

# Изучение толерантности к физической нагрузке при сочетанном применении Мексикора и магнитотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения

Н.А. Золотарева, Ю.С. Медянка

Одесский национальный медицинский университет

**Резюме.** В работе проанализированы показатели толерантности к физической нагрузке, полученные с использованием тредмил-теста у 78 больных стабильной стенокардией напряжения. Показано повышение функционального резерва миокарда в группе пациентов, в комплекс лечения которых включали кардиоцитопротектор Мексикор, а также усиление этого положительного эффекта при применении Мексикора сочетанно с курсом магнитотерапии.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, тредмил-тест, Мексикор, магнитотерапия.

## Введение

В последние два десятилетия в Украине значительно возросла смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем наиболее значительное ее повышение отмечено в самых активных возрастных группах — от 20 до 59 лет (Корнацкий В.М., Клименко В.И., 2009). При этом важно подчеркнуть, что в большинстве стран Европы с 1960-х годов смертность от ССЗ снизилась на более чем 60%, а в нашей стране — повысилась на 40% и имеет тенденцию к дальнейшему росту (Коваленко В.М. (ред.), 2004). Наряду с общеизвестными социальными причинами этой крайне неблагоприятной для нашей страны ситуации, вышесказанное свидетельствует о существенных неиспользуемых резервах в профилактике и лечении ССЗ.

Проблема кислородного голодания, являющегося основным звеном патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), до сих пор продолжает оставаться актуальной. Основными препаратами для лечения пациентов с ИБС являются нитраты, блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция, то есть препараты с гемодинамическим механизмом действия. Эти средства успешно влияют на частоту сердечных сокращений, коронарный кровоток, пред- и постнагрузку, потребность миокарда в кислороде, однако, они не способны влиять на утилизацию кислорода клетками миокарда. Кроме того, их применение ограничено противопоказаниями и побочными эффектами, которые они вызывают (Masog I.E., Kowada V.C., 2000). В настоящее время такой традиционный гемодинамический подход к лечению пациентов с ИБС зачастую не удовлетворяет ни врача, ни самих больных: более 60% из них оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое.

На протяжении последних десятилетий сформировалось понимание метаболической регуляции на клеточном уровне. Параллельно развивались медикаментозные подходы, связанные с фармакологическим вмешательством в метаболизм миокарда. В научной литературе стало появляться все больше работ, связанных с положительными эффектами кардиоцитопротекторов в терапии ИБС (Маколкин В.И. и соавт., 2001; Wolff A.A. et al., 2002), в том числе рандомизированных, плацебо-контролируемых, проведенных на достаточном количестве больных (исследование MERLIN-TIMI 36, n=3565) (Wilson S.R. et al., 2009). В настоящее время препараты метаболического и цитопротекторного действия занимают важное место в фармакотерапии ИБС (Косарев В.В., Бабанов С.А., 2009), обеспечивая нормализацию энергетического метаболизма в кардиомиоцитах (Щукин Ю.В., Рябов А.Е., 2008; Косарев В.В. и соавт., 2009; Косарев В.В., Бабанов С.А., 2010). При этом необходимо подчеркнуть, что речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух концепций, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов, что также доказано в многоцентровых исследованиях (TRIMPOL-II) (Szwed H. et al., 2001).

Учитывая, что метаболическая терапия при ИБС направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, наибольший научный и клинический интерес в настоящее время представляют синтетические антиоксиданты, обладающие большим цитопротекторным действием по сравнению с другими метаболитами, причем, прежде всего, при лечении больных ССЗ (Голиков А.П. и соавт., 2004; Михин В.П. и соавт., 2006). К ним относится Мексикор — относительно новый цитопротектор, принципиальным отличием которого является его способность, не влияя на окисление жир-

ных кислот, стимулировать непосредственно гликолиз, путем увеличения доставки и потребления сукцината в ишемизированных клетках, а также активации митохондриальной дыхательной цепи, что, в конечном итоге, способствует быстрому ресинтезу АТФ (Акимов А.Г., Полумисков В.Ю., 2005). Первая информация о положительном действии препарата при ИБС представлена в основном российскими источниками (Голиков А.П. и соавт., 2004; Акимов А.Г., Полумисков В.Ю., 2005; Михин В.П. и соавт., 2006) и только последние годы началось его изучение в Украине (Никонов В.В. и соавт., 2008; Золотарева Н.А., Медянка Ю.С., 2010), что сохраняет к нему стабильный интерес.

Относительно медикаментозного лечения пациентов с ИБС вообще и со стенокардией в частности, следует отметить еще одну немаловажную проблему — терапия таких больных состоит из многих лекарственных препаратов и применяется длительно. Это зачастую приводит к лекарственным взаимодействиям, увеличивает количество побочных эффектов и в общем — снижает эффективность лечения. В этом аспекте особое значение приобретают физиотерапевтические методы воздействия, в частности магнитотерапия (МТ), наиболее часто применяющаяся при сердечно-сосудистой патологии и практически не имеющая противопоказаний. Кроме того, учитывая теоретические предпосылки положительного влияния Мексикора как кардиопротектора на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, а также данные литературы о способности МТ усиливать эффекты медикаментозных средств, представлялось интересным изучение их сочетанного воздействия у пациентов с ИБС.

Цель работы — изучить динамику толерантности к физической нагрузке под воздействием Мексикора, а также при сочетанном применении Мексикора с МТ у пациентов с ИБС.

## Объект и методы исследования

Обследованию подверглись 78 больных стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса, поступивших на стационарное лечение в кардиологическое отделение Военно-медицинского клинического центра Южного региона. Пациенты с острым коронарным синдромом и наличием хронической сердечной недостаточности выше IIА стадии по Стражеско — Василенко в исследование не включались.

Больных распределили на три группы:

- первая группа (контрольная) — 29 больных, в лечение которых был включен стандартный комплекс сердечно-сосудистых препаратов, рекомендуемых для терапии при стабильных формах ИБС: нитраты, ингибиторы АПФ, антиагреганты, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, статины (аторвастатин в суточной дозе 10 мг);
- вторая группа — 25 больных, которым вышеописанный стандартный комплекс добавляли Мексикор по 300 мг/сут в течение всего периода наблюдения;
- третья группа — 24 больных, применявших вместе со стандартным комплексом сочетанную терапию Мексикором в вышеуказанных дозах + МТ, курс которой состоял из 10 ежедневных процедур с одноразовой экспозицией 20 мин. Процедуры отпусались отечественным серийным аппаратом «ПДМТ-01» с помощью двух индукторов с рабочей поверхностью 135 см<sup>2</sup>, при этом один индуктор располагался над областью сердца (переменное магнитное поле, 14 мТл), а другой — над рефлексогенной зоной сердца (синусоидальное магнитное поле, 20 мТл). Использование вышеуказанных видов магнитных полей является наиболее предпочтительным для применения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, как обладающих наибольшим анальгезирующим, гипокоагулирующим и гипотензивным эффектами, а также улучшающих возможности коронарного резерва. Кроме того, представлялось интересным изучение возможностей МТ по усилению эффектов Мексикора.

Средний возраст больных контрольной группы составил 54,28±1,67 года, в группе с применением Мексикора — 60,16±2,09 года, в группе Мексикор + МТ — 54,67±1,99 года. По гендерным признакам больные распределились следующим образом — 69% мужчины и 31% — женщины в контрольной группе, 60% — мужчины и 40% — женщины в группе с применением Мексикора, 70,8% — мужчины и 29,2% —

женщины в группе Мексикор + МТ. Группы также были сопоставимы по периоду стенокардии (контрольная группа — 6,13±1,05 года, группа с применением Мексикора — 5,52±0,94 года и группа с сочетанной терапией Мексикор + МТ — 5,71±1,0 года). В среднем курс лечения больных во всех группах составлял 3–4 нед (23,01±1,09 дня).

Исследование функциональных резервов сердечно-сосудистой системы проводили с помощью тредмил-теста, чувствительность и специфичность которого в сравнении с велоэргометрической (ВЭМ)-пробой примерно одинаковы (Шестакова Н.В., Шестаков В.А., 1998). Однако следует учитывать, что нагрузка на тредмиле является более физиологичной и воспринимается больными как более привычная. Кроме того, при использовании стандартного протокола BRUSE, применявшегося в данном исследовании, возможно выполнение большей нагрузки, чем при ВЭМ, и более быстрое достижение желаемого результата (Beckmann S. et al., 1995).

У больных всех групп до и после лечения изучали следующие показатели: мощность пороговой нагрузки (МПН), измеряемая в метаболических единицах поглощения кислорода (1 МЕТ = 3,6 мл/кг/мин); толерантность к физической нагрузке (%), рассчитывали максимальное потребление кислорода ( $VO_{2max}$ , мл/кг/мин) по формуле Карпмана:

$$VO_{2max} = 1,7 \cdot \text{пороговая мощность} \cdot 6 + 1240$$

масса тела

и «двойное произведение» (ДП, усл. ед.) на последней ступени нагрузки:

$$ДП = \frac{АД_{сис.} \cdot ЧСС}{100}$$

где АД<sub>сис.</sub> — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Критериями достижения пороговой нагрузки служили: появления ангинозного приступа и/или горизонтальное, дугообразное, косинусоидальное смещение сегмента ST от изолинии >1 мм продолжительностью не менее 0,08 с.

Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы «Statistica 6.1». Достоверность оценивали по разнице средних и относительных величин с последующей оценкой вероятности (p) различий по критерию Стьюдента. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M±m, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего.

## Результаты и их обсуждение

Анализ результатов показал, что по средним величинам показатели МПН

у пациентов всех групп до лечения практически не отличались и были значительно снижены (6,36–6,47 МЕТ) по сравнению со здоровыми лицами (9,93±1,33 МЕТ) по данным литературы (Амосова К.М. та співавт., 2011). После лечения уровень МПН повысился во всех группах и, несмотря на то, что достоверности ни в одной из них не достигал (p>0,05), тенденция была более выраженной в группах с добавлением Мексикора и одновременным применением Мексикора с МТ (p=0,21 в контрольной группе; p=0,13 в группе с Мексикором и p=0,15 — в группе Мексикор + МТ). Соответственно этому уровень МПН в контрольной группе возрос на 4,2%, в группе с Мексикором — на 6,3% и в группе Мексикор + МТ — на 7,04%.

Более демонстративными были изменения в аналогичном МПН расчетном показателе —  $VO_{2max}$ : достоверное его повышение в контрольной группе (p=0,27), выраженная тенденция к росту в группе с применением Мексикора (p=0,07) и достоверное улучшение в группе сочетанной терапии Мексикор + МТ (p=0,049).

Давно доказано (Орлова А.Ф. и соавт., 2002), что величина максимального потребления кислорода тесно коррелирует с изучаемым нами расчетным показателем ДП, однако, следует отметить, что в нашем исследовании этот показатель заметных изменений не претерпевал и даже демонстрировал легкую недостоверную тенденцию к снижению после лечения во всех группах больных. На наш взгляд, это объясняется сопутствующей артериальной гипертензией подавляющего большинства исследуемых больных (от 60 до 80% в зависимости от группы), находившихся в соответствии с протоколом для лечения пациентов со стенокардией и артериальной гипертензией на медикаментозной терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, которые, как известно, искусственно снижают данный показатель.

Аналогичная показателям МПН и  $VO_{2max}$  позитивная направленность в процессе лечения отмечалась также у показателя толерантности к физической нагрузке, повышавшегося достоверно в группе с применением Мексикора (p=0,039) и еще более достоверно — в группе с одновременным применением Мексикор + МТ (p=0,021), в то время как в контрольной группе наблюдавшаяся положительная динамика была недостоверной (p=0,086).

Для большей наглядности полученные результаты сгруппированы и представлены в таблице.

## Выводы

Резюмируя представленные результаты, можно сделать вывод о повышении функциональных резервов миокарда

Таблица

Динамика показателей тредмил-теста у больных исследуемых групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа		p	Мексикор		p	Мексикор + МТ		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
МПН, МЕТ	6,47±0,34	6,74±0,38	>0,05	6,36±0,38	6,76±0,33	>0,05	6,39±0,38	6,84±0,41	>0,05
Толерантность к физической нагрузке, %	63,0±2,76	66,83±2,93	>0,05	68,08±2,62	74,52±2,96	0,039	64,63±3,19	73,67±2,90	0,021
ДП, усл. ед.	225,7±10,4	211,5±10,4	>0,05	227,3±10,9	208,2±9,7	>0,05	245,3±9,02	238,5±9,8	>0,05
$VO_{2max}$ , мл/кг/мин	23,44±1,16	24,34±1,22	>0,05	23,46±1,04	25,21±1,0	0,07	23,22±1,26	25,65±1,32	0,049



при включенні в стандартний медикаментозний комплекс кардіоцитопротектора Мексикора за счет выраженной тенденции к повышению  $VO_{2max}$  и достоверного повышения толерантности к физической нагрузке. При добавлении к Мексикору курса МТ этот эффект усиливается, демонстрируя достоверное повышение  $VO_{2max}$  и толерантности к физической нагрузке, а также наибольший по сравнению с другими группами прирост МПН.

С учетом полученных данных о положительном влиянии Мексикора на функциональный резерв миокарда значительный интерес представляет его изучение у больных с острыми коронарными синдромами.

## Литература

- Акимов А.Г., Полумисков В.Ю.** (2005) Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике. *Terra medica nova*, 4: 6–9.
- Амосова К.М., Андреев С.В., Задерей І.П. та ін.** (2011) Антиішемічний ефект івабрадину у поєднанні з бета-адреноблокатором порівняно з підвищенням дози бета-адреноблокатора у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з помірно систолічною дисфункцією лівого шлуночка. *Серце і судини*, 1(33): 50–57.
- Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др.** (2004) Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 6(2): 10–16.
- Золотарева Н.А., Медянка Ю.С.** (2010) Метаболическая терапия в сердечно-сосудистой патологии. *Одес. мед. журн.*, 2(118): 73–77.
- Коваленко В.М. (ред.)** (2004) Стан здоров'я народу України у зв'язку з хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Київ, 125 с.
- Корнацький В.М., Клименко В.І.** (2009) Хвороби системи кровообігу і психічне здоров'я. Київ, 176 с.
- Косарев В.В., Бабанов С.А.** (2009) Профессиональные заболевания медицинских работников. Офорт, Самара, 232 с.
- Косарев В.В., Бабанов С.А.** (2010) Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Офорт, Самара, 140 с.
- Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В.** (2009) Фармакология и лекарственная терапия. Эксмо, Москва, 480 с.
- Маколкин В.И., Бузишвили Ю.И., Осадчий К.К. и др.** (2001) Сравнение эффективности

ревазкуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда. *Кардиология*, 5: 18–25.

**Михин В.П., Колтунова Т.Ю., Шарова В.Г., Зуева О.Н.** (2006) Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения. *Нижегород. мед. журн.*, 5: 137–143.

**Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. и др.** (2008) Анализ применения Мексикора у больных острым коронарным синдромом. *Медицина неотложных состояний*, 2(15): 2–6.

**Орлова А.Ф., Лейтес И.В., Черникова И.В.** (2002) Пробы с физической нагрузкой. Методическое пособие. Барнаул, 15 с.

**Шестакова Н.В., Шестаков В.А.** (1998) Методы диагностики переходящей ишемии миокарда у больных ИБС. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 6(14): 3–5.

**Шуклин Ю.В., Рябов А.Е.** (2008) Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Волга-Бизнес, Самара, 44 с.

**Beckmann S., Schartl M., Bocksch W., Fleck E.** (1995) Diagnosis of coronary artery disease and viable myocardium by stress echocardiography. Diagnostic accuracy of different stress modalities. *Eur. Heart J.*, 16(Suppl. J): 10–18.

**Macor I.E., Kowada V.C.** (2000) Advances in the understanding and treatment of congestive heart failure. *Annual Reports in Medical Chemistry*, 35: 63–72.

**Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al.** (2001) Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand*. *Eur. Heart J.*, 22(24): 2267–2274.

**Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al.** (2009) Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53(17): 1510–1516.

**Wolff A.A., Rotmensh H.H., Stanley W.C., Ferrari R.** (2002) Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. *Heart Fail. Rev.*, 7(2): 187–203.

## Вивчення толерантності до фізичного навантаження

## при поєднаному застосуванні Мексикору і магнітотерапії у хворих на стабільну стенокардію напруження

**Н.А. Золотарева, Ю.С. Медянка**

**Резюме.** У роботі проаналізовано показники толерантності до фізичного навантаження, отримані за використанням тредміл-тесту у 78 хворих на стабільну стенокардію напруження. Показано збільшення функціонального резерву міокарда у групі пацієнтів, у комплекс лікування яких включали кардіоцитопротектор Мексикор, а також посилення цього позитивного ефекту при поєднаному застосуванні з Мексикором курсу магнітотерапії.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, тредміл-тест, Мексикор, магнітотерапія.

## Study of exercise tolerance in patients with stable angina receiving combined treatment consisting of Mexicor and magnetotherapy

**N.A. Zolotaryova, Y.S. Medianka**

**Summary.** Study analyzes the exercise tolerance on treadmill test in 78 patients with stable angina. The increase of myocardial functional reserve is observed in patients receiving complex treatment which includes cardioprotector Mexicor, and amplification of this positive effect is observed when magnetotherapy is used in conjunction with Mexicor.

**Key words:** stable angina, treadmill test, Mexicor, magnetotherapy.

### Адрес для переписки:

Золотарева Наталья Артемовна  
65026, Одесса, пер. Валиховский, 2  
Одесский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 4

## Реферативна інформація

### Ученые выяснили причины тяжелой гипогликемии



Ученые из Кембриджского университета (the University of Cambridge) открыли причину развития редкой и тяжелой формы гипогликемии. По их мнению, заболевание обусловлено генами, а гипогликемия вызвана нарушением баланса глюкозы и инсулина, понижающего ее уровень в крови. Обычно подобный дисбаланс связан с сахарным диабетом 1-го типа. Уровень глюкозы также может снижаться, при передозировке инсулином, голоде или принятии алкогольных напитков.

Тем не менее, 1 на 100 тыс. младенцев рождается с генетическим дефектом, при котором гипогликемия развивается даже при отсутствии инсулина в крови.

Это парадоксально, поскольку теоретически у таких людей, напротив, должен быть очень высокий уровень глюкозы в крови.

Ученые проанализировали генетический код трех детей с таким заболеванием — все они имели мутации в гене *AKT2*. Ген *AKT2* участвует в активации транспорта глюкозы. При мутации он действует так, будто инсулин всегда присутствует в крови, тем самым снижая уровень глюкозы.

Ведущий исследователь профессор Стефан О'Рахилли (Stephen O'Rahilly) сказал, что в настоящий момент доступны противораковые препараты, которые нацелены на ген *AKT1*. Эти препараты также оказывают влияние и на ген *AKT2*.

Ранее ученые установили, что сахарный диабет 1-го типа и болезнь Крона имеют общую генетическую природу — за развитие обеих болезней отвечает ген *PTPN2*.

По материалам [www.bbc.co.uk](http://www.bbc.co.uk)