Оптимизация терапии больных ИБС в сочетании с артериальной гипертонией

Н.А. Николаев

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г.Омск, Россия

В отечественных клинических исследованиях (КИ) кардиопротекторы до сих пор фигурируют редко. Во многом это объясняется тем, что монотерапия такими препаратами проблематична, так как для лечения больных с тяжелыми и жизнеугрожающими состояниями (к которым относятся ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь) в большинстве случаев используется комбинированная терапия препаратами различных групп в соответствии с клиническими стандартами [4]. Включение кардиопротекторов в традиционные терапевтические схемы так же имеет свои сложности, поскольку зачастую они назначаются в качестве пятого, шестого, седьмого препарата, что обычно расценивается как polipragmasia, причем эта коллизия характерна не только для России. Так, по информации J.L. Eastaugh, M.J. Calvert и N. Freemantle [5], результаты международного эпидемиологического обзора демонстрируют, что в Китае, Чешской Республике, Греции, Венгрии, Португалии, России и Словацкой Республике отсутствуют клинические стандарты использования многокомпонентных схем противоишемической терапии.

До последнего времени в этих схемах весьма неопределенной оставалась роль триметазидина, однако выполненные в последние годы исследования его эффективности (прежде всего антиишемической) позволили расширить область применения этого препарата. Так, результаты исследований A.P. Michaelides и соавт. (1997) и ETTIC (2002) продемонстрировали, что подключение к терапии β-адреноблокаторами предуктала, как средства, обладающего цитопротективным действием, в большей степени повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает самочувствие пациентов, чем добавление изосорбида динитрата [6, 7]. Способность предуктала МВ, как модулятора метаболизма миокарда, приводить к уменьшению количества эпизодов ишемии и улучшению качества жизни пациентов была подтверждена в отечественном исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (2007) [3].

Считается, что улучшение клинической эффективности терапии при включении в схему предуктала основывается на его способности в условиях ишемии селективно ингибировать митохондриальный фермент – длинноцепочечную 3-кетоацил КоА-тиолазу, что снижает активность окисления жирных кислот и приводит к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным фосфорилированием. Появление лекарственной формы медленного высвобождения (Предуктал МВ), существенно повысило комплаентность пациентов, в первую очередь за счет уменьшения кратности приема до 2 раз в сутки. В результате у клиницистов появилась возможность изучения эффективности триметазидина в условиях комбинированной терапии. Это тем более интересно, что такие исследования наиболее приближаются к условиям реальной амбулаторной практики [1, 2, 8]. Настоящее КИ выполнено у пожилых больных с сочетанной кардиологической патологией, требующих постоянной и разнонаправленной лекарственной поддержки.

Цель исследования. Повысить эффективность терапии больных, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией, путем включения в нефиксированные лекарственные комбинации ретардной формы триметазидина (предуктал МВ, Servier).

Материалы и методы

Жители крупного индустриального центра Западной Сибири в возрасте 56–65 лет – 104 человека, в том числе: 52 мужчины (средний возраст 58,9±5,5 года), 52 женщины (средний возраст 59,7±5,7 года). У всех участников исследования диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) в нозологической форме стабильной стенокардии напряжения (ССН), I–III функциональных классов (по WHO/ESC, 1982), в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) стадии 3 (ВНОК, 2004), со степенью риска 4 (по WHO/ISH, 1999) с зарегистрированной длительностью АГ не менее 10 лет (средняя длительность 15,4±5,1 года). ИБС и АГ рассматривались как конкурирующие заболевания. В качестве ведущего осложнения регистрировалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–III стадии, 1–3 функционального класса (ФК) по NYHA. Участники исследования предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующие рекомендациям ВАК МОРФ «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» и декларировали приверженность к проводимой и предлагаемой схемам терапии (прием препаратов с регулярностью и в дозах соответствующих рекомендациям лечащего врача, отказ от самостоятельного прекращения приема препаратов).

В качестве препаратов базисной патогенетической терапии использовали: гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприл (диротон, Richter Gedeon R.T.), липофильный ИАПФ периндоприл в химической форме периндоприла третбутиламината (престариум, Servier), липофильный ИАПФ эналаприл в химической форме эналаприла малеата (ренитек, Merck Sharp & Dohme B.V.), хлорбензамидный диуретик (ХДУ) индапамид (арифон, Servier; индап, PRO MED. CS Praha), тиазидный диуретик (ТДУ) гидрохлортиазид (гипотиазид, Chinoin), блокатор кальциевых каналов (БКК) нифедипин в лекарственной форме медленного освобождения SR (кордипин-ретард, KRKA d.d.), селективный β_1-адреноблокатор (ББ) метопролол в химической форме метопролола тартрата (эгилок, Egis Pharmaceuticals Ltd.); изосорбида-5-мононитрат (ИМН) в форме медленного освобождения CR (моночинкве ретард, Instituto Lusofarmaco d'Italia S.p.A.; оликард ретард, Solvay Pharmaceuticals GmbH). В качестве антиишемического препарата «по потребности» купирующего эпизоды болевой ишемии миокарда и/или их эквиваленты (одышку) применялся нитроглицерин в виде аэрозольной формы сублингвального применения (нитроминт, Egis Pharmaceuticals Ltd.). Препаратом исследования являлся триметазидин в химической форме триметазидина дигидрохлорида в лекарственной форме медленного освобождения MR (предуктал МВ, Servier).

Выбор лекарственных средств и их препаратов для настоящего исследования основывали на типичности, эффективности и изученности. Наблюдение за участника-

ми исследования выполняли в условиях кардиологического стационара, с выполнением объема исследований, соответствующего требованиям ОСТ 91500.11.0002-2002 (МЗРФ, 2002). Монометрия артериального давления (АД) и частоты пульса выполнялась по стандартной методике измерителем «OMRON M1 (HEM-422)». Качество жизни (КЖ) изучалось по опросникам Ferrans & Power (Quality of Life Index Cardiac Version IV).

Больных рандомизировали в 2 группы по 52 участника исследования в каждой, с дополнительной стратификацией по возрасту, полу, тяжести ведущей нозологии и степени выраженности сопутствующей патологии. Все участники КИ в амбулаторном режиме принимали нефиксированные комбинации указанных препаратов в течение не менее 6 месяцев до момента включения в исследование.

В соответствии с дизайном исследования, с 1-го дня исследования участникам КИ в 1-й группе была назначена комбинация гидрофильного или липофильного ИАПФ с хлорбензамидным или тиазидным диуретиком, с добавлением в качестве третьего препарата ретардной формы БКК нифедипина или селективного ББ метопролола, в качестве четвертого препарата – ретардной формы изосорбида-5-мононитрата. В течение 2 недель оценивалась эффективность проводимой терапии и, при необходимости, доза последовательно титровалась по ИАПФ, БКК и ББ. Суточная доза диуретика (ХДУ, ТДУ) и ИМН оставалась неизменной. Нитроглицерин использовался участниками КИ в свободном режиме, «по потребности», с количественным учетом разовых и суточных доз.

В группе 2 дизайн ведения больных и лекарственная терапия были тождественны 1-й группе, но в комбинированную лекарственную терапию дополнительно был включен предуктал МВ в фиксированной суточной дозе 70 мг (по 35 мг в 2 приема через 12 ч).

Все участники КИ имели клинические проявления ИБС (жалобы на боль во время физической и/или психоэмоциональной нагрузки, локализующуюся преимущественно за грудиной и в левой половине грудной клетки (94,6%), с иррадиацией в типичные точки (51,3%), и/или одышку (24,7%). Мужчины отмечали клинические проявления ССН значимо чаще, чем женщины: 3,44 показателя у мужчин против 1,34 у женщин; Wald-Wolfowitz, p=0,017), АГ (жалобы на головную боль (87,9%), слабость и высокую утомляемость (81,3%), головокружение (71,3%), нарушение сна (68,7%), чувство шума/звона в ушах (64,6%), мелькание «мушек» перед глазами (37,3%), дискомфорт в области сердца (22,4%) в период повышения или на высоте АД. Женщины отмечали клинические проявления АГ несколько чаще, чем мужчины: 4,79 показателя у женщин против 4,02 – у мужчин; Wald-Wolfowitz, p=0,048).

По данным электрокардиографического исследования, у всех больных отмечались патологические изменения в миокарде: нарушение метаболических процессов (97,2%), гипертрофия миокарда левых отделов сердца (84,4%), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса (22,0%). При этом нарушение биоэнергетических процессов в миокарде и гипертрофия левых отделов сердца у мужчин и женщин встречались с практически равной частотой (Wald-Wolfowitz, p=0,19; Pirson, χ^2=0,16).

При эхокардиографическом исследовании выявлено патологическое увеличение внутреннего диаметра устья аорты, толщины стенки межжелудочковой перегородки, полостей левого предсердия и правого желудочка. Кроме того, у мужчин отмечено превышение предельно допустимых размеров задней стенки левого желудочка (во всех случаях по Wilcoxon p>0,05). Эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда и кардиодилатационного синдрома (межжелудочковая перегородка в конце диастолы более 0,9 см толщиной, задняя стенка левого желудочка в конце диастолы более 1,0 см, полость левого желудочка более 3,6 см, полость правого желудочка в конце диастолы более 2,2 см, масса миокарда ЛЖ более 183 г у мужчин и 141 г у женщин) выявлены у мужчин и (за исключением толщины ЗСЛЖ) у женщин (во всех случаях по Student p<0,05).

Статистическую значимость результатов исследования оценивали методами параметрической и непараметрической статистики. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Pierson (χ^2), информационной статистики Callback. Проверка гипотезы о различии в независимых выборках осуществлялась по критериям Wald-Wolfowitz и Mann-Whitney. Для проверки гипотезы о различии в связанных выборках использовался критерий Wilcoxon (Matched Pairs Test). Статистическая обработка материала, построение графиков и таблиц производились с использованием программных пакетов статистической обработки данных SPSS 13.0 и StatSoft Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение

В настоящем КИ для оценки эффективности проводимой терапии были установлены следующие суррогатные конечные точки: уменьшение частоты эпизодов болевой ишемии миокарда и/или их эквивалентов не менее чем на 10%; достижение целевого систолического и диастолического АД (или снижение систолического АД не менее чем на 20% и диастолического АД не менее чем на 10%); улучшение (или отсутствие ухудшения) исследуемых клинических и биохимических показателей в целом по группам. В качестве контрольных сроков были установлены 1, 2, 12 и 24 недели исследования. В качестве интегральной конечной точки исследования установлено изменение качества жизни через 24 недели исследования не менее чем на 10% от исходного.

Показатели АД фиксировались по состоянию на 1, 12 и 24 неделю. Кроме того, учитывались анамнестические данные о максимальных значениях систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления. Результаты КИ продемонстрировали удовлетворительный антигипертензивный эффект проводимой терапии. Средние значения САД в начале исследования (176 мм рт. ст. в 1-й группе и 175 мм рт. ст. во 2-й группе) были на 35% ниже максимальных показателей (213 мм рт. ст. в обеих группах), но значительно превышали целевое САД. Средние значения ДАД (101 мм рт. ст. в обеих группах) были ниже максимальных показателей на 11% (113 мм рт. ст.), и также превышали целевое ДАД. За 12 недель исследования САД удалось снизить на 10%, ДАД на 9%, а за 24 недели соответственно на 22% и 16%. К завершению КИ в обеих группах были достигнуты целевые значения АД, при этом не было зарегистрировано статистически значимых различий между группами как по уровню систолического, так и диастолического давления (во всех случаях: Wald-Wolfowitz, p>0,5; Mann-Whitney, p>0,5).

Антиишемическая эффективность исследуемых комбинаций оказалась различной (рис. 1). Частота эпизодов болевой ишемии миокарда в 1-й и 2-й группах, не различаясь в начале исследования (62,5 и 60,9 случаев соответственно), симметрично уменьшалась на 11% в течение следующих 10 дней. Через 12 недель отмечено сохранение тенденции к уменьшению частоты эпизодов болевой ишемии миокарда в обеих группах (на 34% в группе 1 и на 39% в группе 2; статистически незначимые различия: Mann-Whitney, p=0,62).

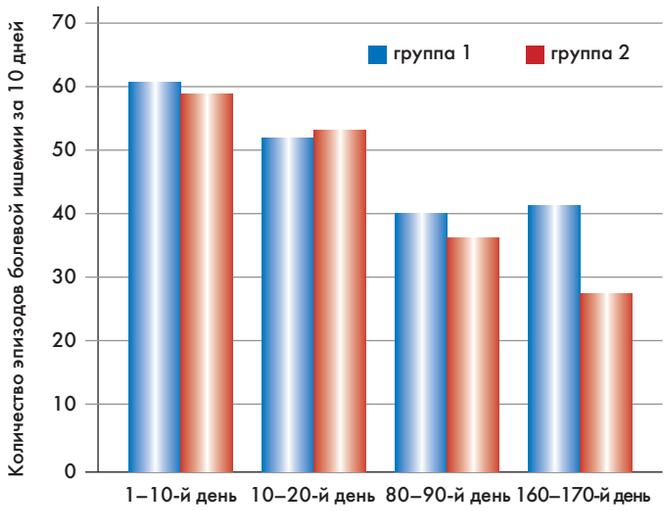

Рис. 1. Антиишемическая эффективность проводимой терапии (оценка десятидневных периодов в проекциях контрольных точек исследования)

Существенные различия были выявлены после 24 недель применения изучаемых комбинаций. У больных в группе 1 дальнейшее уменьшение частоты эпизодов болевой ишемии прекратилось. Более того, при сравнении результатов терапии за 80–90-й и 160–170-й дни отмечено статистически незначимое увеличение частоты эпизодов болевой ишемии на 6% (с 41,4 до 44,6; Wilcoxon, p=0,59). В группе 2 уменьшение частоты эпизодов болевой ишемии миокарда продолжилось, составив 51% снижения от исходного уровня (до 29,8 случаев).

Выявленные различия могут объясняться тем, что у больных в 1-й группе, начиная с 70–90-х дней приема пролонгированных нитратов, формируется рефрактерность к их прямому миотропному действию. В то же время у больных в группе 2 рефрактерность к нитратам компенсируется другими механизмами антиангинальных эффектов предуктала МВ, способность которого нормализовать энергетический метаболизм клеток миокарда с одновременным восстановлением сопряжения гликолиза с окислительным декарбоксилированием в кардиомиоцитах повышается с течением времени.

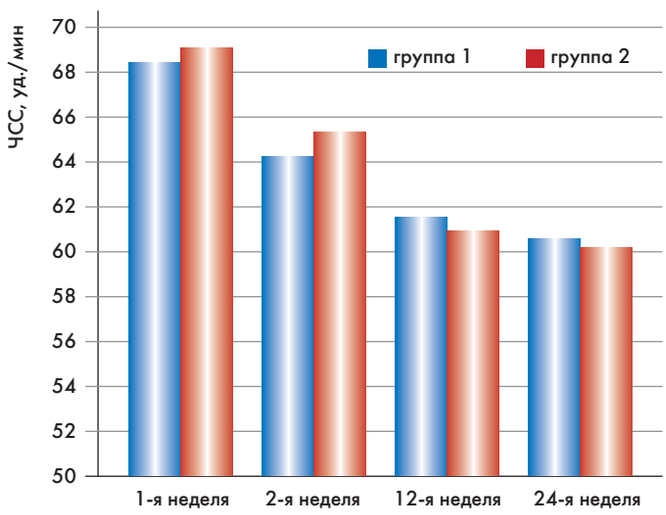

Рис. 2. Изменение частоты сердечных сокращений на фоне проводимой терапии

Помимо основных терапевтических эффектов изучаемых комбинаций препаратов, оценивали лабораторную характеристику биологических сред больных. В обеих группах отмечена незначительная тенденция к увеличению содержания билирубина в плазме крови, однако во всех случаях его уровень не превысил верхней границы нормы, а между группами отсутствовали статистически значимые различия (Mann-Whitney, p=0,88). Уровень общего холестерина плазмы крови в исследуемых группах превышал нормальные значения, при этом в течение 24 недель не было отмечено его значимого изменения (в обеих группах: Wilcoxon, p>0,05), при этом между группами отсутствовали статистически значимые различия (Mann-Whitney, p=0,92). Содержание в крови β-липопротеидов изменялось более заметно, повысившись в течение 24 недель на 9% (в обеих группах: Wilcoxon, p<0,05), однако между группами отсутствовали статистически значимые различия (Mann-Whitney, p=0,9). Уровень креатинина через 24 недели значимо не отличался от исходного, и его величина не превысила нормальных значений. Изменение содержания мочевины было статистически незначимо (во всех случаях: Wilcoxon, p>0,05).

Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) в целом соответствовала фармакологическим эффектам применяемых препаратов (рис. 2). В период исследования отмечено статистически незначимое урежение ЧСС в обеих группах (Wilcoxon, p>0,05), что может быть обусловлено применением в комбинациях терапевтических доз ББ. Значимые межгрупповые различия отсутствовали.

В качестве инструмента исследования КЖ использовали опросник Ferrans & Power «Quality of Life Index Cardiac Version IV», позволяющий оценивать в динамике как суммарный Индекс качества жизни (Total index of quality of life, QLI), так и его важнейшие составляющие: индекс здоровья (Index of health, HI), индекс социального статуса (Index of the social status, ISS), индекс психологического статуса (Index of the psychological status, IPS) и индекс семейной удовлетворенности (Index of satisfaction family, ISF). В результате исследования выявлено статистически незначимое повышение индекса здоровья на 6,7% в группе 1 (Wilcoxon, p=0,06) и значимое 17,1% в группе 2 (Wilcoxon, p=0,027), причем в обеих группах отмечен наибольший прирост этого показателя к 12-й неделе КИ (рис. 3).

Показатели других шкал опросника в группе 1 значимо не изменялись. Таким образом, результаты исследования КЖ свидетельствуют о позитивном влиянии терапии предукталом МВ на психологическое состояние пациентов.

Выявленные различия в суммарной эффективности сравниваемых терапевтических схем требуют логического обоснования. По нашему мнению, полученные результаты во многом определяет фармакологическая «универсальность» предуктала МВ. Многообразие механизмов прямого антиишемического действия и способность поддерживать энергетический метаболизм сердца и нейросенсорных органов в условиях гипоксии, одновременно нивелируя внутриклеточный ацидоз, с одной стороны, позволяет получить прямой терапевтический эффект, с другой – потенцировать однонаправленные эффекты препаратов других групп (β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, нитратов). Кроме того, способность предуктала МВ увеличивать коронарный резерв приводит к повышению толерантности пациента к физическим нагрузкам. Суммация этих эффектов приводит к улучшению как объективных, так и субъективных показателей здоровья (отмечается не только урежение частоты и продолжительности эпизодов болевой ишемии миокарда, но и уменьшение интенсивности боли; не только уменьшение

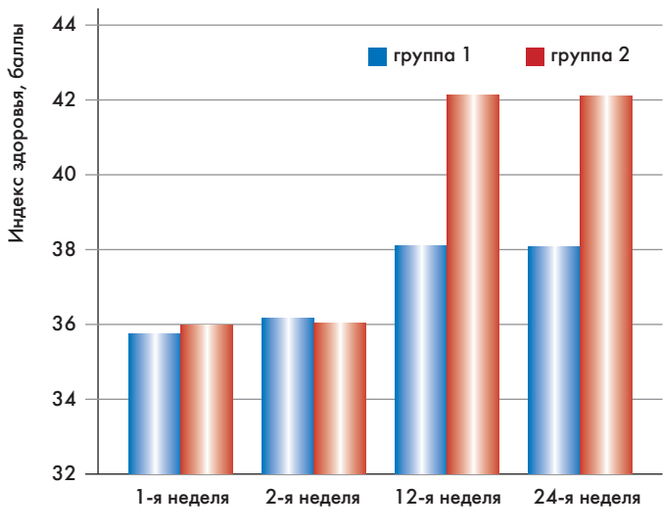

Рис. 3. Изменение индекса здоровья на фоне проводимой терапии

выраженности одышки, но и облегчение ее переносимости), результатом чего является повышение качества жизни больного.

Включение в схемы комбинированной терапии предуктала МВ не изменило их антигипертензивной эффективности, что подтверждает отсутствие значимого влияния предуктала МВ на показатели САД и ДАД как в начале терапии, так и при длительном применении.

В то же время отметим, что за рамками настоящего КИ осталась оценка других потенциальных эффектов предуктала МВ, в частности влияние на гипертрофию миокарда и процессы миокардиального склерогенеза (за счет способности понижать интенсивность миграции полинуклеарных нейтрофилов и их инфильтрацию в ишемизированные и реперфузионые ткани миокарда) у пожилых больных. С учетом выбранного контингента проблематично адекватно оценить эффективность предуктала МВ в лечении больных с явлениями кохлео-вестибулярных ишемических нарушений. Заслуживает внимания эффективность терапевтических схем с предукталом МВ при борьбе с проявлениями ХСН. Все это может являться основой новых исследований.

Выводы

1. Предуктал МВ у пожилых больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией при длительном применении повышает клиническую эффективность комбинированной терапии и улучшает качество жизни.

2. Предуктал МВ следует использовать в качестве обязательного компонента комбинированной терапии пожилых больных стабильной стенокардией напряжения, сочетающейся с артериальной гипертонией.

Литература

1. Мартынов А.И. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, Н.Л. Ролик // Клинич. Медицина, 1997; 12: 8-13.
2. Основы клинической фармакологии и рациональной терапии: руководство для практикующих врачей / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов и др. / Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М.: Бионика, 2002. – 368 с.
3. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии / Р.Г. Оганов и др. // Кардиология, 2007; 3: 4-13.
4. Сердечная недостаточность. ОСТ 91500.11.0002-2002. – [Электр. рес.].
5. Eastaugh J.L. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients / J.L. Eastaugh, M.J. Calvert, N. Freemantle // Family Practice, 2005; 22: 43–50.
6. Hanania G, Haiat R, Olive T, et al. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving betablockers // Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2002; 51(5): 268-74.
7. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patient with Stable Angina // Clin Drug Invest, 1997; 13(1): 8-14.
8. The HOPE study investigator. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events // J. Cardiol.,1996; 12: 127-137.