b>1</b>	0,066±0,003	0,057±0,003*	0,063±0,003	
		<b>2</b>	0,055±0,006	0,042±0,004*	0,047±0,004*	
	<b>DTE, сек</b>	<b>1</b>	0,162±0,004	0,141±0,005*	0,147±0,004*	
		<b>2</b>	0,149±0,005	0,123±0,006*	0,128±0,004*	
	<b>КД, мм.рт.ст</b>	<b>1</b>	18,1±0,8	21,2±0,9*	19,7±0,7*	
		<b>2</b>	19,8±0,8	24,2±0,9*	22,8±0,9*	
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	53,2±1,4	42,9±1,1*	45,7±0,9*	
		<b>2</b>	50,1±1,2	39,1±0,8*	42,1±0,8*	
	<b>2 месяца отмены</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	103,9±2,6	97,6±2,2*	99,0±2,3
			<b>2</b>	92,6±2,0	86,1±2,4*	87,2±2,4
<b>А, см/с</b>		<b>1</b>	59,4±1,6	65,8±1,5*	64,2±1,4*	
		<b>2</b>	53,1±1,6	59,1±1,5*	57,3±1,5*	
<b>Е/А, усл.ед.</b>		<b>1</b>	1,75±0,05	1,48±0,04*	1,54±0,04*	
		<b>2</b>	1,75±0,04	1,46±0,03*	1,52±0,05*	
<b>IVRT, сек</b>		<b>1</b>	0,056±0,003	0,046±0,003*	0,047±0,002*	
		<b>2</b>	0,054±0,003	0,043±0,004*	0,045±0,004*	
<b>DTE, сек</b>		<b>1</b>	0,163±0,006	0,130±0,003*	0,136±0,003*	
		<b>2</b>	0,162±0,007	0,128±0,005*	0,139±0,005*	
<b>КД,</b>		<b>1</b>	19,1±0,9	22,5±0,8*	21,7±0,7*	



	<b>мм.рт.ст</b>	<b>2</b>	21,1±0,8	25,1±0,9*	21,1±0,7*
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	50,4±1,6	40,3±1,2*	42,7±1,2*
		<b>2</b>	48,7±1,5	39,8±1,3*	41,7±1,0*

Примечание. \*- $p < 0,05$  достоверность различий с параметрами до пробы.

Таким образом, включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН IIА, со II типом ДД способствовало уменьшению степени ДД ЛЖ, приблизив значения параметров трансмитрального потока к I типу ДД и улучшению систолической функции ЛЖ в ответ на изометрическую нагрузку.

### **2.7.3. Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне динамической нагрузки у больных ХСН со II типом ДД**

Исходно в основной и контрольной группах динамическая нагрузка сопровождалась увеличением величины пика А на 14,4% и 15,4%, уменьшением отношения Е/А на 16,7% и 15,4%, сокращением значений IVRT на 28,1% и 25,5%, DT<sub>Е</sub> – на 20,7% и 23,1%, повышением уровня КДД на 19,1% и 29,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значение пика Е достоверно не изменялось. Большинство параметров трансмитрального потока в исследуемых группах, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись, в частности, значение пика А превышало исходный уровень на 7,1% и 9,7% соответственно, уровень КДД – 9,7% и 24,3%, отношение Е/А было ниже исходного уровня на 7,5% и 10,3%, значения IVRT – 22,1% и 20,1% и величина DT<sub>Е</sub> – на 15,9% и 17,9%, ( $p < 0,05$ , табл.17, рис.21-23).

В исследуемых группах динамическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением ФВ ниже исходного уровня на 17,6% и 17,9% соответственно

( $p < 0,05$ ). Фракция выброса, измеренная через 3 минуты отдыха, была ниже значений покоя на 11,9% и 9,9% соответственно (табл.17, рис.23).

Через месяц терапии мексикором в сочетании с традиционным лечением ХСН у больных основной группы в ответ на динамическую нагрузку было отмечено позитивные изменения параметров диастолической функции ЛЖ: величина пика А достоверно увеличилась на 30,1%, отношение Е/А снизилось на 21,6%, значения IVRT и  $DT_E$  уменьшились на 12,5%, и 11,2% соответственно, уровень KDD увеличился на 15,5% по сравнению с параметрами покоя, полученными после месяца лечения ( $p < 0,05$ ). Значение пика Е достоверно не изменилось. Через 3 минуты отдыха параметры трансмитрального потока не достигали исходного уровня, в частности, снижение отношения Е/А составило 8,6%, значений IVRT и  $DT_E$  – 13,9% и 6,1% соответственно, повышение уровня KDD и пика А составило 8,3% и 7,2% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.17, рис.21-23).

Степень снижения ФВ в ответ на динамическую нагрузку через месяц кардиопротективной терапии была достоверно менее выражена чем в исходном состоянии и составила 6,1% ( $p < 0,05$ ). Через 3 минуты отдыха значение ФВ вернулось к значениям покоя ( $p < 0,05$ , табл.17, рис.23).

В результате двухмесячной терапии мексикором у больных основной группы на фоне динамической нагрузки существенных изменений параметров трансмитрального потока по сравнению с первым месяцем кардиопротективного лечения не наблюдалось. Так, отношение Е/А и уровень КДД уменьшились на 14,9% и 17,8% соответственно, величина пика А возросла на 23,9%, уменьшение величин IVRT составило 12,5%,  $DT_E$  – 11,1% ( $p < 0,05$ ). Однако через 3 минуты отдыха параметры IVRT и  $DT_E$  достигли исходного уровня (табл.17, рис.22). Большинство же параметров трансмитрального потока к значениям покоя не вернулись, в частности, снижение отношения Е/А составило 8,3%, повышение уровня KDD и пика А составило 16,1% и 8,2% соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл.17, рис.21-23).

Снижение ФВ в ответ на динамическую нагрузку составило 15,9% по сравнению с параметрами покоя ( $p < 0,05$ ). В восстановительный период ФВ достигла значений покоя (табл.17, рис.23).

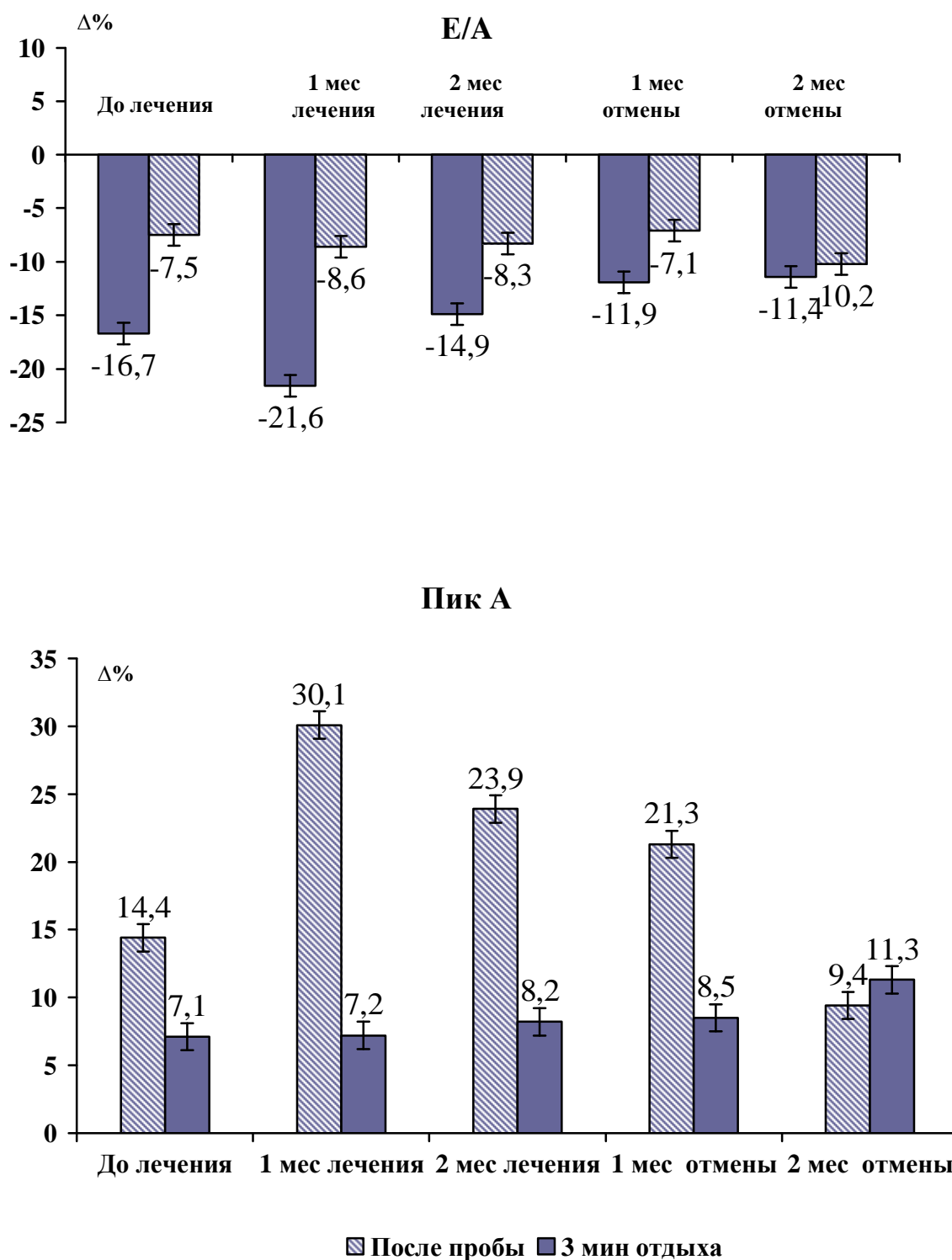
В основной группе через месяц после отмены мексикора позитивные изменения параметров трансмитрального потока при выполнении пробы с динамической нагрузкой были сопоставимы с результатами двухмесячной терапии ( $p < 0,05$ ), однако через 3 минуты отдыха параметры IVRT и  $DT_E$  и ФВ к исходным значениям не вернулись и оставались ниже величин покоя на 8,9%, 6,9% и 12,4% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.17, рис.21-23).

Через два месяца после отмены препарата характер изменений большинства параметров диастолической и систолической функции при выполнении динамической нагрузки и в период восстановления достоверно не отличались от контрольной группы и соответствовали изменениям этих параметров на момент включения в исследование ( $p < 0,05$ , табл.17, рис.21-23).

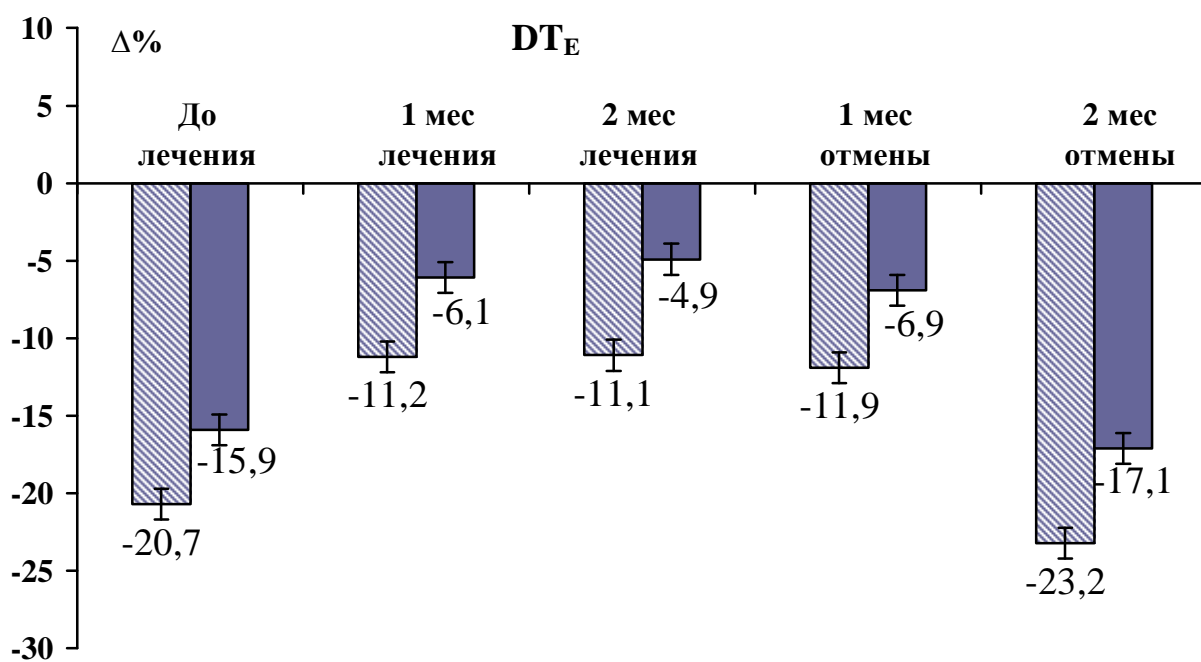
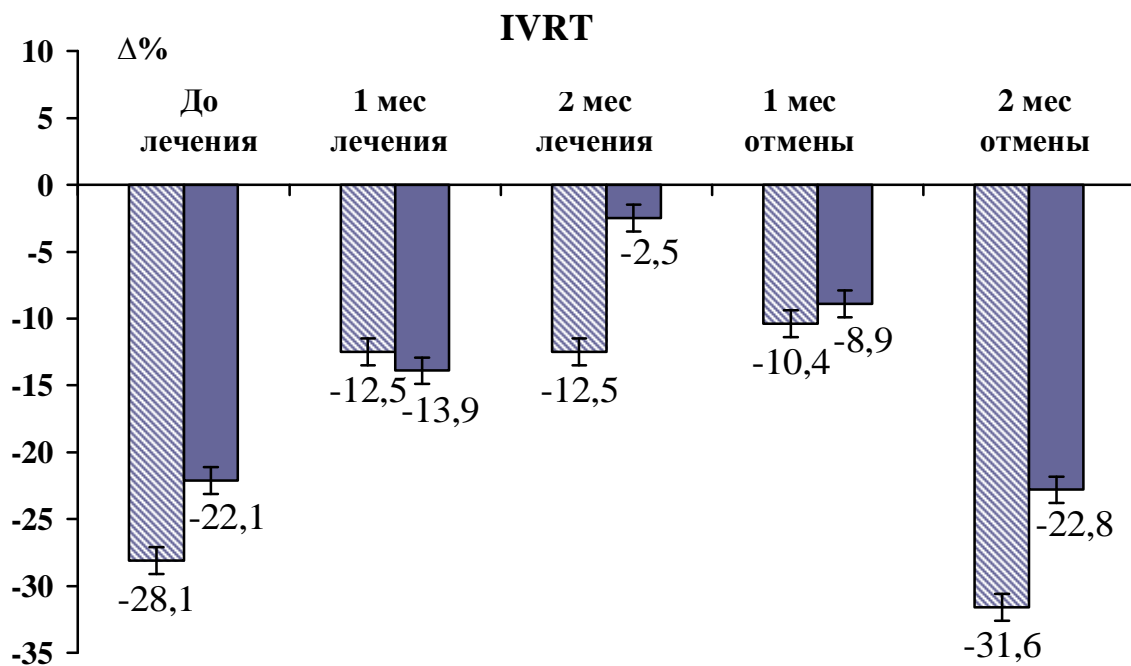
В группе сравнения за период наблюдения достоверных сдвигов параметров диастолического наполнения и систолической функции, как в покое, так и в ответ на динамическую нагрузку не наблюдалось. Различия в характере изменений параметров систолической и ДФ ЛЖ на фоне терапии мексикором между основной группой и группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ , табл.17).

Следует отметить, что в результате терапии мексикором направленность и характер изменений параметров систолической и ДФ при динамической нагрузке, не отличались от изменений, полученных до включения в терапию мексикора, однако под влиянием кардиопротективной терапии отмечалось достоверно большее повышение значения пика А и снижение отношения  $E/A$  и  $KDD$ , а также меньшее уменьшение величин IVRT,  $DT_E$  и ФВ. Кроме того, восстановление параметров трансмитрального потока (IVRT,  $DT_E$  и ФВ) после физической нагрузки наблюдалось только в основной группе, в группе

сравнения исследуемые параметры систолической и ДФ ЛЖ не достигали исходных величин (табл.17, рис.21-23).

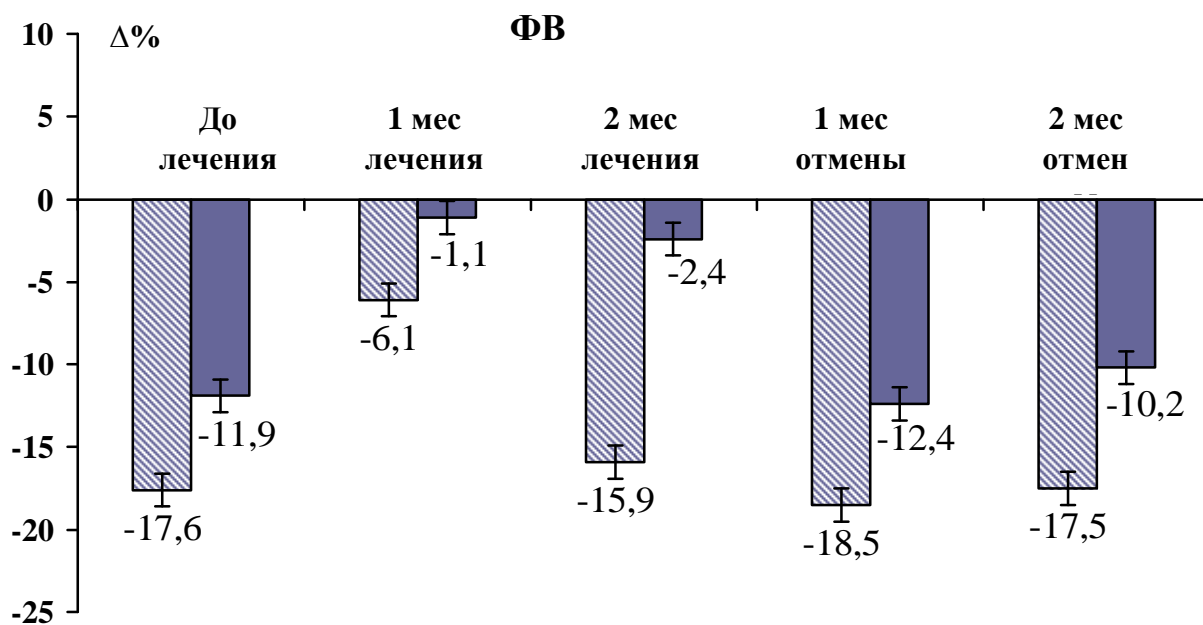
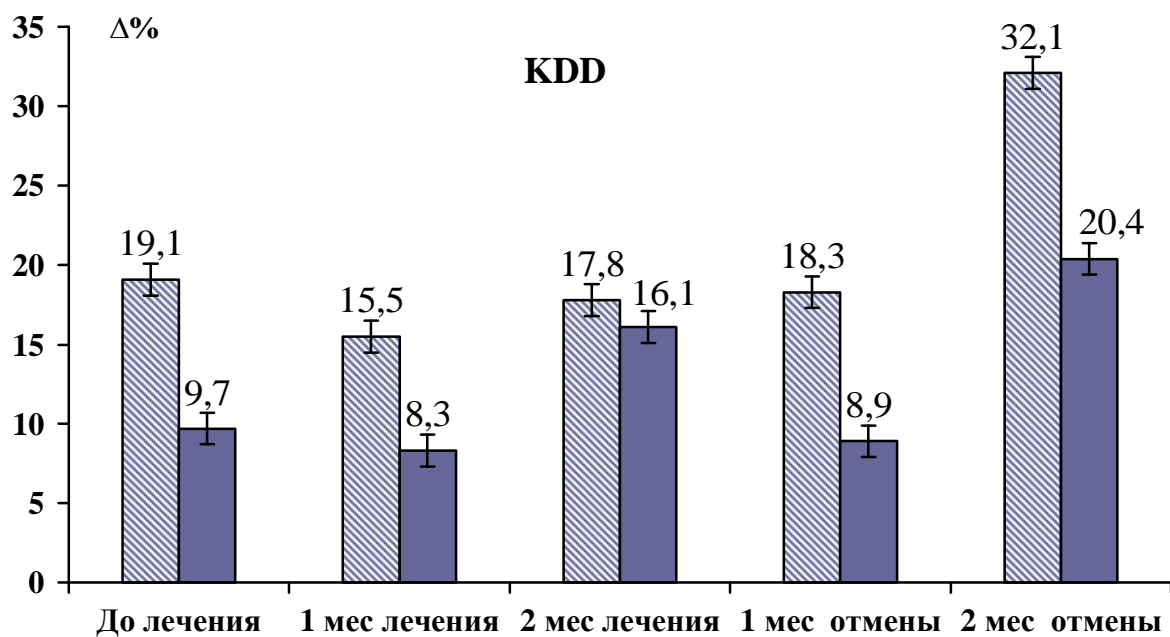


**Рис.21.** Изменение отношения Е/А и значения пика А у больных ХСН с II типом ДД в ответ на динамическую нагрузку на фоне терапии мексикором.



▨ После пробы    ■ 3 мин отдыха

**Рис.22.** Изменение значений IVRT, DT<sub>E</sub> у больных ХСН с II типом ДД в ответ на динамическую нагрузку на фоне терапии мексикором



▨ После пробы ■ 3 мин отдыха

**Рис.23.** Изменение величины ФВ у больных ХСН с II типом ДД в ответ на динамическую нагрузку на фоне терапии мексикором

Таблица 17

Показатели ДФ в ответ на динамическую нагрузку у больных ХСН со II типом ДД в основной (1) и контрольной (2) группах на фоне терапии мексикором, ( $M \pm m$ )

Этапы исследования	Параметры		До пробы	После пробы 1 минута	3 минуты отдыха
До лечения	Е, см/с	1	94,4±2,3	90,1±1,7	93,6±1,7
		2	91,3±2,5	86,4±1,8	89,6±1,9
	А, см/с	1	50,8±1,7	58,1±1,8*	54,3±1,6*
		2	52,1±1,8	60,1±1,7*	57,2±1,7*
	Е/А, усл.ед	1	1,86±0,03	1,55±0,04*	1,72±0,03*
		2	1,75±0,03	1,48±0,04*	1,57±0,04*
	IVRT, сек	1	0,050±0,002	0,036±0,002*	0,039±0,002*
		2	0,055±0,002	0,041±0,002*	0,044±0,002*
	DTE, сек	1	0,145±0,005	0,115±0,005*	0,122±0,005*
		2	0,156±0,006	0,120±0,005*	0,128±0,004*
	КДД, мм.рт. ст	1	22,6±0,7	26,9±0,7*	24,8±0,6
		2	21,0±0,8	27,1±0,8*	26,1±0,7*
	ФВ,%	1	48,9±1,6	40,3±1,3*	43,1±1,3*
		2	47,4±1,7	38,9±1,4*	42,7±1,4*
1 месяц лечения	Е, см/с	1	109,3±2,3	111,6±2,3	106,7±2,1
		2	94,1±1,8	90,8±2,0	91,9±2,0
	А, см/с	1	59,1±1,8	76,9±1,8*	63,2±1,5*
		2	51,1±1,6	58,8±1,7*	57,2±1,6*
	Е/А, усл.ед	1	1,85±0,09	1,45±0,03*	1,69±0,03*
		2	1,84±0,04	1,54±0,04*	1,61±0,03*
	IVRT, сек	1	0,072±0,002	0,063±0,002*	0,062±0,002*
		2	0,053±0,002	0,042±0,003*	0,043±0,003*
	DTE, сек	1	0,170±0,005	0,151±0,005*	0,160±0,005*
		2	0,153±0,005	0,118±0,004*	0,124±0,005*

	<b>КДД, мм.рт. ст</b>	<b>1</b>	19,3±0,6	22,3±0,6*	20,9±0,6*	
		<b>2</b>	22,1±0,7	26,9±0,8*	25,7±0,7*	
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	48,7±1,6	45,8±1,3*	48,6±1,5	
		<b>2</b>	46,8±1,7	38,2±1,5*	42,8±1,7*	
<b>2 месяца лечения</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	118,0±2,2	120,7±1,9	116,7±1,3	
		<b>2</b>	92,6±2,1	85,3±2,0*	90,7±1,9	
	<b>А, см/с</b>	<b>1</b>	70,1±1,7	86,9±1,9*	75,9±1,7*	
		<b>2</b>	52,6±1,5	61,0±1,8*	56,8±1,6*	
	<b>Е/А, усл.ед .</b>	<b>1</b>	1,68±0,03	1,43±0,03*	1,54±0,03*	
		<b>2</b>	1,76±0,04	1,79±0,03	1,60±0,03*	
	<b>IVRT, сек</b>	<b>1</b>	0,080±0,002	0,070±0,002*	0,078±0,002	
		<b>2</b>	0,056±0,002	0,041±0,002*	0,044±0,002*	
	<b>DTE, сек</b>	<b>1</b>	0,180±0,005	0,160±0,006*	0,171±0,005	
		<b>2</b>	0,148±0,005	0,115±0,003*	0,126±0,003*	
	<b>КДД, мм.рт. ст</b>	<b>1</b>	18,0±0,7	21,2±0,6*	20,9±0,6*	
		<b>2</b>	21,2±0,7	26,4±0,7*	24,4±0,5*	
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	56,1±1,5	47,2±1,5*	54,7±1,5*	
		<b>2</b>	49,7±1,6	39,6±1,5*	41,7±1,4*	
	<b>1 месяц отмены</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	109,3±2,1	112,8±2,2	110,7±2,0
			<b>2</b>	91,6±1,9	85,1±1,8*	90,7±1,8
<b>А, см/с</b>		<b>1</b>	65,2±1,3	79,1±1,5*	70,8±1,5*	
		<b>2</b>	53,9±1,6	62,9±1,7*	58,1±1,6*	
<b>Е/А, усл.ед .</b>		<b>1</b>	1,68±0,04	1,48±0,03*	1,56±0,04*	
		<b>2</b>	1,70±0,04	1,65±0,03	1,56±0,03*	
<b>IVRT, сек</b>		<b>1</b>	0,067±0,003	0,060±0,002*	0,061±0,002*	
		<b>2</b>	0,054±0,003	0,039±0,002*	0,042±0,003*	
<b>DTE, сек</b>		<b>1</b>	0,159±0,004	0,140±0,003*	0,148±0,004*	
		<b>2</b>	0,154±0,004	0,122±0,003*	0,131±0,003*	



	<b>КДД, мм.рт. ст</b>	<b>1</b>	19,1±0,7	22,6±0,7*	20,8±0,7*
		<b>2</b>	20,8±0,7	26,9±0,6*	24,8±0,8
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	54,1±1,3	44,1±1,0*	47,4±1,1*
		<b>2</b>	48,7±1,3	39,6±1,2*	42,4±1,1*
<b>2 месяца отмены</b>	<b>Е, см/с</b>	<b>1</b>	102,9±2,3	100,6±2,1	103,1±2,3
		<b>2</b>	91,7±1,8	86,6±1,9	89,3±1,7
	<b>А, см/с</b>	<b>1</b>	58,6±1,4	64,1±1,4*	65,2±1,3*
		<b>2</b>	52,1±1,6	59,6±1,7*	55,9±1,5*
	<b>Е/А, усл.ед .</b>	<b>1</b>	1,76±0,04	1,56±0,04*	1,58±0,05*
		<b>2</b>	1,76±0,04	1,66±0,03	1,68±0,05
	<b>IVRT, сек</b>	<b>1</b>	0,057±0,002	0,039±0,001*	0,044±0,002*
		<b>2</b>	0,053±0,002	0,035±0,001*	0,040±0,004*
	<b>DTE, сек</b>	<b>1</b>	0,164±0,004	0,126±0,004*	0,136±0,004*
		<b>2</b>	0,160±0,005	0,121±0,004*	0,130±0,004*
	<b>КДД, мм.рт. ст</b>	<b>1</b>	19,6±0,5	25,9±0,6*	23,6±0,5*
		<b>2</b>	19,3±0,6	26,8±0,6*	23,9±0,6*
	<b>ФВ,%</b>	<b>1</b>	48,1±1,1	39,7±1,2*	43,2±1,1*
		<b>2</b>	46,3±1,4	37,4±1,4*	39,8±1,5*

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Таким образом, включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН IIА, со II типом ДД способствовало уменьшению степени диастолической дисфункции ЛЖ, приблизив значения параметров трансмитрального потока к I типу ДД и улучшению систолической функции ЛЖ в ответ на динамическую нагрузку.

## 2.8. Корреляционные взаимосвязи параметров внутрисердечной гемодинамики, физической толерантности, уровня липопероксидов и про-натрийуретического пептида

На момент включения в исследование у больных ХСН установлено наличие обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем Nt-proBNP и ФВ ЛЖ ( $r=-0,61\pm 0,02$ ,  $p<0,02$ ), скоростью раннего диастолического наполнения ( $r=-0,69$ ,  $p<0,02$ ). Содержание Nt-proBNP коррелировало также с величиной KDD ЛЖ ( $r=0,64\pm 0,03$ ,  $p<0,05$ ). Менее значимая корреляционная взаимосвязь имеется между параметрами ТШХ, в частности, между пройденным путем (S) и уровнем Nt-proBNP ( $r=-0,52\pm 0,02$ ,  $p<0,05$ ).

Также обнаружена высокая корреляционная связь между содержанием в крови Nt-proBNP и параметрами внутрисердечной гемодинамики в результате проб с изометрической и динамической физической нагрузкой (табл.18).

Таблица 18

**Степень корреляционных связей (r) концентрации Nt-proBNP с выраженностью изменений параметров внутрисердечной гемодинамики после изометрической и динамической физической нагрузки**

Этапы исследования		Параметры	Изометрическая нагрузка		Динамическая нагрузка	
			Через 1 мин	Через 3 мин	Через 1 мин	Через 3 мин
I тип ДД	Исходно	Е/А	-0,68±0,02*	-0,74±0,03*	-0,56±0,02*	-0,61±0,04*
		KDD	0,62±0,03*	0,69±0,04*	0,52±0,04*	0,57±0,02*
	После лечения	Е/А	-0,71±0,03*	-0,77±0,02*	-0,58±0,02*	-0,63±0,03*
		KDD	0,68±0,02*	0,70±0,03*	0,54±0,03*	0,60±0,03*
II тип ДД	Исходно	Е/А	-0,74±0,02*	-0,82±0,02*	-0,61±0,02*	-0,65±0,03*
		KDD	0,77±0,02	0,79±0,02*	0,68±0,04*	0,63±0,02*
	После лечения	Е/А	0,84±0,02*	0,85±0,03*	0,66±0,03*	0,71±0,03*
		KDD	0,81±0,02	0,79±0,03*	0,71±0,03*	0,75±0,02*

Примечание. \* -  $p<0,05$ .

Как следует из табл. 18, более тесная корреляционная взаимосвязь уровня Nt-proBNP с изменениями параметров внутрисердечной гемодинамики наблюдается при изометрической физической нагрузке. Указанная

особенность проявляется у больных ХСН как до терапии мексикором, так и через 2 мес лечения, а также у больных группы сравнения.

Отмечается сходная достаточно высокая корреляционная взаимосвязь параметров ТШХ (S) с показателями ДФ ЛЖ как до терапии мексикором, так и через 2 мес лечения, в частности, для I типа соответственно: E/A  $r=0,70\pm 0,02$ ,  $r=0,68\pm 0,02$  ( $p<0,05$ ), IVRT  $r=-0,67\pm 0,02$ ,  $r=-0,66\pm 0,03$  ( $p<0,05$ ); для II типа соответственно: E/A  $r=-0,71\pm 0,03$ ,  $r=-0,74\pm 0,03$  ( $p<0,05$ ), IVRT  $r=0,69\pm 0,02$ ,  $r=0,79\pm 0,02$  ( $p<0,05$ ).

Установлена более высокая степень корреляционной взаимосвязи между параметрами ТШХ (S) и уровнем E/A через 1 и 3 мин после изометрической физической нагрузки на фоне терапии мексикором (для I типа соответственно:  $r=0,76\pm 0,02$ ,  $r=0,81\pm 0,03$  ( $p<0,05$ ), для II типа соответственно:  $r=-0,75\pm 0,02$ ,  $r=-0,81\pm 0,03$ ,  $p<0,05$ ), чем после динамической нагрузки (для I типа соответственно:  $r=0,61\pm 0,02$ ,  $r=0,71\pm 0,03$  ( $p<0,05$ ), для II типа соответственно:  $r=-0,64\pm 0,02$ ,  $r=-0,66\pm 0,03$  ( $p<0,05$ )).

## 2.9. Клинический пример

**Больной Б.** 56 лет, Жалобы на момент включения в исследование на одышку смешанного характера, учащение сердцебиения при небольшой физической нагрузке, повышенную утомляемость. Из анамнеза болезни: с октября 2001 г. страдает стабильной стенокардией напряжения. В ноябре 2001 г. перенес инфаркт миокарда, с 2001 г. – постинфарктная стенокардия напряжения II ФК (по данным ВЭМ). С 2002 г. – признаки ХСН, в ночные часы приступы сердечной астмы. Амбулаторно принимал метопролол 100мг/сут, эналаприл 10 мг/сут, нитросорбид 20мг/сут, ацетилсалициловая кислота 125мг/сут, фуросемид доза которого варьировала от 40-120мг/нед. На фоне указанной терапии одышка уменьшилась, прекратились приступы

сердечной астмы. В течение последующих трех лет постоянно получал вышеуказанную терапию. Из анамнеза жизни: 10 лет страдает артериальной гипертонией максимальные цифры АД до 160/90мм.рт.ст. (на фоне проводимой терапии АД 120/80мм.рт.ст.), вредные привычки отрицает.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Масса тела 82 кг, рост 182 см. Одышки в покое нет. ЧДД 19 в 1 минуту. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Ритм сердечной деятельности правильный, I тон ослаблен, мягкий дующий шум в проекции митрального клапана, акцент II тона на легочной артерии. ЧСС=PS=68 в 1 мин. Живот мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет.

Лабораторно-инструментальные данные: общий анализ крови и мочи без патологии, холестерин 5,9 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый правильный, рубцовые изменения в области задней стенки левого желудочка. ЭОС несколько отклонена влево. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Рентгенография легких усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, сердечная тень расширена влево, контуры диафрагмы четкие, синусы свободные.

Результаты ТШХ соответствовали III ФК ХСН (табл.19). Допплер-эхокардиографические параметры соответствовали II типу ДД, изометрическая и динамическая физические нагрузки сопровождались ухудшением ДФ ЛЖ, через 3 мин отдыха восстановления параметров трансмитрального потока не наблюдалось (табл.21,22). В плазме выявлено высокое содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ и уровня Nt-proBNP, что свидетельствует о наличии достаточно устойчивой ХСН и выраженного хронического окислительного стресса (табл.20).

Диагноз: ИБС: Стабильная стенокардия напряжения ПФК. Постинфарктный кардиосклероз (2001г). ХСН IIАст., IIIФК. Артериальная гипертония Iст., IIст., риск 4 (очень высокий).

После включения в исследование больной в течение 4-х недель продолжал прием метопролола 100мг/сут, эналаприла 10 мг/сут, нитросорбида 20мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 125мг/сут, фуросемида 40мг/нед, затем базовая терапия была дополнена мексикором 0,1г 3 раза в сутки в течение 2-х месяцев.

Через два месяца терапии мексикором отмечал уменьшение одышки, улучшение переносимости физической нагрузки. Объективно без существенной динамики.

По результатам ТШХ к концу 2-го мес. лечения отмечалось достоверное увеличение пройденного пути (S) на 24,1% ( $p < 0,05$ ). Наряду с увеличением S наблюдался достоверный прирост скорости ходьбы (V), объем выполненной работы (A), увеличение развиваемой мощности (W) (табл.19).

Таблица 19

**Результаты теста с 6-ти минутной ходьбой на фоне терапии мексикором**

Параметры	До лечения	После 2-х месяцев лечения
ФК	III	II
S, м	290	360*
A, кгм	23780	29520*
V, м/с	0,81	1*
W, кгм/с	66,1	82,1*

Примечание. \*- $p < 0,05$ .

В плазме отмечено снижение уровня NT-proBNP на 25,6%, концентрации ДК и МДА на 17,5% и 20,4% соответственно ( $p < 0,05$ , табл.20).

Таблица 20  
**Содержание липопероксидов (нмоль/л) и NT-proBNP (фмоль/мл) в плазме на фоне терапии мексикором**

Оцениваемый параметр	До лечения	После 2 месяца лечения
Диеновые конъюгаты	18,3	15,1*
Малоновый диальдегид	19,1	15,2*
NT-proBNP	569,7	424,1*

Примечание. \*- $p < 0,05$ .

Двухмесячный курс кардиопротективной терапии сопровождался снижением отношения E/A на 14,2%, KDD на 18%, повышением значений IVRT на 30%, DT<sub>E</sub> на 20%, ФВ на 15,2% (p<0,05, табл.21,22), что свидетельствует о позитивном воздействии мексикора на параметры внутрисердечной гемодинамики в покое.

Таблица 21

**Доплер-эхокардиография на фоне изометрической нагрузки (1 мин: 45 сек левая н/конечность, 15 секунд правая н/конечность)**

Параметры	До лечения			После 2-х месяцев лечения		
	Покой	Нагрузка	Отдых	Покой	Нагрузка	Отдых
E/A усл.ед	1,4	1,7*	1,6*	1,2	1,4*	1,2
IVRT сек	0,070	0,060*	0,065*	0,091	0,083*	0,089
DT <sub>E</sub> сек	0,150	0,138*	0,143	0,180	0,171*	0,178
КДДмм.рт.ст.	19,4	22,3*	20,9*	15,9	16,9*	16,1
ФВ %	46	40*	42*	53	51	51

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Таблица 22

**Доплер-эхокардиография на фоне динамической нагрузки 15 раз (45 сек)**

Параметры	До лечения			После лечения		
	Покой	Нагрузка	Отдых	Покой	Нагрузка	Отдых
E/A усл.ед	1,4	1,7*	1,6*	1,2	1,4*	1,4*
IVRT сек	0,072	0,068*	0,067*	0,093	0,086*	0,087*
DT <sub>E</sub> сек	0,154	0,143*	0,145	0,182	0,170	0,172
КДДмм.рт.ст.	19,6	20,1*	20,6*	15,8	17,1	17,0*
ФВ %	46	40*	44	53	52	51

Примечание. \*-p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

При изометрической и динамической физических нагрузках направленность и характер изменений параметров систолодиастолической функции, не отличался от изменений, полученных до включения в терапию мексикора, однако под влиянием кардиопротективной терапии отмечалось достоверно большее снижение отношения E/A, меньшее повышение уровня KDD, степень уменьшения величин IVRT, DT<sub>E</sub> и ФВ также была не такой значительной. Кроме того, через 3 мин после изометрической физической

нагрузки наблюдалось восстановление параметров трансмитрального потока (табл. 21,22).

## **2.10. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты**

Анализ результатов клинических исследований, субъективного статуса больных позволяет заключить, что у больных ИБС с ХСН Мексикор:

- не вызывал негативного воздействия на субъективный статус больных,
- не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных,
- не приводил к каким либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал головных болей, серьезных диспептических явлений.
- Изменений со стороны общеклинических лабораторных данных не наблюдалось.
- аллергических реакции зарегистрировано не было,
- обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

*При лечении Мексикором были выявлены следующие побочные эффекты.*

1. У одного пациента на 3 день после начала приема мексикора отмечались легкие явления кишечной диспепсии, не потребовавшие отмены препарата и прошедшие самостоятельно через 3 суток

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Применение мексикора у больных ИБС с ХСН не вызывало каких-либо негативных эффектов, не сопровождалось ухудшением состояния по

основному или сопутствующим заболеваниям. Мексикор является безопасным средством у больных ИБС с ХСН.

Включение мексикора в комплексную терапию больных ИБС с ХСН приводило к увеличению физической толерантности пациентов, обусловленное улучшением функциональной активности миокарда, что подтверждается улучшением параметров систолической и диастолической функции ЛЖ и согласуется со снижением концентрации NT-proBNP в крови в результате уменьшения генерации левым желудочком сердца мозгового натрийуретического пептида. Терапия мексикором сопровождается снижением уровня липопероксидов в крови больных ХСН. Включение мексикора в комплексную терапию ХСН способствует позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики как в покое, так и в ответ на физическую динамическую и изометрическую нагрузки.

## **ВЫВОДЫ**

1. Применение мексикора (300 мг/сут) в течение 2 месяцев у больных ИБС с ХСН IIА ст., II-III ФК с I и II типом диастолической дисфункции на фоне традиционной терапии (иАПФ, селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами, диуретиками) приводит к повышению физической толерантности (на 17,8% и 12,0% соответственно) и улучшает клиническое течение болезни.
2. Терапия мексикором у больных ХСН сопровождается снижением концентрации Nt-proBNP в крови как у больных с I типом, так и со II типом диастолической дисфункции (на 27,5% и 14,6%), изменения уровня Nt-proBNP находятся в тесной корреляционной взаимосвязи с основными



параметрами внутрисердечной гемодинамики (Е/А, КДД).

3. Мексикор снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови в большей степени у больных ХСН с I типом диастолической дисфункции (ДК – на 29,5%, МДА – на 27,6%), чем со II типом диастолической дисфункции (ДК – на 17,5%, МДА – на 20,4%).
4. Включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН II ст. с I и II типом диастолической дисфункции улучшает систолодиастолическую функцию миокарда ЛЖ как в покое, так и при изометрической и динамической физических нагрузках, что подтверждается увеличением Е/А, уменьшением IVRT, DT<sub>E</sub>, снижением КДД, повышением ФВ при I типе диастолической дисфункции и уменьшением отношения Е/А, увеличением IVRT и DT<sub>E</sub>, КДД, повышением ФВ при II типе.
5. Применение мексикора у больных ИБС с ХСН не вызывало каких-либо негативных эффектов, не сопровождалось ухудшением состояния по основному или сопутствующим заболеваниям. Мексикор является безопасным средством у больных ИБС с ХСН.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Мексикор следует принимать у больных ИБС с ХСН II ст., II-III ФК в составе традиционной терапии ХСН двухмесячными курсами в дозе 300 мг/сут с перерывами между курсами в два месяца (при I типе ДД) и в один месяц (при II типе ДД), что позволяет повысить физическую толерантность больных, улучшить состояние внутрисердечной гемодинамики, повысить адаптацию левого желудочка к физической нагрузке и уменьшить проявления хронического окислительного стресса.

***Ответственный исполнитель:***

Зав. кафедрой внутренних болезней N2 ГОУ ВПО Курский  
государственный медицинский университет РосЗдрава  
д.м.н., профессор

***В.П. Михин***

Подпись профессора В.П.Михина

Удостоверяю

Начальник управления кадрами ГОУ ВПО Курский  
государственный медицинский университет РосЗдрава

***Н.Н.Сорокина***

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Е. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Е. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев // Рус. мед. журн. – 2000. – № 15. – С. 622–26.
2. 17Беленков, Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 40-44.
3. 21Бойцов, С.А. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q / С.А. Бойцов, А.А. Фролов, В.Ю. Полумисков // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2004. – № 2. – С. 28-33.
4. 32Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-38. Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003. – № 8. – С. 163-166.
5. Дюмаев, К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К.М. Дюмаев, Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. – М: Изд-во ин-та биомедицинской химии РАМН, 1995. – 114 с.
6. 58Корытников, К.И. Импульсная доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца. / К.И. Корытников // Кардиология. – 1993. – № 1. – С. 28-31
7. 62Кутузова, А.Э Реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью: физические тренировки на стационарном этапе / А.О. Недошивин, Н.Б. Перепеч // Проблемы реабилитации. – 2000. – № 2. – С. 102-105.
8. 63Кутузова, А.Э. Метод оценки эффективности реабилитации больных с сердечной недостаточностью: тест с шестиминутной ходьбой, дополненный динамической электрокардиографией / А.Э. Кутузова, И.В. Нестерова С.Л. Иванова // Вестник аритмологии. – 2001. – № 23. – С. 28-29.
9. 74Лукьянова, Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината /

- Л.Д. Лукьянова // Хим. фарм. журн. – 1990. – № 8. – С. 8-11.
- 10.75 Люсов, В.А. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. / Люсов В.А., Савчук В.И. Дудаев В.А. и др. – Рига: Зинатне. – 1991. – № 19. – С. 153-158.
- 11.83 Маколкин, В.И. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца / В.И. Маколкин, К.К. Осадчий // Consilium medicum. – 2004. – № 5. – С. 304-307.
- 12.87 Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. – М.: Видар. – 1999. – 160с.
- 13.89 Михин, В.П. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В.П. Михин, Т.Ю. Михайлова, А.В. Харченко // Клинические исследования лекарственных средств России. – 2003. – № 2. – С. 23-25.
- 14.95 Особенности действия милдроната (дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат) на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности / А.П. Сисецкий, В.П. Артюх, И.И. Сахарчук и др. // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1992. – Т. 55, № 3. – С. 20–21.
- 15.96 Перепеч, Н.Б. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Н.Б. Перепеч, А.Э. Кутузова, А.О. Недошивин // Клинич. медицина. – 2000. – № 12. – С. 31-33.
- 16.101 Сернов, Л.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Л.Н. Сернов, Л.Д. Смирнов, Г.И. Шапошникова // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2004. – № 1. – С. 24-28.
17. Терещенко, С.Н. Клинико-статистический анализ хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Н.Н. Левчук // Терапевтический архив. – 1999. – № 1. – С. 42-46.
- 18.106 Терещенко, С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в

развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия // Сердечная недостаточность. – 2000 . – № 1. – С. 61-65.

- 19.116Шопин, А.Н. Изометрическая стресс-доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Шопин, С.Е. Козлов, Л.И. Миньковская // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 11-13.
- 20.124Borg, G. A category scale with ratio properties for inter-modal and interindividual comparisons / G. Borg // Psychophysical judgement and process of perception. Berlin: VEB VerlagderWissenschaften. – 1982. – P. 25-34.
- 21.164Lerman, A. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction / A. Lerman, R.J. Gibbons, R.J. Rodeheffer // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P.1105-1109.
- 22.Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов. – М., 1993. – 347 с.
- 23.Dhar, P.K. Reduction of carnitine content by inhibition of its biosynthesis results in protection of isolated guinea pig hearts against hypoxic damage / P.K. Dhar, I.L. Grupp // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 1996. - № 3. – P. 235-242.



## Характеристика базовой терапии в основной и контрольной группах

Диагноз	Основная группа		Контрольная группа	
	Кол-во человек	Базовая терапия	Кол-во человек	Базовая терапия
ИБС: Стабильная стенокардия напряжения ПФК. ПИКС. ХСН IIАст., II-III ФК.	20	Эналаприл 5-10мг/сут, Метопролол 50-100мг/сут, Фуросемид 40-80мг/нед, Нитросорбид 10-20мг/сут.	20	Эналаприл 5-10мг/сут, Метопролол 50-100мг/сут, Фуросемид 40-80мг/нед, Нитросорбид 10-20мг/сут.
ИБС: Стабильная стенокардия напряжения ПФК. ПИКС. ХСН IIАст., II-III ФК. Артериальная гипертония I-II ст.	5		5	
ИБС: Стабильная стенокардия напряжения IФК. ХСН IIАст., II ФК. Артериальная гипертония I-II ст.	10	Эналаприл 5-10мг/сут, Метопролол 50-100мг/сут, Фуросемид 40мг/нед.	10	Эналаприл 5-10мг/сут, Метопролол 50-100мг/сут, Фуросемид 40мг/нед.
ИБС: Стабильная стенокардия напряжения ПФК. ХСН IIАст., IIФК. Артериальная гипертония I-IIст.	5	Эналаприл 5-10мг/сут, Метопролол 50-100мг/сут, Фуросемид 40мг/нед Нитросорбид 10-20мг/сут.	5	Эналаприл 5-10мг/сут, Метопролол 50-100мг/сут, Фуросемид 40мг/нед Нитросорбид 10-20мг/сут.
ИБС: ПИКС. ХСН IIАст., II-III ФК. Артериальная гипертония I-II ст.	10	Эналаприл 10-20мг/сут, Метопролол 25-50мг/сут, Фуросемид 40-80мг/нед.	10	Эналаприл 10-20мг/сут, Метопролол 25-50мг/сут, Фуросемид 40-80мг/нед,

