

УДК 616.127-005.4-07-08

© Торопчин В.И., Терещенко В.В., Мирошниченко И.В., Торопчина Н.И., Сопова Т.О., Вертий О.А., 2011

КЛИНИКО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ, β – АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ АПФ В ЛЕЧЕНИИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Торопчин В.И., Терещенко В.В., Мирошниченко И.В., Торопчина Н.И., Сопова Т.О., Вертий О.А.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»; Луганская городская клиническая многопрофильная больница №1

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ)- это эпизоды транзиторной ишемии сердечной мышцы, которые не сопровождаются приступами стенокардии или ее эквивалентами, но объективно выявляются с помощью инструментальных методов исследования [3, 9].

В настоящее время распространены два термина: «безболевая» и «бессимптомная» ишемия миокарда. В литературе практически равноправно используются термин *painless* и *silent*. Последний в переводе означает «немой», безмолвный, тихий, что вполне эквивалентно «безболевого». ББИМ может предполагать исключение стенокардии и каких-либо ее эквивалентов: одышки, удушья, других симптомов. Название «бессимптомной ишемии» более четко указывает на отсутствие каких-либо клинических проявлений ишемии миокарда и является более правильным [3, 5, 9, 10].

ББИМ наблюдается у 2/3 больных со стабильной и нестабильной стенокардией и у 1/3 больных с постинфарктным кардиосклерозом. При этом безболевые ишемии составляют более половины общего числа эпизодов и суммарного времени ишемии миокарда [2, 4, 8].

ББИМ является прогностически неблагоприятным фактором. Наличие ББИМ повышает риск внезапной коронарной смерти в 5 раз, аритмии в 2 раза, развитие инфаркта миокарда в 2,5 раза. Летальность этих больных составляет до 10 % в год [5, 7, 10, 12, 13]. Поэтому проблема изучения причин ее возникновения, методов диагностики и особенно лечения заслуживает особого внимания.

В лечении ББИМ традиционно используются различные группы антиангинальных препаратов, обладающие антиишемическим эффектом. Вместе с тем данные о сравнении их эффективности в предупреждении ББИМ разноречивы [1, 2, 4, 6]. Не до конца решен вопрос насколько эффективны в отношении безболевых эпизодов ингибиторы АПФ, а также комбинированная терапия с применением указанных антиангинальных средств.

Цель исследования. Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка антиишемической эффективности антагонистов кальция, β – адреноблокаторов и ингибиторов АПФ в лечении больных ИБС с безболевой ишемией миокарда.

Материалы и методы. В исследование были включены 76 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов в возрасте 55-65 лет, согласно классификации канадской ассоциации кардиологов [11] с безболевыми эпизодами ишемии миокарда (ББИМ) и болевыми (БИМ), зарегистрированных при проведении тредмил теста, велоэргометрии (ВЭМ) или

Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ). Были выделены 4 группы больных. Первая группа (19 чел.) получала лечение конкором, вторая группа (21 чел.) получала лечение амлодипином, третья группа (18 чел.) лечилась лизиноприлом, а четвертая группа (18 чел.) - комбинированная терапия: конкор + амлодипин. Конкор назначен в начальной дозе 5 мг в сутки (по 2,5 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов), амлодипин назначен по 5мг в сутки (по 2,5 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов), лизиноприл 5 мг в сутки один раз в сутки. По клиническим признакам, а также по количеству и суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда до лечения группы были приблизительно одинаковыми. С учетом противопоказаний дозу препаратов подбирали индивидуально, при возникновении побочных эффектов дозу снижали, а при недостаточно выраженном антиангинальном эффекте - повышали. Терапия указанными препаратами продолжалась 6 недель.

Наличие эпизодов ишемии миокарда определяли в тех случаях, когда при Холтеровском мониторировании ЭКГ в течение 24 часов регистрировались изменения в виде горизонтальных или косонисходящих депрессий сегмента ST, отстоящих от точки «j» на 60 мс и более, глубина депрессии не менее 0,10 мВ, продолжительностью 1 мин и более. Запись суточной ЭКГ проводили до начала лечения и в конце курса терапии.

Суточное ЭКГ-мониторирование методом Холтера выполнено с помощью комплекса аппаратуры EC GO (Meditech).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью прикладных программ SC 5, Statistika и Exel по основным показателям вариационной статистики. Были даны оценки различий показателей до и после лечения, используя параметрические критерии *t* - Стьюдента, достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Распределение эпизодов безболевой ишемии миокарда характеризовались двумя «пиками» их возникновения: с 5 до 10 часов (утренний пик) и с 18 до 22 часов (вечерний пик). Клиническое состояние больных улучшилось во всех группах обследования уже в течение первой недели лечения. Особенно заметное улучшение общего состояния отмечалось у лиц, получавших комбинированную терапию-15чел.(83,3%). В ходе лечения в 1-й группе больных, получавших конкор – выявлена общая слабость и брадикардия (55 в мин.) у двух человек (10,5%). После снижения дозы они уменьшились и отмены препарата не потребовалось. Во 2-й группе обследованных побочные действия амлодипина в

виде гиперемии лица, сердцебиения, головной боли отмечались у трех человек (14,3%), переносились легко и не требовалось отмены препарата. В 3-й группе больных, получавших лизиноприл приступы удушья и покашливания не отмечались. Отмечалось более выраженное снижение артериального давления (АД) – почти на 20% в отличие от других групп. По данным Холтеровского мониторирования наиболее выраженный антиишемический эффект оказывали антагонисты кальция и β -адреноблокаторы (таблица №1). В то время как ингибиторы АПФ дали эффект лишь в 51% случаев. Сочетанное применение конкора и амлодипина

приводило к усилению их эффективности в 2 раза у больных с ИБС и наличием эпизодов ББИМ по сравнению с монотерапией каждого из них.

На фоне монотерапии β -адреноблокаторами и антагонистами кальция достоверно уменьшилась частота как дневных, так и ночных депрессий сегмента ST, причем конкор в наибольшем проценте случаев (72%) устранял утренний «пик» ББИМ, а амлодипин эффективно уменьшал число и продолжительность эпизодов ББИМ в ночное время, ингибитор АПФ (лизиноприл) был эффективен и днем и ночью.

Таблица 1. Динамика безболевого депрессии сегмента ST при Холтеровском мониторировании ЭКГ на фоне ИБС с безболевого ишемией миокарда

Показатель	Первая группа (19 чел. Конкор)		Вторая группа (21 чел. Амлодипин)		Третья группа (18 чел. Лизиноприл)		Четвертая группа (18 чел. Конкор + Амлодипин)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Количество эпизодов депрессии ST (среднесуточное)								
В дневное время	15,0 $\pm$ 0,9	4,0 $\pm$ 0,6***	13,0 $\pm$ 1,5	6,0 $\pm$ 1,0**	14,0 $\pm$ 2	8,0 $\pm$ 1,5*	16,0 $\pm$ 2,0	2,0 $\pm$ 1***
В ночное время	12,0 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,4***	10,0 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 0,9**	12,0 $\pm$ 2	7,0 $\pm$ 1,0	12,0 $\pm$ 1,5	1,8 $\pm$ 0,8***
2. Продолжительность депрессии ST в мин (среднесуточная)								
В дневное время	3,0 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2**	3,0 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,3*	2,0 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,4**
В дневное время	14,0 $\pm$ 0,8	6,0 $\pm$ 0,6**	12,0 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,3***	12,0 $\pm$ 1	7,0 $\pm$ 0,8**	13,0 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,4***
В дневное время	14,0 $\pm$ 1,0	6,0 $\pm$ 0,2**	13,0 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 0,4***	12,0 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,6**	13,0 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,6***
В ночное время	8,0 $\pm$ 0,6	6,0 $\pm$ 0,4*	10,0 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 0,2***	12,0 $\pm$ 0,8	7,0 $\pm$ 0,5**	12,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3***
3. Глубина депрессии ST в мм (среднесуточная)								
В дневное время	1,9 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,1	1,88 $\pm$ 0,09	1,1 $\pm$ 0,02***	1,82 $\pm$ 1,3	1,72 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,01	1,0 $\pm$ 0,1***
В дневное время	1,9 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,05	1,1 $\pm$ 0,1**	1,8 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,02	1,0 $\pm$ 0,1***
В ночное время	1,8 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,04	1,0 $\pm$ 0,04***	1,9 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,02	1,0 $\pm$ 0,1***

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$;

Среднесуточное количество эпизодов безболевого ишемии миокарда уменьшилось после лечения конкором на 73,3 % ($p \leq 0,01$), амлодипином - на 53,8 % ($p \leq 0,01$), лизиноприлом - на 42,9 % ($p \leq 0,05$). В группе с комбинированным лечением среднесуточное количество эпизодов безболевого ишемии уменьшилось на 87,5 % ($p \leq 0,001$). Наиболее выраженный эффект по данному показателю наблюдался в группе комбинированной терапии при сочетании конкора с амлодипином. После лечения этот уровень составил лишь 12,5 % от исходного. По продолжительности безболевого ишемии миокарда также были обнаружены различия в антиишемическом действии этих препаратов. Уменьшение продолжительности безболевого ишемии миокарда отмечено на фоне лечения конкором (57,2%, $p \leq 0,01$).

У больных принимавших амлодипин, средняя продолжительность ББИМ уменьшилась на 58,3% ($p \leq 0,05$), а при приеме лизиноприла – на 41,7% ($p \leq 0,01$). β -адреноблокатор конкор при положительном влиянии на ББИМ обеспечивал более выраженное снижение показателей характеризующих болевую ишемию: средняя продолжительность и среднее суточное количество болевых приступов в группе больных принимавших конкор, уменьшилась на 57,2% и 73,3%. Под влиянием амлодипина указанные показатели хотя и снижались достоверно, но в меньшей степени на 58,3% и 53,8%, а при приеме лизиноприла гораздо в меньшей степени 41,7% и 42,8% соответственно. Наибольший эффект в уменьшении количества эпизодов ишемии был получен в группе с комбинированным лечением (конкор+ амлодипин) - на 87,5% ($\leq 0,001$).

Таким образом, все использованные нами препараты в лечении больных стенокардией с ББИМ достоверно уменьшали число эпизодов ББИМ, среднюю продолжительность и среднюю глубину депрессии сегмента ST при 24 часовом ЭКГ мониторировании методом Холтера. Наиболее выраженное действие на количество эпизодов ББИМ оказали антагонисты кальция, тогда как конкор при положительном влиянии на ББИМ, обеспечивал более выраженное снижение показателей, характеризующих болевую ишемию. Комбинированная терапия уменьшала число эпизодов ишемии максимально.

При сравнительном анализе продолжительности ББИМ более выраженное уменьшение продолжительности депрессии ST отмечено в первой и второй группах на фоне лечения β -адреноблокаторами и антагонистами кальция (на 57,2% и 58,3% соответственно). На фоне приема лизиноприла отмечено также достоверное уменьшение эпизодов депрессии ST у больных с ИБС стенокардией, однако выраженность антиишемического действия была достоверно меньше.

Выводы: 1. Лечение больных стенокардией с ББИМ антагонистами кальция, β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ приводит к уменьшению числа эпизодов безболевого ишемии миокарда.

2. На фоне лечения амлодипином отмечалось достоверное уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST у больных ИБС с безболевого ишемией миокарда на 53,8%, однако выраженность антиишемического эффекта была достоверно меньше, глубина депрессии сегмента ST уменьшилась лишь на 41,5%.

3. Сочетанное применение конкора и амлодипина

пина приводило к усилению эффективности у больных с ИБС по наличию эпизодов ББИМ (снижение на 87,5%) , по сравнению с монотерапией каждого из них.

4. Комбинация конкора и амлодипина дает взаимопотенцирующий эффект, что может позволить снижение доз каждого из препаратов. При

соблюдении тщательного контроля за побочными эффектами такая терапия является высокоэффективным способом улучшения качества жизни больных стенокардией с безболевой ишемией миокарда, а также методом предупреждения развития таких осложнений как инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бочкарева Е.В. Влияние препаратов, применяемых в кардиологии на болевую чувствительность у больных со стенокардией / Е.В. Бочкарева, Е.В. Кокурина, В.И. Метелица // Кардиология.-2000.-Т.37, №7.- С.16-21.
2. Верткин А.Л. Безболевая ишемия миокарда : патогенез, диагностика, лечение / А.Л. Верткин, Е.И. Жаров // Кардиология.-1989.-Т.29, №4.- С.118-122.
3. Верткин А.Л. Безболевая ишемия миокарда / А.Л. Верткин, И.В. Мартынов, В.С. Гасилин. - Москва: Тетрафарм, 1995.- 85 с.
4. Волков В.И., Ермакович И.И., Сброна В.И. Немая ишемия миокарда: особенности диагностики и лечения [электронный ресурс] // Здоровье Украины. – 2002.- №1. Режим доступа до журн.: w.w.w.health-ua.com.
5. Кондратьев В.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. Распространенность и прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда / В.В. Кондратьев, Е.В. Кокурина, Е.В. Бочкарева // Кардиология.-1997.-Т.37, № 1.- С.72-81.
6. Метелица В.И. Индивидуальный выбор антиангинальных препаратов с помощью парных велоэргометрических форм у больных со стабильной стенокардией. / В.И. Метелица, Е.В. Кокурина, Е.Д. Бочкарева //Терапевт. арх.-1992.-№9.-С.35-39
7. Пшеничников И.П. Значение безболевой ишемии миокарда в определении ближайшего прогноза у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией / И.П. Пшеничников, Т.В. Шиткова, П.Г. Лаане // Кардиология -1997.-Т.36, № 7.-С.11-15.
8. Фуркало Н.К. Безболевая ишемия миокарда у больных со стабильной стенокардией / Н.К. Фуркало, А.Ф. Лысенко // Кардиология.-1990.-Т.30, №4.-С.54-57.
9. Cohn P.F. Silent myocardial ischemic / P.F. Cohn, R.M. Fox //Circulation.- 2003.-Vol.108.-P.1263-1277.
10. Epstein S.E. Myocardial ischemia- silent symptomatic / S.E.Epstein, A.A. Quijumi, R.O. Bonow // New Engl.J.Med.-1988.-Vol.318, № 16.- P.1038-1043
11. Oakley C.M. Silent ischemia and variant angina // Quarf.J.Med.-1988.- Vol.66, № 251.- P.191-194.
12. Trivoni D. Prognostic significance and therapeutic implications of silent myocardial ischemia / D.Trivoni, S. Stern // Eur.Hearts.-1990.-Vol.11, №4.- P.288-293.
13. Vasuola S. Silent myocardial ischemia in elderly patients: clinical feature and prognosis / S.Vasuola, H. Nonogi // Nippon Rinsho.-2003.- Vol.61, №5.- P. 621-624.

Торопчин В.И., Терещенко В.В., Мирошниченко И.В., Торопчина Н.И., Сопова Т.О., Вертий О.А. Клинико - инструментальные эффекты антагонистов кальция, β – адреноблокаторов и ингибиторов АПФ в лечении безболевой ишемии миокарда // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 159-161.

Целью исследования явилась сравнительная оценка антиишемической эффективности антагонистов кальция, β – адреноблокаторов и ингибиторов АПФ в лечении больных ИБС с безболевой ишемией миокарда. В исследование были включены 76 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов в возрасте 55-65 лет. На фоне лечения амлодипином отмечалось достоверное уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST у больных ИБС с безболевой ишемией миокарда (на 53,8%) , однако выраженность антиишемического эффекта была достоверно меньше, глубина депрессии сегмента ST уменьшилась только на 41,5%. Сочетание конкора и амлодипина дает взаимопотенцирующий эффект, что может позволить снижение доз каждого из препаратов. При соблюдении тщательного контроля побочных эффектов такая терапия является высокоэффективным способом улучшения качества жизни больных стенокардией с безболевой ишемией миокарда, а также методом предупреждения развития таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, Холтеровское мониторирование ЭКГ, антагонисты кальция, β – адреноблокаторы, ингибиторы АПФ.

Торопчин В. И., Терещенко В. В., Мирошниченко И.В., Торопчина Н.И., Сопова Т. О., Вертий О. О. Клинико - инструментальні ефекти антагоністів кальцію, β - адреноблокаторів і інгібіторів АПФ в лікуванні безболевої ішемії міокарду // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 159-161.

Метою дослідження стала порівняльна оцінка антиішемічної ефективності антагоністів кальцію, β -адреноблокаторів і інгібіторів АПФ в лікуванні хворих ІБС з безболевою ішемією міокарду. У дослідження були включені 76 хворих з ІХС: стабільною стенокардією напруження II і III функціональних класів у віці 55-65 років. На тлі лікування амлодипином відзначалося достовірне зменшення кількості епізодів депресії сегменту ST у хворих ІХС з безболевою ішемією міокарду (на 53,8%), проте вираженість антиішемічного ефекту була достовірно менша, глибина депресії сегменту ST зменшилася тільки на 41,5%. Поєднання конкора і амлодипіна дає взаємopotенційний ефект, що може дозволити зниження доз кожного з препаратів. При дотриманні ретельного контролю побічних ефектів така терапія є високоефективним способом поліпшення якості життя хворих стенокардією з безболевою ішемією міокарду, а також методом попередження розвитку таких грізних ускладнень, як інфаркт міокарду і раптова коронарна смерть.

Ключові слова: безболева ішемія міокарду, Холтеровське моніторування ЕКГ, антагоністи кальцію, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ.

Toropchin V. I., Tereshchenko V.V., Miroshnichenko I.V., Toropchina N.I., Sopova T.O., Verty O. A. Clinico - tool effects of antagonists of calcium, β - adrenoblockers and inhibitors Angiotensin - transforming enzyme in treatment painless myocardium ischemia // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 159-161.

The aim of the investigation was the comparative estimation of antiischemic efficiency of antagonists of calcium, β -adrenoblockers and inhibitors ATE in treatment of ischemic heart disease patients with painless myocardium ischemia. 76 patients have been included in research from an ischemic heart disease: stable angina of exertion II and III functional classes at the age of 55-65 years. As the result of treatment by amlodipine authentic reduction of quantity of episodes of depression of segment ST at ischemic heart disease patients with painless myocardium ischemia became perceptible (on 53,8 %), however expression of antiischemic effect was authentically less, depth of depression of segment ST has decreased only for 41,5 %. The combination concor and amlodipine gives mutual strengthening effect that presumes depression of doses of each of medicines. At observance of the careful control of by-effects such therapy is highly effective way of improvement of quality of a life sick of a stenocardia with painless myocardium ischemia, and also a method of the prevention of development of such terrible complications, as a myocardial infarction and sudden coronary death.

Keywords: painless myocardium ischemia, Holter- monitoring of an electrocardiogram, antagonists of calcium, β - adrenoblockers, inhibitors ATE.

Надійшла 16.02.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.М.Колчін