

СОСТОЯНИЕ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КОРАКСАНОМ

© Мухин В.П., Авдеева Н.В.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Исследование выполнено в двух рандомизированных группах больных (по 40 человек) ИБС со стабильной стенокардией в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Пациенты обеих групп получали: статины (аторвастатин 20–30 мг/сут); аспирин 100 мг/сут; никотиновая кислота 1% – 2 мл 2 раза в сут; пентоксифиллин 5 мл в/в на 200 мл 0,9% раствора NaCl в течение первых 4 недель, изосорбида 5-моонитрат – 40 мг/сут (как антиангинальное средство). В основной группе терапия была дополнена кораксаном 10-15 мг/сут. в течение трех месяцев. Установлено, что кораксан приводит к улучшению систоло-диастолической функции левого желудочка, что сопровождается улучшением объемного кровотока в сосудах нижних конечностей.

Ключевые слова: ИБС, стабильная стенокардия, кораксан, систоло-диастолическая функция левого желудочка.

THE CONDITION OF SYSTOLIC-DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE AND ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES IN THERAPY WITH KORAXAN

Mikhin V.P., Avdeeva N.V.

Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

The investigation was carried out in two randomized groups of forty persons with stable angina combined with obliterating arterial sclerosis of lower limbs. The examinees of both groups got vasoactive therapy, which included statins (atorvastatin 20-30 mg/day); aspirin 100 mg/day; sol. nicotin acid 1% 2 times a day; pentoxifylin 5 ml intravenously per 200 ml of 0.9% NaCl within first four weeks. Also they got protracted nitrates – isosorbide-5-mononitrate – 40 mg/day (for relieving anginal pains). This traditional therapy was intensified by Koraxan (Ivabradin– 10-15 mg/day within three months). It is determined, that Koraxan results in the mend of systole-diastolic left ventricular function, that is accompanied with the mend of amplitude of a blood flow in the vessels of lower limbs.

Keywords: ischemic heart disease, stable angina, Ivabradin, systole-diastolic left ventricular function.

Совершенствование медикаментозной терапии хронической ишемической болезни сердца (ИБС) и ее вторичная профилактика в настоящее время являются важнейшими проблемами современной кардиологии. Одним из эффективных принципов лечения различных форм стенокардии как проявления ИБС является применение препаратов, обладающих отрицательным хронотропным эффектом, ведущим к снижению ЧСС и соответственно уменьшению потребности миокарда в кислороде, что обеспечивает поддержание ишемизированного миокарда в состоянии адекватной оксигенации [7, 8, 10]. Широкое распространение в этой связи получили бета-адреноблокаторы, обеспечивающие уменьшение адренергических воздействий на сердечно-сосудистую систему, что выражается в снижении ЧСС [1, 3].

Вместе с тем бета-адреноблокаторы способствуют некоторому уменьшению сердечного выброса, что негативно влияет на периферический кровоток в случае наличия стенозирующего поражения периферических артерий. Вот почему при системном атеросклерозе, поражающем как

коронарные, так и периферические сосуды (особенно часто это проявляется в виде облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с развитием перемежающейся хромоты), применение бета-адреноблокаторов не показано, а лечение стенокардии затрудняется в связи с невозможностью использовать в терапии ИБС одну из ведущих и эффективных групп антиангинальных препаратов. Особый интерес представляет новая группа антиангинальных средств – блокаторы if -рецепторов синусового узла, ведущие к снижению ЧСС без активного влияния на адренергический статус, сократимость миокарда и тонус периферических артерий [4, 9], что позволяет использовать ее у больных ИБС с сочетанной облитерирующей патологией периферических артерий.

Цель работы – оценить состояние центральной и периферической гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на двух рандомизированных (по возрасту и тяжести стенокардии) группах (по 40 человек) больных ИБС со стабильной стенокардией II-III функционального класса в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) и ХАН II стадии (по Покровскому), каждая из двух подгрупп – с односторонним и соответственно с двухсторонним поражением сосудов нижних конечностей. Критерием оценки нарушения периферического кровотока служил лодыжечно-плечевой индекс (ABI). Из исследования исключались пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (IIБ – III), тяжелой патологией печени, почечной и дыхательной недостаточностью. До включения в исследование и на протяжении исследования пациенты продолжали прием аспирина 100 мг/сут, изосорбидомононитрата (40-60 мг/сут), аторвастатина (20-30 мг/сут). Терапия в основной группе дополнялась кораксаном (ивабрадин 10-15 мг/сут) на протяжении трех мес.

Периферическую гемодинамику оценивали методом плетизмографии (VaSera VS-1000, FUKUDA DENSHI) с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ABI) на пораженной конечности. Внутрисердечную гемодинамику определяли методом доплероэхокардиографии (датчик "SONOS-500", Hewlett Packard, 5 МГц в импульсно-волновом режиме) с оценкой систолической (фракция выброса-ФВ) и диастолической функций левого желудочка (последняя определялась по параметрам трансмитрального потока – пик Е и А – максимальная скорость раннего и позднего диастолического наполнения, DTE – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT и IVCT – время изоволюмического расслабления и сокращения левого желудочка, KDD и КДО – конечное диастолическое давление и объем в полости ЛЖ, VCF – циркулярное укорочение ЛЖ, скорость потока выносящего тракта (в исследование включались пациенты с величиной указанного параметра менее 2 м/сек для исключения стенотического поражения устья аорты) [2, 6]. Статистическая обработка результатов проводилась по программе "Statistica 6,0" с использованием разностного метода Стьюдента и с расчетом коэффициента корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное значение лодыжечно-плечевого индекса (ABI) было снижено у всех включенных в

исследование больных, при этом у пациентов с двухсторонним поражением величина ABI справа и слева как в контрольной так, и в основной группах существенно не отличались друг от друга, что свидетельствовало о наличии стеноза артерий нижних конечностей.

При оценке исходных параметров внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с ОАСНК (как при одно-, так и двухстороннем поражении) отмечался первый (гипертрофический) тип диастолической дисфункции левого желудочка [4, 11], о чем свидетельствовало характерное изменение параметров трансмитрального потока: низкое значение Е/А ($0,86 \pm 0,02$ и $0,84 \pm 0,02$ соответственно), пика Е ($60,3 \pm 2,1$ и $61,2 \pm 1,8$), повышение пика А ($70,4 \pm 1,5$ и $72,8 \pm 1,5$), а также увеличение DTE ($0,254 \pm 0,006$ и $0,263 \pm 0,005$), продолжительность которого превышала 220 мс (табл. 1, 2), значение IVRT было невысоким ($0,110 \pm 0,004$ и $0,114 \pm 0,005$), что, вероятно, связано с наличием тахикардии у пациентов обеих основных групп (83 уд/мин и 86 уд/мин соответственно). Отмечалось пограничное значение КДД ($17,9 \pm 1,07$ мм рт.ст, $16,2 \pm 0,9$ мм рт.ст). Величина ФВ составила $58,3 \pm 2,1$ мл, $56,3 \pm 1,9$ мл, соответственно.

Значения VCF ($0,90 \pm 0,02$ с-1, $0,92 \pm 0,02$ с-1) так же были невелики, как и значение КДО ($128,6 \pm 2,1$ мл, $123,1 \pm 2,4$ мл), что тоже связано с исходным увеличением ЧСС (табл. 1, 2). В контрольной группе указанные параметры значимо не отличались от значений указанных параметров в основных группах. В группах сравнения (контрольные группы) величина скорости потока выносящего тракта левого желудочка составляла, соответственно, 1,89 м/с и 1,95 м/с. Параметры диастолической функции левого желудочка в этих группах также соответствовали первому типу.

В результате комплексной терапии, включающей кораксан, у больных ИБС с двухсторонним ОАСНК наблюдалось некоторое улучшение диастолической функции левого желудочка (табл. 1): увеличение к 1 мес. значения Е на 11%, отношения Е/А - на 18,6%, однако величина А оставалась на прежнем уровне, а ее снижение регистрировалось лишь ко 2-му и 3-му мес. соответственно на 9,5% и 10,7%. Значения Е и отношения Е/А ко 2-3 мес. терапии сохраняли свое значение и превышали исходный уровень соответственно на 11,8% и 12,4%, 23,3% и 25,6% от исходного значения.

В контрольной группе достоверной динамики указанных параметров за период наблюдения не отмечалось (табл. 1).

Обращало внимание в основной группе с односторонним и двухсторонним поражением некоторое

Показатели систоло-диастолической функции левого желудочка при двухстороннем поражении артерий нижних конечностей на фоне терапии кораксаном ($M \pm m$)

Параметры	Группы	Исходно	Период лечения		
			1 мес	2 мес	3 мес
Е (см/сек)	Осн.	60,3 $\pm$ 2,1	66,9 $\pm$ 2,3*	67,4 $\pm$ 1,8*	67,8 $\pm$ 1,7*
	Контр.	64,2 $\pm$ 1,8	66,3 $\pm$ 1,9	63,8 $\pm$ 1,8	65,1 $\pm$ 1,7
А (см/сек)	Осн.	70,4 $\pm$ 1,5	65,4 $\pm$ 1,7 *	63,7 $\pm$ 1,8	62,9 $\pm$ 1,7 *
	Контр.	74,2 $\pm$ 1,8	75,1 $\pm$ 1,8	72,8 $\pm$ 1,7	73,6 $\pm$ 1,8
Е/А (усл. ед.)	Осн.	0,86 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,03	1,06 $\pm$ 0,03	1,08 $\pm$ 0,03
	Контр.	0,87 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02
IVRT	Осн.	0,110 $\pm$ 0,004	0,094 $\pm$ 0,004*	0,092 $\pm$ 0,006*	0,093 $\pm$ 0,006*
	Контр.	0,123 $\pm$ 0,003	0,128 $\pm$ 0,005	0,118 $\pm$ 0,004	0,121 $\pm$ 0,005
IVCT	Осн.	0,091 $\pm$ 0,003	0,094 $\pm$ 0,005*	0,086 $\pm$ 0,005*	0,085 $\pm$ 0,006*
	Контр.	0,079 $\pm$ 0,006	0,075 $\pm$ 0,004	0,078 $\pm$ 0,005	0,084 $\pm$ 0,006
DtE (сек)	Осн.	0,254 $\pm$ 0,006	0,226 $\pm$ 0,003*	0,221 $\pm$ 0,008*	0,224 $\pm$ 0,004*
	Контр.	0,237 $\pm$ 0,005	0,241 $\pm$ 0,007	0,231 $\pm$ 0,009	0,247 $\pm$ 0,007
KDD (мм. рт.ст)	Осн.	17,9 $\pm$ 1,07	14,2 $\pm$ 1,1*	14,3 $\pm$ 1,3*	14,2 $\pm$ 0,9*
	Контр.	16,3 $\pm$ 1,0	16,0 $\pm$ 1,1	16,4 $\pm$ 0,9	16,1 $\pm$ 1,1
ФВ (%)	Осн.	58,3 $\pm$ 2,1	65,4 $\pm$ 2,0*	67,1 $\pm$ 2,3*	66,9 $\pm$ 2,4 *
	Контр.	59,8 $\pm$ 2,0	61,3 $\pm$ 1,9	62,1 $\pm$ 2,0	60,4 $\pm$ 2,1
VCF	Осн.	0,92 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,03*	1,03 $\pm$ 0,03*	1,01 $\pm$ 0,02*
	Контр.	0,94 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,02	0,92 $\pm$ 0,03	0,95 $\pm$ 0,03
Скорость потока вы- носящего тракта ЛЖ (м/сек)	Осн.	1,99 $\pm$ 0,04	1,96 $\pm$ 0,03	1,90 $\pm$ 0,02	1,89 $\pm$ 0,03
	Контр.	1,89 $\pm$ 0,03	1,92 $\pm$ 0,03	1,87 $\pm$ 0,03	1,93 $\pm$ 0,02
КДО (мл)	Осн.	128,6 $\pm$ 2,1	136,4 $\pm$ 2,2*	135,4 $\pm$ 2,4*	136,1 $\pm$ 2,3*
	Контр.	125,2 $\pm$ 2,3	128,7 $\pm$ 2,1	129,4 $\pm$ 2,2	128,2 $\pm$ 2,2

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

снижение значения IVRT (табл. 1, 2): к 1 мес. терапии на 14,5% и 11,4%, ко 2 мес. – на 16,4% и 15,8%, к 3 – 15,5% и 16,7% (фактически после 2 мес. терапии значение IVRT сохранялось на достигнутом уровне). При этом величина IVCT достоверно не изменялась за весь период лечения. В контрольной группе динамики указанных параметров не отмечалось.

Таким образом, на фоне терапии кораксаном у больных ИБС с сопутствующим атеросклерозом магистральных сосудов нижних конечностей, с одно- и двухсторонним поражением, наблюдалось некоторое улучшение диастолической функции левого желудочка, что подтверждалось сокращением периода замедления потока раннего диастолического наполнения DTE к 1 мес. те-

рапии на 12,2% и 11%, ко 2 и 3 мес. значения сохранялись на достигнутом уровне и были меньше исходного соответственно на 11% и 13%, и на 12,5% и 11,8%. В группе сравнения значимых изменений указанных параметров не отмечено (табл. 1, 2).

На фоне лечения кораксаном были зарегистрированы изменения показателей систолической функции левого желудочка (табл. 1, 2). Так, с первого месяца терапии ФВ увеличилась в каждой из подгрупп основной группы соответственно на 12,2% и 7,3%, в последующие 2 и 3 мес. сохранялась на высоком уровне, превышая исходное значение на 15,1% и 12,6%, на 14,8% и 13,1% соответственно. Увеличение фракции выброса сочеталось с небольшим, но достоверным

Таблица 2

Показатели систоло-диастолической функции левого желудочка при одностороннем поражении артерий нижних конечностей на фоне терапии кораксаном ($M \pm m$)

Параметры	Групп	Исходно	Период лечения		
			1 мес	2 мес	3 мес
Е (см/сек)	Осн.	61,2±1,8	66,3±1,9*	67,2±1,9*	68,1±1,8*
	Контр.	63,8±1,7	64,6±2,0	63,5±1,8	64,0±1,7
А (см/сек)	Осн.	72,8±1,5	70,4±1,8*	66,2±1,7*	65,8±1,9*
	Контр.	70,4±1,6	72,6±1,7	69,3±1,5	69,9±1,6
Е/А(усл. ед.)	Осн.	0,84±0,02	0,94±0,03*	1,02±0,03*	1,03±0,03*
	Контр.	0,91±0,03	0,89±0,02	0,92±0,03	0,92±0,03
IVRT	Осн.	0,114±0,005	0,101±0,004*	0,096±0,005*	0,095±0,006*
	Контр.	0,118±0,004	0,121±0,005	0,115±0,004	0,114±0,004
IVCT	Осн.	0,082±0,004	0,085±0,005	0,088±0,004	0,086±0,005
	Контр.	0,074±0,005	0,070±0,004	0,077±0,003	0,079±0,004
DtE(сек)	Осн.	0,263±0,005	0,231±0,007*	0,234±0,011*	0,230±0,009*
	Контр.	0,248±0,007	0,241±0,009	0,222±0,010	0,239±0,01
KDD (мм.рт.ст)	Осн.	16,2±0,9	13,8±1,0*	13,6±0,9*	13,5±1,0*
	Контр.	16,6±1,0	17,0±0,9	16,4±0,8	16,0±0,9
ФВ (%)	Осн.	56,3±1,9	60,4±2,0*	63,4±2,1*	63,7±2,2*
	Контр.	58,7±1,8	60,4±2,0	59,3±1,9	59,4±2,1
VCF	Осн.	0,90±0,02	0,98±0,02*	0,99±0,02*	1,02±0,02*
	Контр.	0,93±0,02	0,95±0,03	0,96±0,03	0,94±0,03
Скорость потока выносящего тракта ЛЖ, (м/сек)	Осн.	1,91±0,03	1,92±0,04	1,90±0,03	1,94±0,03
	Контр.	1,95±0,02	1,96±0,03	1,94±0,03	1,96±0,02
КДО (мл)	Осн.	123,1±2,4	128,8±2,0*	131,6±1,9*	132,8±2,2*
	Контр.	129,3±2,7	130,6±2,4	127,4±2,8	126,2±2,6

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

увеличением КДО на 6% и 4,6%, на 5,3% и 6,9%, на 5,8% и 7,9% соответственно, к 1-3 мес. терапии, также определенным снижением значения КДД, которое через 1 мес. сочетанной терапии, включающей кораксан, сократилось на 20,7% и 14,8%, а ко 2 мес. и 3 мес. сохранялось фактически на достигнутом уровне (в сравнении с исходным значением величина КДД отличалась соответственно на 20,1% и 26%, на 20,7% и 16,7%). В контрольной группе традиционная терапия не приводила к достоверно-значимым изменениям параметров систолической функции левого желудочка.

При оценке значения VCF установлено, что его значение несколько возросло (табл. 1, 2), соответственно при одно- и двухстороннем поражении, к 1 мес. на 8,9% и 10,9%, в последующий

период – сохранялась на достигнутом уровне. В группе сравнения величина VCF не изменялась.

Изменения внутрисердечной гемодинамики в основной группе происходили на фоне уменьшения ЧСС, что связано с отрицательным хронотропным эффектом кораксана, при этом в группе сравнения достоверной динамики со стороны ЧСС отмечено не было (табл. 1, 2).

Несмотря на отсутствие у кораксана способности оказывать непосредственное влияние на тонус и просвет периферических артерий, в каждой из основных подгрупп наблюдалось увеличение ABI на пораженных конечностях (здесь и далее в скобках приведены абсолютные значения ABI): к 1 мес. лечения при на 7,7% (0,84±0,02) и 10,4% (0,74±0,02), ко 2 мес. – на 5,1% (0,82±0,02) и 13,4% (0,76±0,03), к 3 мес. – на 9% (0,85±0,03) и 13,4% (0,76±0,02) соответственно при одно- и

двухстороннем поражении (в последнем случае приведены усредненные значения по обеим конечностям).

Комплексная оценка изменений со стороны параметров внутрисердечной и региональной гемодинамики, показателей жесткости сосудистого русла показала, что увеличение фракции выброса, значения КДО, улучшение параметров диастолической функции левого желудочка тесно взаимосвязаны с отрицательным хронотропным эффектом кораксана в основной группе больных как с односторонним, так и двухсторонним поражением магистральных сосудов нижних конечностей, а изменения параметров внутрисердечной гемодинамики находятся в тесной корреляционной взаимосвязи со степенью снижения ЧСС и составляют соответственно для величины отношения $E/A - r = -0,79$, для $IVRT - r = +0,84$, для $DTE - r = -0,68$, для $ФВ - r = -0,86$, для $КДО - r = -0,77$, для $VCF - r = -0,62$ ($p < 0,05$ для всех указанных значений).

В основной группе при двухстороннем поражении установлено наличие корреляционной связи между степенью увеличения VCF и ABI ($r = +0,76$, $r = +0,74$).

Учитывая представленные результаты, можно заключить, что применение Кораксана у больных ИБС в сочетании с ОАСНК сопровождается улучшением систоло-диастолической функции левого желудочка и изменением формы пульсовой волны, что обеспечивает улучшение объемного кровотока в пораженных облитерирующим атеросклерозом конечностях и подтверждается увеличением значения ABI . В этой связи кораксан следует рассматривать как препарат выбора, обеспечивающий отрицательный хронотропный эффект и, в отличие от бета-адреноблокаторов, способствующий улучшению кровотока в пораженных артериях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Клиническая фармакология* / Под ред. В.Г. Кукеса. – М., 2008. – 894 с.
2. *Корытников К.И.* Импульсная доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. – 1993. – № 1. – С. 28–33.
3. *Метелица В.И.* Руководство по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. – М., 2005. – 510 с.
4. *Тереценко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г.* Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. – 2000. – № 1. – С. 61–65.
5. *Шахматова О.О., Комаров А.Л., Панченко Е.П.* Ивабрадин в лечении больных стабильной стенокардией: уроки исследования BEAUTIFUL // *Кардиология*. – 2010. – № 1. – С. 42–50.
6. *Шиллер Н.Б., Осипов А.М.* Клиническая эхокардиография. – М., 1993. – 747 с.
7. *Daly C.A., Clemens F., Lopez Sendon J.L. et al.* The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 996–1010.
8. *Diaz A., Bourassa M., Guertin M.C. et al.* Long-term prognosis value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 867–874.
9. *DiFrancesco D., Camm A.* Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64, N 16. – P. 1757–1765.
10. *Guidelines on the management of stable angina pectoris* // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
11. *Rakovsky H.* Canadian consensus recommendation for the measurement and reporting of diastolic dysfunction in echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1996. – N 9. – P. 736–760.