

Терапевтическая эффективность препарата Адвокард® при хронической сердечной недостаточности

А.Н. БЕЛОВОЛ¹, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА¹, д. мед.н., доцент; Н.В. ЯРМЫШ¹, к. биол. н.; А.И. ЦЫГАНКОВ², к. мед. н.; Л.О. РОЖЛАПА³, С.А. ТИМЧЕНКО³, О.В. ГРЕБЕНЮК³, И.А. ТОЛКАЧЕВА³, И.Ю. ПЛИЕВА³, В.А. КОЗЛОВСКИЙ

¹ Харьковський національний медичинський університет;

² ГУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків;

³ Городская больница №28, Харків/

Резюме

Терапевтична ефективність препарату Адвокард® при хронічній серцевій недостатності

О.М. Біловол, І.І. Князькова, Н.В. Ярмиш, О.І. Циганков, Л.О. Рожлапа, С.А. Тимченко, О.В. Гребенюк, І.О. Толкачева, І.Ю. Плієва, В.О. Козловський

У статті обговорюються результати дослідження застосування комбінованого препарату Адвокард® у складі комплексної терапії хронічної серцевої недостатності (ХСН). В результаті проведеного порівняльного аналізу показано позитивний вплив препарату Адвокард® на клініко-гемодинамічні показники, параметри центральної гемодинаміки, толерантність до фізичного навантаження, функціональний стан ендотелію у хворих на ХСН. У ході дослідження визначено, що препарат Адвокард® виявляє насамперед властивості цитопротектора, позитивний ефект препарату пов'язаний з його кардіопротекторною та антиоксидантною активністю, що дозволяє суттєво знизити клінічні прояви оксидативного стресу – одного із найважливіших патогенетичних факторів ХСН. Разом з тим, наголошується на необхідності проведення подальших досліджень з метою визначення місця препарату Адвокард® в лікуванні пацієнтів з ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, перекисне окиснення ліпідів, ендотеліальна функція, препарат Адвокард®

Summary

Therapeutic Efficacy of Advocard in Treatment of Chronic Heart Failure

A.N. Bilovol, I.I. Kniazkova, N.V. Yarmysh, A.I. Tsyhankov, L.O. Rozhlapa, S.A. Tymchenko, O.V. Hrebenuk, I.A. Tolkacheva, I.Yu. Plijeva, V.A. Kozlovskyj

The article presents the results of clinical study on the efficacy of Advocard medicine in combined therapy of chronic heart failure (CHF). The comparative analysis showed that the Advocard improved clinical and hemodynamic characteristics, as well as the parameters of central hemodynamics, tolerance to physical upload, and functional condition of endothelium in patients with CHF. The study also demonstrated that Advocard was efficient as cytoprotector, cardioprotector and antioxidant. Due to these properties, the drug helped to diminish clinical manifestations of oxidative stress, which is one of the major pathogenetic factors of CHF. Meanwhile, the need to make further explorations to find place of Advocard in CHF therapy has been emphasized

Key words: heart failure, lipid peroxidation, endothelial function, Advocard®

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира по причине высокой распространенности, неуклонного роста числа новых случаев заболевания во всех странах, частых повторных госпитализаций, неудовлетворительного качества лечения, высокого уровня инвалидности и смертности больных, увеличения затрат на лечение [1–3]. ХСН отмечается почти у 1% населения земного шара. Распространенность ХСН в европейской популяции составляет около 2%, однако среди лиц в возрасте старше 65 лет – достигает 6–10% [4]. Число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) не менее чем в 4 раза превышает число пациентов с клинически выраженной ХСН [2]. За прошедшие 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет – увеличилось в 6 раз [1]. Ожидается, что в ближайшие 20–30 лет распространенность ХСН возрастет на 40–60% [5].

Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако главными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, по данным Фремингемского исследования являются ишемичес-

кая болезнь сердца – ИБС (40% у мужчин и женщин) и артериальная гипертензия – АГ (37% у женщин и 30% у мужчин) или сочетание этих заболеваний [6, 7]. По данным эпидемиологического исследования Euro Heart Survey HF в Европе до 68% случаев ХСН обусловлено ИБС, 53% – связано с АГ, 39% – развивается после перенесенного острого инфаркта миокарда [8].

Прогноз больных с ХСН остается одним из наиболее неблагоприятных. Так, независимо от ее этиологии, ежегодная смертность от ХСН составляет около 11%, из которых 62% – среди мужчин и 43% – среди женщин [9, 10]. Около 50% больных с ХСН, несмотря на использование комбинированной терапии, умирают в течение 5 лет после появления клинических симптомов ХСН. По данным Фремингемского исследования в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин и 62% женщин с ХСН. Лишь у половины больных с ХСН причиной смерти является рефрактерная к терапии сердечная недостаточность. Другая половина больных с ХСН умирает внезапно, в результате желудочковых тахикардий. Внезапная смерть является основной причиной смерти больных с ХСН II–III функционального класса – ФК (30–80% случаев), однако редко встречается среди больных с ХСН IV ФК (5–30%) [11].

В последние годы ХСН рассматривается как множественный гормональный и метаболический дефицитный синдром [12], сопровождающийся анаболическим/катаболическим дисбалансом [13]. Оксидативный стресс (ОС) – одно из неспецифических звеньев патогенеза ХСН [14, 15]. При ОС наблюдается дисбаланс между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля, при котором отмечается накопление в клетках и тканях организма значительного количества метаболитов: модифицированных липидов и белков, фрагментов окисленных нуклеотидов [16, 17]. При гипоксии миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются, в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, недоокисленные жирные кислоты, крайне легко подверженные перекисному окислению с образованием свободных радикалов, угнетающих систему антиоксидантной защиты. Создается парадоксальная ситуация: снижение содержания кислорода в клетке приводит к повышению концентрации кислородных радикалов.

Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда сопровождается значительной (в сотни раз) активацией свободнорадикальных процессов за счет перекисного окисления скопившихся в большом количестве недоокисленных промежуточных метаболитов энергетической цепи окисления жирных кислот. Сами по себе свободные радикалы оказывают непосредственное повреждающее действие на кардиомиоциты и способствуют структурной модификации их липидного бислоя с последующим ремоделированием миокарда, что приводит к ухудшению его сократительной функции. Кроме того, свободные радикалы инициируют гиперкоагуляцию, а также ускоряют деградацию оксида азота, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию и снижает вазодилатирующую эффективность медикаментозной терапии.

Одним из эффективных способов защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения является ишемическое preconditionирование (ИПК) [18]. Процесс ИПК протекает в две стадии: ранняя (во время которой запускается каскадный медиаторный механизм, приводя к развитию ишемического preconditionирования) и поздняя – «второе окно защиты» – повышается толерантность в отношении летальной ишемии миокарда через 24 часа длительностью до 72 часов. Общеизвестно, что аденозин является одним из триггеров ИПК [19]. В механизмах отдаленного preconditionирования первостепенное значение имеет активация A_1 -рецепторов аденозина, модулирующее влияние системы, генерирующей NO, и связанной с этим активации синтеза белков теплового шока (HSP – heat shock protein) [20]. Оксид азота (NO) в развитии отдаленного (позднего) ИПК выступает модулятором механизмов его развития. При этом различные изоформы NO-синтазы (NOS) имеют различное назначение: эндотелиальная конститутивная кальций-зависимая форма синтазы NO (eNOS) инициирует ишемическое preconditionирование в ранней фазе, а индуцибельная кальций-независимая форма NOS (iNOS) определяет развитие защиты миокарда против ишемии в позднюю фазу ИПК [21]. Вместе с тем, возможности фармакологической модуляции защитных механизмов ИПК на сегодняшний день являются малоизученными.

С прикладной точки зрения важно, что многие фармакологические агенты (модуляторы NO, агонисты рецепторов аденозина, агонисты опиоидных рецепторов), так же как и ишемия, вызывают позднюю фазу ИПК. Известно, что дробное повторное внутривенное введение аденозина «вводит» миокард в состояние резистентности к ишемии, сравнимое по эффективности с действием «второго защитного окна» и длящееся несколько недель. К недо-

статкам естественного активатора A_1 -рецепторов аденозина относится необходимость внутривенного введения через инфузомат под тщательным контролем показателей гемодинамики, а также быстрая его деградация в кровеносном русле. Поэтому перспективным направлением является создание веществ, подобных аденозину, но имеющих благоприятный фармакокинетический профиль. Именно такой является субстанция магладена – аденозин-5'-трифосфато-глюконатомagnesия (II) тринатриевая соль (АТГ) – в дозе 29,25 мг, входящая в состав комплексного препарата Адвокард® (ПрАТ «Фармацевтическая фирма «ФарКоС»).

Терапевтическая активность Адвокарда® обусловлена активацией пуриновых (аденозиновых) рецепторов 2-го типа, стимуляцией АТФ-чувствительных калиевых каналов под воздействием АТГ. Это угнетает входжение ионов Ca^{2+} в клетки, что проявляется антиишемическим, мембраностабилизирующим действием и антиаритмическим эффектом. В состав Адвокарда® входит молсидомин (в дозе 0,3 мг), который выступает в роли модулятора (а не донатора) эффектов NO, связанных со стимуляцией процессов preconditionирования путем активации аденозиновых рецепторов АТГ. Таким образом, Адвокард® проявляет, в первую очередь, свойство цитопротектора, а уже во-вторых – оказывает положительное влияние на показатели системной гемодинамики: стимуляция пуриновых рецепторов сопровождается дилатацией мелких артериол, а молсидомин расширяет вены среднего диаметра, поэтому такое preconditionирование является гемодинамически выгодным для организма. Третьим компонентом препарата является фолиевая кислота (в дозе 0,45 мг), принимающая участие в реакциях обмена аминокислот, пуриновом и пиримидиновом обмене.

В клиническом исследовании [22], включавшем больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, установлена антиангинальная и антиишемическая эффективность Адвокарда® (по данным пробы с дозированной нагрузкой и суточного мониторинга ЭКГ), наряду с хорошей переносимостью. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Адвокард® на 65 секунд увеличивает время выполнения тредмил-теста по протоколу Bruce у пожилых пациентов с ИБС. В ходе другого исследования установлено, что Адвокард® значительно уменьшает количество случаев и длительность безболевого ишемии миокарда. Все вышеуказанное послужило предпосылкой к выполнению настоящей работы.

Целью исследования явилось повышение эффективности лекарственной терапии ХСН на основе изучения влияния препарата Адвокард® в составе комплексной терапии на клинико-гемодинамические показатели, параметры центральной гемодинамики, толерантность к физической нагрузке и, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функциональное состояние эндотелия у больных ХСН.

Материалы и методы исследования

В открытое контролируемое исследование вошло 59 больных (41 мужчина и 18 женщин) в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст – $51,9 \pm 3,9$ года) с ХСН IIА и IIБ стадии (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко в модификации Украинского научного общества кардиологов), II и III функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Диагноз ХСН устанавливали на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Основными причинами,

которые привели к развитию ХСН, были: ИБС – 25,4%; ИБС в сочетании с АГ – 74,6%. С помощью компьютерной программы генерации случайных чисел больные были рандомизированы на две группы. Участники первой группы (31 пациент) получали в дополнение к стандартной терапии Адвокард® в начальной дозе 1 таблетка 3 раза в сутки с последующим увеличением до 2 таблеток 3 раза в сутки. Вторая группа (28 больных) получала стандартную терапию ХСН (ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты альдостерона, при отсутствии противопоказаний – блокаторы β-адренорецепторов). Исследуемые группы были полностью сопоставимы по основным демографическим и медицинским показателям. Период наблюдения составил 1 месяц.

Группу контроля составили 12 здоровых мужчин, средний возраст которых был 50,4±2,8 года.

Всем пациентам проводилось клинико-функциональное исследование, включающее оценку клинического состояния, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию с оценкой трансмитрального доплеровского кровотока (цифровая ультразвуковая система «Logic-5», США). По стандартной методике определяли конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ (метод Simpson). В последующем вычислялась фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Для оценки ПОЛ, его патогенетической и повреждающей роли использовали определение гидроперекисей по реакции тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с малоновым альдегидом (МДА), промежуточным продуктом этапа ферментативного окисления арахидоновой кислоты и конечным продуктом окислительной деградации липидов.

Определение нитритов проводили фотометрическим методом измерения оптической плотности окрашенного комплекса, который образуется в результате реакции нитритов с сульфонамидом и N-1-нафилэтилен-диаминхлоридом (реактив Грисса) в кислой среде. Образующиеся нитраты восстанавливали в нитриты с дальнейшим определением с помощью реактива Грисса. За два дня до проведения анализа отменялись все нитриты и нитрит-содержащие продукты. Оптическую плотность окрашенного комплекса определяли на фотометре «Spekol-11» при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 5 мм против нулевого стандарта. Расчет содержания нитрата проводили по градуировочному графику, который строили в линейной системе координат в диапазоне концентраций (25–800) мкмоль/л путем разведения матричного раствора (10 ммоль/л) нитрата натрия [23].

Все исследования проводили в исходных условиях и на 30-е сутки терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных методов вариационной статистики с использованием пакета статпрограмм. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли критерий t Стьюдента. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

За время наблюдения у обследованных больных не отмечено летальных исходов и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Наблюдалось улучшение клинического состояния пациентов, о чем свидетельствовало снижение ФК СН с 2,3±0,1 в исходных условиях до 1,6±0,1 через 1 месяц терапии в основной

группе и в группе сравнения – с 2,31±0,1 до 1,8±0,1 соответственно. При анализе динамики показателей толерантности к физической нагрузке под воздействием исследуемых режимов терапии установлено увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 29,4% ($p < 0,001$) в основной группе и 23,5% ($p < 0,001$) в группе сравнения. Существенной разницы в степени изменений исследуемых параметров между группами не отмечено.

Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) в течение длительного времени рассматривалась лишь как внутриклеточный аккумулятор энергии. Однако в начале 1970-х годов G. Burnstock сформулировал гипотезу о медиаторной роли АТФ, которая к настоящему времени нашла убедительные подтверждения. Было показано, что АТФ, наряду с некоторыми другими пуриновыми и пиримидиновыми нуклеотидами, может регулировать многие внутриклеточные процессы посредством влияния на специфические для них рецепторы – P_2 -рецепторы [24]. Установлено, что в организме животных P_2 -рецепторы участвуют в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, функций многих внутренних органов.

Экспериментально установлено, что стимуляция P_2 пуринергических рецепторов и гиперэкспрессия P_{2x4} пуринергических рецепторов обеспечивает улучшение сократительной функции миокарда, замедление процесса ремоделирования сердца и увеличение продолжительности жизни мышей с различными формами ХСН [25]. В проведенном авторами исследовании анализ параметров инотропной функции ЛЖ после проведенного лечения с добавлением препарата Адвокард® показал достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 13,2% ($p < 0,05$) (табл. 1). Кроме того, под влиянием лечения наблюдалось достоверное уменьшение КСО ЛЖ на 13,7% ($p < 0,05$) и незначительное снижение КДО ЛЖ. В группе сравнения отмечена тенденция к росту ФВ ЛЖ на 9,8% и уменьшению КСО ЛЖ. Таким образом, на фоне терапии с добавлением

Таблица 1. Изменение показателей центральной гемодинамики в процессе лечения обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
САД, мм рт.ст.	146±11,2	130±10,4	143±11,3	132±11,4
ДАД, мм рт.ст.	83±5,2	78±4,3	88±5,1	80±4,8
АД ср., мм рт.ст.	127±5,3	114±5,9	106±2,7	100±2,5
ФВ ЛЖ, %	46,1±2,2	52,2±1,8*	47,8±1,8	52,5±1,9
КСО ЛЖ, мл	97,0±4,2	83,7±3,7*	95±4,1	84,6±3,2
КДО ЛЖ, мл	161±5,1	158,8±4,9	164±5,3	161±4,8

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению со значениями показателя до лечения; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД ср. – среднее артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем.

Таблица 2. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
МДА, нмоль/гНв	5,8±0,15	3,9±0,13*	5,9±0,13	5,7±0,15
СОД, ед/гНв	126±2,5	187±6,2*	130±4,7	134±6,1

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с исходными данными; МДА – малоновый диальдегид, СОД – содержание супероксиддисмутазы.

Адвокарда® произошло улучшение сократительной способности миокарда и уменьшение объема полости ЛЖ в систолу.

Положительными сдвигами показателей гемодинамики, по-видимому, можно объяснить уменьшение степени сердечной недостаточности на фоне терапии.

Известно, что большую роль в нарушении метаболизма миокарда играет не только внутрисердечная гемодинамика, но и активизация ПОЛ, истощение, а затем и угнетение антиоксидантной защиты и как следствие этого – нарушение баланса в системе оксиданты/антиоксиданты с развитием окислительного стресса. Повышение активности оксидативных реакций при ХСН было подтверждено в исследованиях *in vitro* и на животных, а также во многочисленных клинических исследованиях [26, 27]. Установлено, что у больных с клинически значимой ХСН и клиническими симптомами уровень в плазме малонового диальдегида (МДА) – продукта окисления ПОЛ и показателя активности оксидативного стресса (ОС) – выше, чем у пациентов без клинических проявлений. Была обнаружена корреляция между уровнем МДА и ФК ХСН. В исследованиях А. Ghatak и соавторов (1996), Р. Guzik (2000) отмечалось значительное повышение концентрации МДА и супероксид-аниона у больных ХСН с ФВ ЛЖ менее 40% [26].

Нами изучено влияние препарата Адвокард® на ПОЛ и состояние антиоксидантного статуса. Результаты представлены в таблице 2. В группе Адвокарда® наблюдалось достоверное снижение уровня МДА на 32,8% ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении свободно-радикальных процессов. В качестве показателей антиоксидантной защиты было использовано определение содержания супероксиддисмутазы (СОД), которая, будучи ключевым ферментом антиоксидантной защиты, прерывает цепь свободно-радикальных процессов в начале своего зарождения. Отмечено повышение активности СОД на 48,4% ($p < 0,05$), что указывает на активацию антиоксидантной защиты организма. В группе сравнения существенных изменений показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты не отмечено. Следовательно, Адвокард® оказывал положительный терапевтический эффект в отношении как оксидантной, так и антиоксидантной систем, проявляющийся в торможении ПОЛ и активации компенсаторных процессов, обеспечивающих в норме содержание свободных радикалов на уровне, необходимом для обеспечения (активизации) нормально протекающих метаболических процессов в клетке.

Определение уровня нитритов-нитратов предоставляет реальную информацию об уровне синтеза и метаболизма NO и соответственно функциональном состоянии эндотелия. Продемонстрировано, что у ряда больных отмечается повышение уровня

конечных метаболитов NO и, соответственно, синтеза метаболита в напряженных клинических ситуациях [28]. При этом наблюдается диспропорция между высоким уровнем генерации NO и функциональными признаками снижения эндотелий-зависимой вазодилатации, т.е. более тяжелой дисфункции эндотелия при достаточно высоком уровне образования NO. Несколько подтипов P_{2Y} -рецепторов найдены в клетках эндотелия (внутреннего слоя) кровеносных сосудов. Стимуляция этих рецепторов приводит к высвобождению NO, что, в свою очередь, вызывает расширение сосудов. Именно с этим механизмом связывают гипотензивный эффект (снижение АД) при внутривенном введении АТФ. В клиническом отношении важны P_{2Y} -рецепторы тромбоцитов, ответственные за свертывание: показано, что стимуляция этих рецепторов повышает, а блокада – снижает способность тромбоцитов склеиваться друг с другом, образуя внутрисосудистые тромбы [29]. Экспериментально установлено, что эндогенно образующийся NO не принимает участия в развитии ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и не является необходимым для реализации защитного эффекта раннего ишемического preconditionирования [24].

В исходных условиях у пациентов обеих групп наблюдалось значительное повышение концентрации метаболитов NOx по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Высокие уровни нитритов-нитратов при тяжелой ХСН выявлены и другими исследователями, причем повышение конечных метаболитов NO определялось одновременно с дефицитом эндотелиальной NO-синтазы, сниженным эндотелий-зависимым расслаблением «сосудов» [30]. Наиболее вероятным объяснением повышенного уровня нитритов-нитратов при ХСН является усиленная экспрессия iNOS, которая не синтезируется в нормальных условиях в здоровом организме, но при ХСН доказана цитокин-опосредованная продукция iNOS в миокарде и системной циркуляции [31]. Избыточное образование NO при ХСН имеет компенсаторное значение, направленное на поддержание тканевой перфузии. Вместе с тем, избыток NO при ХСН способствует усилению дисфункции эндотелия путем активации апоптоза, подавления эндотелиального NO и угнетения сократительной функции миокарда [32].

После проведенного лечения в основной группе отмечено статистически значимое снижение уровня NOx по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,032$) практически до величин, обнаруженных в группе здоровых лиц (рис. 1). На фоне лечения Адвокардом® не отмечено достоверных изменений содержания NO_2^- в плазме крови. Концентрация нитритов оставалась ниже нормы в 1,7 раза (рис. 2). Концентрация нитратов на фоне

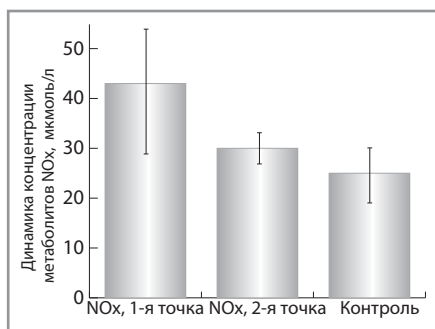


Рис. 1. Динамика концентрации метаболитов NOx в плазме крови у больных хронической сердечной недостаточностью в динамике лечения препаратом Адвокард®

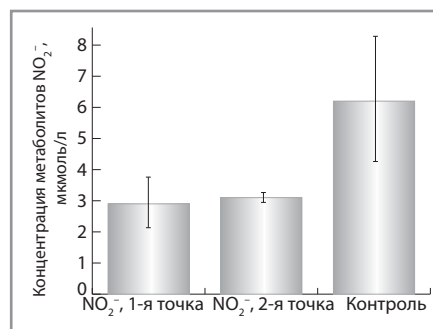


Рис. 2. Динамика концентрации метаболитов NO_2^- в плазме крови пациентов основной группы

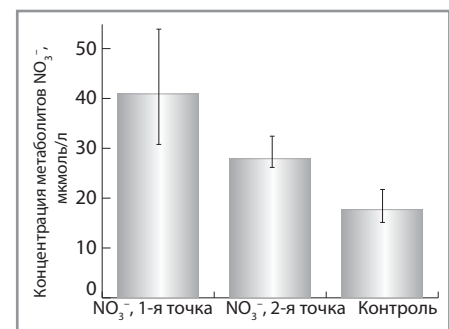


Рис. 3. Динамика концентрации метаболитов NO_3^- в плазме крови пациентов основной группы

приема препарата (рис. 3) к окончанию периода наблюдения не достигала контрольных значений, но статистически достоверно отличалась между точками 1 и 2 ($p=0,0064$). Существенных изменений уровня нитритов-нитратов в группе сравнения не отмечено.

Таким образом, определение уровня NOx представляет информацию о метаболизме NO и функциональном состоянии эндотелия. Диспропорция между высокими уровнями NOx и признаками снижения эндотелий-зависимой вазодилатации свидетельствует о тяжелой дисфункции эндотелия при высоком уровне образования NO [33].

Проведенное исследование подтвердило безопасность препарата Адвокард®. За время наблюдения не отмечено ни одного побочного действия препарата. Не было отмечено изменений гематологических и биохимических показателей крови после терапии Адвокардом®.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что включение препарата Адвокард® в состав комплексной терапии ХСН приводит к повышению эффективности терапии. Об этом свидетельствуют улучшение клинического течения заболевания, благоприятные изменения параметров центральной гемодинамики и толерантности к физической нагрузке, положительное влияние на функциональное состояние эндотелия, а также выра-

женная антиоксидантная активность, что позволяет существенно снизить клинические проявления окислительного стресса – одного из важнейших патогенетических факторов ХСН. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования для определения места Адвокарда в лечении пациентов с ХСН.

Выводы

1. Включение препарата Адвокард® в комплексную терапию больных с ХСН II–III ФК безопасно и приводит к существенному улучшению функционального класса СН и повышению толерантности к физической нагрузке.
2. Дополнительное назначение препарата Адвокард® пациентам с СН сопровождается достоверными изменениями показателей центральной гемодинамики: улучшением общей сократимости и уменьшением конечного систолического объема левого желудочка.
3. Положительный клинический эффект препарата Адвокард® частично обусловлен влиянием препарата на ПОЛ и состояние антиоксидантного статуса: снижение уровня МДА и повышение активности СОД, а также коррекцией функции эндотелия по данным динамики уровня нитритов-нитратов.

Литература

1. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – №338.
2. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. В 2-х томах. Том I. – К.: «Здоров'я», «Книга плюс», 1998. – 710 с.
3. Терещенко С.Н., Джаниани Н.А. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. – М.: РКИ Соверо пресс, 2004. – 48 с.
4. Massie B.M. Globalization of clinical trials how should we interpret differences in outcomes? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. Vol. 58 (9). – P. 923–924.
5. Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Великов В.К. Сердечная недостаточность острая и хроническая. – 2006. – 176 с.
6. Бойцов С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. – 2004. – Т. 5, №2. – С. 92–93.
7. Радишаускас Р., Бернатене Г., Шопагене Р., Растените Д. Смертность от основных сердечно-сосудистых заболеваний жителей Каунаса // *Терапевт. архив*. – 2005. – №1. – С. 34–37.
8. Cleland J.G.F. The Euro Heart Survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe // *Eur. Heart Journal* – 2003. – 24 – P. 442–463.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эпидемиологическое исследование ХСН: состояние вопроса // *Сердечная недостаточность*. – 2002. – Т. 3, №2. – С. 57–59.
10. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Первые результаты национального эпидемиологического исследования ЭПОХА О – ХСН // *Сердечная недостаточность*. – 2006. – Т. 3, №4. – С. 116–120.
11. Varma C., O'Callaghan P., Mahon N.G. et al. Effect of multisite pacing on ventricular coordination // *Heart*. – 2002. – Vol. 87 (4). – P. 322–328.
12. Jankowska E.A., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114(17). – P. 1829–1837.
13. Attanasio P., Anker S.D., Doehner W., von Haehling S. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P. 224–230.
14. Ball A.M., Sole M.J. Oxidative stress and the pathogenesis of heart failure // *Cardiol. Clin.* – 1998. – Vol. 16 (4). – P. 665–675.
15. Singal P.K., Khaper N., Palace V., Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 40. – P. 426–432.
16. Fitter W.D. Free radicals and myocardial reperfusion injury // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49 (3). – P. 545–555.
17. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 500–508.
18. Murphy E. and Steenbergen C. Mechanisms Underlying Acute Protection From Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 581–609.
19. Cohen M.V., Yang X.M., Liu Y. et al. Cardioprotective PKG-independent NO signaling at reperfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299 (6). – H2028–36.
20. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83 (4). – P. 1113–1151.
21. Lebuffe G., Schumacker P.T., Shao Z.H. et al. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284 (1). – P. 299–308.
22. Коркушко О.В., Шатило В. Б., Ищук В.А., Козловский В.А. Активаторы preconditionирования миокарда – новые возможности лечения ИБС? // *Ліки України*. – 2008. – №4. – С. 25–27.
23. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг – метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // *Клин. лабор. диагностика*. – 2005. – №6. – С. 15–18.
24. Burnstock G. P2X receptors in sensory neurons // *Br. J. of Anesthesia*. – 2000. – Vol. 84. – P. 476–478.
25. Сонин Д.Л. Пуринергические и по-зависимые механизмы кардио- и вазопротекции. Автореферат ... канд. мед. наук. – 2009. – 20 с.
26. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // *Кардиология СНГ*. – 2006. – №4. – С. 267–270.
27. McMurray J., Chopra M., Abdullah I. et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14. – P. 1493–1498.
28. Jeger R.V., Anand S., Hochman J.C. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: A Silver Lining on the Horizon? // *Emereg. Internat.* – 2004. – Vol. 3. – 6P.
29. Зиганшин А.У. АТФ: новая роль для старого знакомого // *Химия и жизнь*. – 2003. – №12. – С. 18–21.
30. Chowdhary S., Ng G.A., Nuttall S.L. et al. Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2002. – Vol. 102 (4). – P. 397–402.
31. Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure cytokines, nitric oxide and endothelin-1 // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 72 (2). – P. 175–186.
32. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Титова А.Ю., Глебова О.В. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // *Укр. часопис*. – 2009. – №6 (74), XI–XII. – С. 49–53.
33. Драпкина О.М. Нитраты. От С.П. Боткина до наших дней // *Справочник поликлинического врача*. – 2007. – №10. – С. 18–20.