

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕБИВОЛОЛА И ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ

Л.А. Лецинский, Е.М. Южакова, И.Р. Гайсин

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Н.И. Максимов) Ижевской государственной медицинской академии, Республиканская клиническая больница № 3 (главврач — докт. мед. наук Е.Г. Одиянков), г. Ижевск

Острый коронарный синдром (ОКС) — это спектр клинических вариантов обострения ИБС, отличительной характеристикой которых являются внезапно развивающаяся угроза смерти и инфаркта миокарда (рецидив ИМ) [2]. ОКС делят на 2 большие группы: ОКС без подъема сегмента ST и ОКС с его подъемом, различающиеся особенностями патогенеза, лечения, частотой осложнений и неблагоприятных исходов [10]. Европейское общество кардиологов к маркерам коронарного риска при ОКС без подъема сегмента ST относит рецидивирующие приступы стенокардии, депрессию сегмента ST на ЭКГ, динамические изменения положения ST при длительной регистрации ЭКГ, повышение уровня тропонинов, признаки тромба при коронарной ангиографии [9]. Более детализировано клинические маркеры риска при ОКС без подъема сегмента ST представлены в рекомендациях Американского общества кардиологов / Американской ассоциации сердца (АСС/АНА). Риск ИМ и сердечной смерти при ОКС может быть низким, промежуточным и высоким. При низком риске частота сердечной смерти и ИМ на протяжении 30 дней не превышает 1%, при промежуточном — находится в диапазоне 1–5%, при высоком — превышает 5% [8]. Больные с высоким риском осложнений выделяются в основном для направления их на инвазивное обследование и лечение, а больные с низким риском — для максимально ранней выписки. Больным ОКС с низким риском осложнений Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК, 2004) рекомендует стресс-тесты (с физической или фармакологической нагрузкой) на 3–7-е сутки после приступа, явившегося основанием для госпитализации, при условии отсутствия повторных эпизодов ишемии миокарда в покое. Больным со значительной ишемией во время теста следует выполнять коронарографию и в зависимости от результатов — процедуру реваскуляризации [7].

Таким образом, чаще всего интенсивному медикаментозному воздействию подвергается группа промежуточного риска по классификации АСС/АНА — больные, у которых отсутствуют критерии высокого риска, имеются отрицательные зубцы Т на ЭКГ, а также незначительное повышение уровня биомаркеров.

Терапевтическое воздействие при ОКС направлено прежде всего на быструю и качественную стабилизацию состояния больного, улучшение ближайшего и отдаленного прогноза, уменьшение смертности от ИБС. Лечение ОКС без подъема сегмента ST предполагает антитромботическое лечение (нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин и аспирин) и антиишемическую терапию (β -адреноблокаторы, нитраты). β -блокаторы оказывают отчетливое антиангинальное действие: они способны уменьшить количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина (НГ), улучшить переносимость физической нагрузки (ФН) и снизить выраженность ишемии миокарда при ней [1, 6]. Небиволол является β -блокатором. Он обладает β_1 -селективностью и отличается от прочих препаратов этого класса непосредственным сосудорасширяющим эффектом за счет модулирующего действия в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов [5]. Дефицит NO в настоящее время рассматривается как ключевой фактор развития и прогрессирования ИБС [4].

Ишемия вызывает целый каскад метаболических нарушений в миокарде — истощение энергетических запасов, нарастание внутриклеточного ацидоза, нарушение ионного гомеостаза, накопление свободных радикалов кислорода и других продуктов нарушенного метаболизма [11]. Поскольку энергетический метаболизм миокарда при ишемии и реперфузии тесно связан с функциональным состоянием сердца, он является потенциальной точкой приложения

для терапевтических воздействий. Триметазидин занимает особое место в ряду широко применяемых антиангинальных препаратов, механизм действия его можно определить как оптимизацию энергетического метаболизма миокарда [3].

Целью нашей работы стала оценка клинико-гемодинамических эффектов небиволола и сочетания его с триметазидином у больных с ОКС без подъема сегмента ST группы промежуточного риска (по классификации АСС/АНА).

В исследовании, проведенном на базе Республиканской клинической больницы №3 Удмуртской Республики, участвовали 110 человек мужского пола с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Критериями включения явились интенсивный ангинозный приступ, наличие ранее установленного диагноза ИБС без перенесенных ИМ, отсутствие на ЭКГ четкого подъема сегмента ST и формирования зубца Q, отсутствие высокого уровня биомаркеров – промежуточный риск при ОКС по классификации АСС/АНА. Все больные были разделены на 3 группы. 1-я (контрольная) группа включала 35 человек (средний возраст – $53,1 \pm 3,4$ года) и получала базисную терапию (нитраты, гепарин, аспирин, β -блокатор атенолол). 2-й группе больных (39 человек, средний возраст – $53,8 \pm 2,4$ года) вместе с терапией нитратами, гепарином и аспирином был назначен β -блокатор небиволол (небилет, концерн «Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГмбХ», Германия – Италия) в суточной дозе 5 мг. В 3-й группе больных (36 человек, средний возраст – $52,4 \pm 3,1$ года) на фоне базисной терапии использовали небиволол в дозе 5 мг/сут и триметазидин (предуктал МВ, лаборатория «Сервье», Франция) по одной таблетке (35 мг) 2 раза в день.

Анализ эффективности применявшихся комплексов терапии в каждой группе отдельно и в сравнении групп между собой проводился с помощью сопоставимого комплексного клинического наблюдения и регистрации параметров инструментальных методов исследования. Клиническое наблюдение в динамике было основано на балльной оценке выраженности болевого синдрома, уровне толерантности к ФН нагрузкам и потребности в нитратах. У больных этих групп оценивали частоту развития и рецидива ИМ, а также внезапной сердечной смерти.

Всем группам больных, помимо динамической регистрации ЭКГ, в течение

7–14 дней с момента поступления в стационар при стабилизации клинической картины заболевания исходно проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) в В- и М-режимах на ультразвуковом аппарате фирмы «Acuson» модели 128 XP/10. Визуализацию структур сердца осуществляли из парастернального и верхушечного доступов по длинной и короткой осям в положении пациента на левом боку или спине. Определяли следующие параметры: конечные диастолический и систолический объемы и размеры левого желудочка (КДО и КСО, мл; КДР и КСР, мм), фракцию выброса (ФВ, %) и ударный объем (УО, мл) левого желудочка (ЛЖ). Оценивали диастолическую функцию ЛЖ, данные ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, в частности депрессию сегмента ST, изменения зубца Т, наличие аритмий. Повторно больных обследовали через 3 месяца после выписки из стационара на фоне постоянного приема медикаментов. Те же параметры в каждой из групп изучали в динамике.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью прикладных программ STATISTICA и EXCEL по основным показателям вариационной статистики. Для оценки различий показателей до и после лечения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений.

На фоне традиционной терапии ОКС без подъема сегмента ST динамика основных клинических показателей у больных при использовании небиволола и его сочетания с триметазидином показала эффективность подобной комплексной терапии. Отмечен ряд позитивных общеклинических сдвигов: во 2-й и, особенно, в 3-й группе наблюдения, быстрее происходило обратное развитие болевого синдрома. Так, в первые 12 часов с момента развития интенсивного болевого синдрома достоверной разницы в его выраженности между группами не отмечалось. На 2-й день лечения в сравнении с 1-м днем во всех группах интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. С 5-го дня терапии степень болевого синдрома начала снижаться в 3-й группе в сравнении с 1 и 2-й ($p_{III-I} < 0,001$; $p_{III-II} < 0,05$). Во 2-й группе различия с группой сравнения начали проявляться только к 20-му дню терапии и сохранялись до 3 месяцев ($p < 0,01$). К окончанию трехмесячного наблюдения болевой синдром в большей степени уменьшился в 3-й группе ($p_{III-I} < 0,001$; $p_{III-II} < 0,001$), однако и во 2-й группе он был менее выражен, чем в группе сравнения ($p_{II-I} < 0,01$).

Уменьшение интенсивности и урежение частоты ангинозных болей сопровождались снижением потребности больных в нитратах. Мы изучали суточную потребность больных в нитратах в течение первых 20 дней наблюдения и потребность в дополнительном приеме нитроглицерина (НГ) после выписки пациентов из клиники (через 20 дней, 1,5 и 3 месяца наблюдения). Стихание болей при ОКС приводило соответственно к уменьшению дозы нитратов. В исходном состоянии межгрупповых различий в количестве применявшихся нитратов не отмечалось. Введение в терапию небиволола позволило по сравнению с группой контроля снизить потребность больных 2-й группы в нитратах к окончанию периода госпитализации – к 20-му дню ($p_{II-I} < 0,05$). У больных 3-й группы сочетание небиволола и триметазидина на фоне традиционной терапии ОКС привело к существенному снижению дозы нитратов на 5-й день исследования ($p_{III-I} < 0,05$) и к еще более выраженному – на 10-й ($p_{III-I} < 0,001$). Сравнение же 2 и 3-й групп показало, что добавление к небивололу триметазидина снижает количество применяемых нитратов ($p_{III-II} < 0,05$) с 5-го дня лечения. В течение амбулаторного периода наблюдения (с 20-го дня до 3 мес), суточная потребность пациентов в дополнительном применении НГ или эквивалентных доз спрея «Нитроминт» с НГ (на фоне постоянного приема пролонгированных препаратов изосорбида 5-моно- и динитрата) во 2 и 3-й группах изменялась недостоверно, но была существенно ниже, чем в группе контроля. Применение триметазидина в 3-й группе пациентов значительно ограничило необходимость в дополнительном использовании НГ в сравнении с его дозой у больных не только контрольной ($p < 0,001$), но и 2-й группы ($p < 0,05$).

Толерантность к ФН, согласно балльной системе оценок, возрастала при лечении во всех группах. Наиболее выраженное ее увеличение наблюдалось в 3-й группе. Уже на 5-й день терапии небивололом, триметазидином, нитратами, гепарином и аспирином улучшалась переносимость ФН по сравнению с таковой в контрольной группе ($p < 0,05$) и на 20-й день – по сравнению с таковой во 2-й группе ($p < 0,05$). Добавление в терапию больных небиволола (2-я группа) повысило толерантность к нагрузкам по сравнению с этим показателем в 1-й группе на 20-й день наблюдения. Таким образом, наиболее значительное влия-

ние на переносимость ФН оказывает медикаментозная комбинация «базисная фармакотерапия + небиволол и триметазидин» по сравнению с «базисной фармакотерапией» и с комбинацией «базисная фармакотерапия + небиволол».

Во всех группах больных отмечалось снижение АД ср.: в 1-й группе – на 11,5%, во 2-й – на 14,3% и в 3-й – на 13,8%. У 110 больных зарегистрирован один Q-образующий ИМ (в 1-й группе) и один ИМ без зубца Q (во 2-й группе). Причины развития ИМ прямо не зависели от лечения и были вызваны длительностью и интенсивностью болевого синдрома до начала терапии и несоблюдением больными предписанного им ограничения двигательного режима. В обоих случаях ИМ протекал без осложнений и развивался в первые 12 часов с момента поступления в стационар. В общем числе наблюдений (110) два случая ИМ составили 1,82%, по отношению к 35 больным 1-й группы – 2,86% и к 39 больным 2-й группы – 2,56%. Рецидива ИМ в течение 3 месяцев наблюдения у этих двух больных не возникло. Ни в одной из трех групп смертельных исходов от ОКС не наблюдалось.

При анализе электрокардиограмм по 12 общепринятым стандартным отведениям у больных ОКС учитывались изменения конечной части желудочкового комплекса. Обращалось внимание на положение сегмента ST относительно изолинии и форму зубца T. Нами отмечена достоверно выраженная позитивная динамика изменений конечной части желудочкового комплекса под влиянием как небиволола, так и его комбинации с триметазидином (различия между 2 и 3-й группами недостоверны).

При мониторинге наблюдения, анализе стандартных ЭКГ и данных суточного мониторингирования ЭКГ у ряда больных выявлялись нарушения ритма. Достоверных различий между группами по частоте встречаемости всех проявлений аритмического синдрома как исходно, так и после длительной терапии (3 мес) не наблюдалось, однако внутри каждой из групп в процессе лечения достоверно снизилось количество случаев желудочковых нарушений ритма в виде групповой желудочковой экстрасистолы ($p < 0,05$) и пробежек желудочковой тахикардии ($p < 0,05$).

При оценке результатов динамического исследования ЭхоКГ (см. табл.) в 1-й группе на фоне лечения традиционными препаратами, включавшими атенолол, были выявлены уменьшение КСО ЛЖ ($p < 0,01$),

Изменение эхокардиографических показателей у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ на фоне различных вариантов лечения (M±m)

Группы	КДР, мм		КСР, мл		КДО ЛЖ, мл		КСО ЛЖ, мл		ФВ, %		УО, мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я (n=35)	54,0±1,9	52,5±2,0	38,2±2,0	36,7±3,8	148,1±23	143,7±25	70,5±1,7	58,9±1,8	52,7±0,9	56,4±1,1	79,4±1,8	84,8±1,1
				нд		нд		p<0,001		p<0,05		p<0,05
2-я (n=39)	55,2±1,3	53,0±2,0	39,4±1,7	37,6±1,8	151,8±16	146,9±4,1	73,1±2,4	61,3±1,7	50,6±1,3	58,5±0,9	76,6±1,6	84,2±0,7
				нд		нд		p<0,001		p<0,001		p<0,001
3-я (n=36)	54,9±1,3	53,7±1,7	38,6±0,9	37,2±1,5	152,6±22	133,1±24	72,5±1,9	56,2±1,4	52,1±1,4	61,4±0,6	78,4±1,1	82,1±0,5
		нд		нд		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,01
R _{II-I}	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
R _{III-I}	нд	нд	нд	нд	нд	p<0,01	нд	нд	нд	p<0,01	нд	p<0,05
R _{III-II}	нд	нд	нд	нд	нд	p<0,01	нд	p<0,05	нд	p<0,05	нд	p<0,05

увеличение УО (p<0,05) и ФВ ЛЖ (p<0,05). Во 2-й группе больных, принимавших нитраты, антикоагулянты, аспирин и небиволол, также уменьшился КСО ЛЖ (p<0,001), увеличились УО (p<0,001) и ФВ (p<0,001). КДО ЛЖ в обеих группах после лечения не изменились (p>0,05). В 3-й группе при длительном (3 мес) применении нитратов, аспирина, небиволола и триметазидина значительно снизились КДО ЛЖ (p<0,001), КСО (p<0,001) и увеличились УО (p<0,01) и ФВ (p<0,001).

Представленные ЭхоКГ-данные позволяют заключить, что медикаментозная комбинация небиволола и триметазидина достоверно и эффективно влияет на ремоделирование ЛЖ при ОКС без подъема сегмента ST.

ВЫВОДЫ

1. Применение небиволола и триметазидина оптимизирует ведение больных ОКС группы промежуточного риска. При комбинированном лечении небивололом и триметазидином выявляется более быстрый регресс клинических проявлений ОКС.

2. Использование в терапии ОКС без подъема сегмента ST небиволола ведет к оптимизации кардиогемодинамических показателей по данным ЭхоКГ, а включение триметазидина в комплекс лечения потенцирует эффект небиволола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бичан Н.А., Быкова Е.Ф., Горбатовский Я.А. и др. // Клин. мед. – 2004. – № 8. – С. 57–60.
2. Грацианский Н.А. // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 8–23.

3. Елисеев О.Н. // Тер. арх. – 1996. – № 8. – С. 57–63.

4. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. // Тер. арх. – 1997. – № 6. – С. 75–78.

5. Маколкин В.И., Лазебник Л.Б., Манухина Е.Б., Александров А.А. // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 96–103.

6. Марцевич С.Ю. // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 82–85.

7. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. – 2004. – № 4: Прил. – С. 5–27.

8. Шалаев С.В. // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 85–88.

9. Шалаев С. // Врач. – 2002. – № 1. – С. 81–82.

10. Явелов И.С., Грацианский Н.А. // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 4–13.

11. Lopaschuk G.D., Kantor P.F., Dyck J.R.B. // Медикография. – 1999. – № 2. – С. 21–28.

Поступила 06.12.04.

THE EVALUATION OF CLINICAL-HAEMODYNAMIC EFFICACY OF NEBIVOL AND TRIMETAZIDINE IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-ELEVATION IN ECG

L.A. Lecshinsky, E.M. Yughakova, I.R. Gaisin

Summary

Clinical and circulatory effects of nebivolol and its combination with trimetazidine were evaluated in 110 patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation belonging to the group of intermediate risk (according to ACC/AHA classification). The use of these medicines improves management of the patients with acute coronary syndrome of the group of intermediate risk. The combination treatment with these preparations resulted in the speedy regression of clinical symptoms of acute coronary syndrome and improvement of cardio-circulatory indices as assessed by ultrasound investigation. Trimetazidine increases the effect of nebivolol.