

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗОСОРБИДА-5-МООНИТРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ II-III ФК И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Ложкина М.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета дополнительного последиplomного образования

История применения нитратов в медицине насчитывает более 100 лет — с того момента, как в 1879 г. W.Murrell опубликовал первое сообщение об эффективном применении 1% раствора нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. Однако до настоящего времени целесообразность и безопасность применения нитратов при сердечно-сосудистой патологии является предметом дискуссий.

Общностью факторов патогенеза объясняется высокий процент (60-65%) сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)[1-3]. Установлено, что у больных с кардио-пульмональной патологией развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД), обусловленная гипоксемией, курением, повышением артериального давления, нарушением липидного и углеводного обменов. ЭД проявляется дисбалансом между продукцией вазодилатирующих и антипролиферативных факторов: оксид азота, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов: эндотелин, супероксид-анион, тромбосан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена — с другой [4-6]. Наиболее значимым агентом является оксид азота (NO), за открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом континууме была присвоена Нобелевская премия за 1998г. Оксид азота обладает ангиопротективными свойствами и вазодилатирующим эффектами, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывает антиатерогенное и противовоспалительное действие.

При развитии эндотелиальной дисфункции снижается выработка NO, дефицит которого способствует миокардиальной ишемии. Источником для образования NO в клетках эндотелия являются нитраты. Проникая в гладкомышечную клетку сосудистой стенки, оксид азота активирует гуанилатциклазу с образованием циклической ГМФ, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, оказывая локальное действие. В крови NO образует S-нитрозотиолы и металлнитрозильные комплексы, циркули-

рующие в крови. По-видимому, при определенных условиях освобождающийся из этих соединений оксид азота проявляет системные эффекты.

Применение нитратов в высоких дозах сопровождается усилением дилатации артериол и вен. Они расширяют крупные субэпикардальные артерии, перераспределяют кровоток, усиливая перфузию ишемизированных зон миокарда, устраняют спазм коронарных артерий как в нормальных, так и в пораженных атеросклеротическим процессом коронарных артериях, снижают давление заклинивания в легочных капиллярах, легочное венозное давление и давление в правом предсердии, пред- и постнагрузку, что обосновывает назначение их при сердечной недостаточности, обусловленной ИБС в сочетании с ХОБЛ [1].

Эффективность добавления изосорбида-5-моонитрата (5-ИСМН) к стандартной терапии каптоприлом больных с ХСН подтверждена результатами исследования NICE. 24 недели лечения 5-ИСМН, по сравнению с плацебо, увеличивали переносимость физических нагрузок и замедляли прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в подгруппе больных с исходной фракцией выброса ЛЖ от 31 до 40%.

В представленном исследовании мы оценили эффективность включения Моночинкве («Берлин-Хеми / Менарини Групп», Германия / Италия) — изосорбида-5-моонитрата — в комплексную терапию ХСН у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ.

Цель исследования: изучение клинической эффективности применения Моночинкве в составе комплексной терапии: диуретики, иАПФ — эналаприл (Берлиприл, «Берлин-Хеми / Менарини Групп»), М-холинолитики, сердечные гликозиды при необходимости, его влияния на качество жизни, показатели ишемии миокарда, центральной гемодинамики, ремоделирования у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ с ХСН II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Исследование было простым, открыто контролируемым. Все пациенты были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение в соответствии с установленным протоколом.

Обследовано 53 больных (41 мужчина и 12 женщин) с ХСН II-III ФК по классификации NYHA, в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст – $65,1 \pm 2,7$ года. У всех обследованных больных была диагностирована стенокардия напряжения II-III ФК, согласно Канадской классификации, постинфарктный кардиосклероз и ХОБЛ среднего и тяжелого течения, в соответствии с GOLD (2003 г.). Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45 % по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, пациенты распределялись в две группы, все пациенты получали базисную терапию в соответствии со стандартами лечения.

Первую группу составили 32 пациента, 24 мужчины и 8 женщин, в возрасте $63,1 \pm 4,7$ лет, из них 26 (81,3%) – курящие. Больные 1-й группы получали Моночинкве в дозе 20–40 мг в сутки, доза эналаприла составила в среднем $7,8 \pm 1,1$ мг/с. Сердечные гликозиды назначались 11 больным (34,4%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

Вторая группа (контрольная) состояла из 21 человека, средний возраст – $65,3 \pm 3,5$ года, 17 мужчин и 4 женщины, из них 17 (81%) больных были курящими. Пациентам назначался изосорбид динитрат в дозе 20–40 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии ИБС и ХОБЛ, доза эналаприла составила $8,4 \pm 1,5$ мг/с. Дигоксин получали 7 больных (33,3%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

Исходно больные групп наблюдения по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем (табл. 1).

В нашей работе применялся изосорбид -5- мононитрат (Моночинкве) в таблетках по 40 мг. Период наблюдения за больными составлял 4 месяца.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики функционального класса ХСН (по NYHA). Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ) и опросника Госпиталя Святого Георгия (SGRQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ и ПЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим) и одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5, по стан-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа
Количество больных	32	21
Муж	24	17
Жен	8	4
Средний возраст, лет	$63,1 \pm 4,7$	$65,3 \pm 3,5$
Стенокардия II ФК	19	13
Стенокардия III ФК	13	9
Средний ФК стенокардии	$2,43 \pm 0,62$	$2,41 \pm 0,71$
Длительность ХСН, мес.	$34,2 \pm 5,1$	$32,5 \pm 6,7$
Средний ФК ХСН	$2,3 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1$
Средний балл качества жизни	$54,6 \pm 7,2$	$56,1 \pm 5,9$
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	305 ± 42	317 ± 33
ФВ ЛЖ, %	$38,1 \pm 0,6$	$37,0 \pm 0,9$
ХОБЛ II стадия:		
$50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$, чел.	25	17
ХОБЛ III стадия:		
$30\% \leq \text{ОФВ1} \leq 50\%$, чел.	7	4

дартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ1 более 15% или более 200 мл.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъём сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6,0» (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Моночинкве хорошо переносился больными, не вызывал побочных эффектов, отказов от приема препарата за время наблюдения не было.

За период наблюдения в обеих группах отмечалось улучшение клинического течения заболеваний, улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение среднего функционального класса сердечной недостаточности по NYHA (табл. 2).

Через 4 месяца наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизились в 1-й группе на 63% и 78%, во 2-й группе на 54% и 58%, соответственно.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 34 (64%) больных. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема Моночинкве отмечалось достоверное уменьшение как количества, так и про-

Таблица 2

Динамика клинического состояния, функционального класса сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке на фоне терапии

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До терапии	Через 4 месяца	До терапии	Через 4 месяца
ФК ХСН (NYHA)	2,3 ± 0,2	1,9 ± 0,2**	2,2 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Качество жизни (MLHFQ), баллы	59 ± 6,3	35 ± 5,1*	57 ± 5,7	37 ± 4,9*
Тест 6 – минутной ходьбы, метры	315 ± 42	401 ± 29*	317 ± 33	398 ± 24*
Средний балл по шкале одышки Medical Research Council (MRC)	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,5*	2,5 ± 0,9	2,4 ± 0,8
Средний балл (по SGRQ в %)	70,5 ± 6,1	64,3 ± 7,1	68,1 ± 5,9	65,8 ± 9,1

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 3

Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца лечения (M±m)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До терапии	Через 4 месяца	До терапии	Через 4 месяца
ЛП, мм	4,12 ± 0,18	3,96 ± 0,13	4,20 ± 0,12	3,91 ± 0,15
КДР, мм	6,3 ± 0,3	5,9 ± 0,2	6,4 ± 0,2	6,0 ± 0,2
КСР, мм	5,1 ± 0,2	4,6 ± 0,1	5,2 ± 0,1	4,7 ± 0,2
ИКДО, (мл/м²)	117,4 ± 7,9	100,2 ± 7,3	118,2 ± 8,1	101,7 ± 8,9
ИКСО, (мл/м²)	80,1 ± 7,5	63,4 ± 5,3*	83,3 ± 5,9	64,9 ± 4,9*
ФВ, %	38,1 ± 0,6	44,0 ± 0,7*	37,0 ± 0,9	43,1 ± 1,2*
ПЖ, мм	3,3 ± 0,02	3,1 ± 0,03	3,2 ± 0,04	3,0 ± 0,03
ИММ, (г/м²)	133,1 ± 7,1	117,2 ± 5,8	136,1 ± 9,1	120,0 ± 8,5
сДЛА, мм рт.ст.	24,1 ± 0,9	18,3 ± 1,0*	23,2 ± 1,0	19,5 ± 1,3

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 4

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне комплексной терапии (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=21)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ОФВ1 (% от должных величин)	54,1 ± 5,3	60,1 ± 2,8	57,8 ± 4,5	62,9 ± 4,3
ОФВ1/ФЖЕЛ (% от должных величин)	60,1 ± 4,4	62,2 ± 3,9	65,8 ± 4,3	66,1 ± 3,5
ЖЕЛ (% от должных величин)	71,1 ± 3,8	75,5 ± 4,6	73,8 ± 5,7	74,5 ± 5,5

Примечание: *p<0,05 – достоверность изменений относительно исходных значений.

должительности эпизодов ББИМ на 53,4% и 56,8%, соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей носила недостоверный характер.

По результатам эхокардиографического исследования можно констатировать, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. К концу наблюдения комплексная терапия, включающая 5ИСМН и иАПФ, способствовала уменьшению размеров левого и правого желудочков, индекса массы миокарда (ИММ), улучшению систолической функции левого желудочка, уменьшению степени легочной гипертензии (табл. 3).

В исследуемых группах больных ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральной, так и периферической

системы дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение показателей ФВД (табл.4).

Через 4 месяца лечения в обеих группах наблюдения отмечалась позитивная тенденция в виде отсутствия прогрессивного ухудшения показателей ФВД, характерного для больных ХОБЛ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что назначение Моночинкве является оправданным при лечении стенокардии у больных ХСН, обусловленной ИБС в сочетании с ХОБЛ. Следует отметить, что прием Моночинкве в утренние часы позволяет адаптировать антиангинальную терапию к циркадному ритму возникновения приступов стенокардии. Кроме того, однократный прием препа-

рата позволяет избежать развития толерантности к нитратам, которая проявляется в снижении положительного влияния на переносимость физических нагрузок и исчезновении их влияния на показатели гемодинамики. Поэтому нельзя не согласиться с мнением Н. Darius, который считает, что «несмотря ни на что, нитраты еще долго будут входить в группу основных препаратов для лечения острых и хронических форм ИБС в связи с их доказанной эффективностью для уменьшения симптомов заболевания».

Литература

1. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика // Сердце. — 2004г. — №3. — стр. 150-155.
2. Мазур Н.А. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных // Болезни сердца и сосудов. — 2006г. — №1. — стр. 25-32.
3. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitrous oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates// Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 739-49.
4. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Марев В.Ю и др. Сердечная недо-

Заключение

Включение Моночинкве в состав комплексной терапии ХСН у больных ИБС со стенокардией II-III ФК и ХОБЛ способствует улучшению клинического состояния, снижению показателей ишемии миокарда, уменьшению функционального класса стенокардии, увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению показателей функционально-структурного состояния миокарда и функции внешнего дыхания.

статочность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. — 2000 г. — №15-16. — стр. 622-626.

5. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце — легкие. Томск. — 2004. — 605 с.
6. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины и механизмы фармакологической коррекции. Санкт-Петербург. — 2003г. — 180 с.
7. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ИБС // Сердце. — 2003г. — №2. — с.88-90.

Поступила 20/03-2007