

Coraxan (Ivabradine hydrochloride) is an antianginal drug, which inhibits If-channels of sinus node selectively and specifically, controls *spontaneous diastolic depolarization* in sinus node, and regulates heart rate by causing dose-dependent reduction of heart rate, reducing cardiac performance, and decreasing need of myocardium for oxygen.

Research objective: to study effectiveness of using Coraxan in treatment of patients with stable angina.

Materials and methods: 16 patients with stable angina with normal sinus rhythm have been examined, irrespective of their age and gender.

Effectiveness of using Coraxan has been studied by dynamic check of heart rate, blood pressure, electrocardiography, number of angina strokes in a week and number of administrations of Nitroglycerine or of Isoket inhalations, and by patients' diaries.

Results: the patients have been observed for 4 months. Dose of Coraxan has been according to their age. 8 patients aged 65 plus had an initial dose of 5 mg a day, while the other patients had 10mg a day. Further, the dose was corrected according to patients' compliance, so in the end, 12 patients had 15mg a day. Notably, all the patients, who used Coraxan for the first time, positively had less frequent exertional angina strokes during the first month of observation, and then no strokes. In the

course of the study, no frank bradycardia was observed in the electrocardiograms and the patients' dynamic diaries. It is also important to note that the patients showed good tolerance to Coraxan in combination with β -blockers. Blood pressure was within normal in the observed patients and those, who had high blood pressure and were under effective antihypertensive therapy. The patients with diabetes, while using Coraxan, did not show any changes in blood glucose level. All the patients showed good tolerance to Coraxan administration, except for 2 of them, who, at the beginning, observed photops, which stopped within a week.

Findings:

Coraxan has a significant antianginal and anti-ischemic effect, effectively reduces exertional angina strokes, and fully stabilizes them.

Coraxan positively causes selective heart rate reduction, which lessens the risk of coronary complications in all patients with stable angina.

Coraxan can be combined with any other drugs used as treatment for chronic ischemic heart disease, including beta-blockers, combination with which is safe and well-tolerated.

Coraxan causes minimum percentage of side effects that are easily reversible.

Coraxan does not significantly affect blood pressure.

УДК 616.132-126-005-08

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С КОРРЕКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Г.Н. ТАНАТОВА

Государственный медицинский университет, г. Семей

Данные эпидемиологических исследований [5] свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Распространенность ХСН в развитых странах мира составляет около 1-2% среди населения в целом и от 6 до 10% среди лиц старше 65 лет [2, 5]. За последние 15 лет число госпитализаций с ХСН утроилось и, соответственно, увеличились затраты на лечение [1, 5].

По данным Фремингемского исследования, полученного за 40-летний период, смертность больных с ХСН по прошествии двух лет с момента постановки диагноза составляет 37% среди мужчин и 33% среди женщин, а по прошествии 6 лет – соответственно 82 и 67%.

Прогноз общей смертности у больных с ХСН от момента установления диагноза составляет 50% в течение 4 лет, а для тяжелой ХСН – 50% в течение года [7].

Исходя из вышесказанного очевидно, что ХСН является одной из основных проблем современной кардиологии и имеет социально-экономический характер.

Метаболизм жирных кислот является главным источником образования АТФ в миокарде. При этом следует отметить, что для окисления жирных кислот требуется большее количество кислорода, чем для окисления глюкозы при равном количестве образованных молекул АТФ. Таким образом, учитывая потребление кислорода, жирные кислоты являются не столь эффективным источником энергии, как глюкоза [8].

Значительное увеличение количества больных ХСН, прогрессирующий рост инвалидизации и смертности от этого осложнения заболеваний ССС свидетельствуют о

недостаточной эффективности традиционной терапии ХСН, что требует поиска новых подходов к ее лечению [9, 10]. Метаболическая терапия нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. По определению метаболические препараты (в чистом виде) не влияют на показатели гемодинамики, основной мишенью является кардиомиоцит.

В условиях исчерпания терапевтического резерва гемодинамически активных антиангинальных препаратов возможным выходом представляется использование путей оптимизации энергообеспечения миокарда.

Одним из механизмов, оказывающих влияние на состояние сердечно-сосудистой системы в целом и связанным, в частности, с формированием СН [11] является эндотелиальная дисфункция, к числу показателей которой относится нарушение эндотелиального синтеза оксида азота.

Цель исследования – оптимизация лечения больных с хронической сердечной недостаточностью милдронатом, включающего коррекцию нарушений функции сосудистого эндотелия.

Материал и методы

Обследовано 58 больных с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 52 до 65 лет, перенесших ранее инфаркт миокарда. Всем больным проводилось медикаментозное лечение ХСН. Первую группу (основную) составили 28 больных, получавших на фоне базисной терапии милдронат в дозе 500 мг внутривенно один раз в день в течение 10 дней и далее препарат милдронат в дозе 500 мг 3 раз в сутки в течение последующих 3 месяцев.

Группу сравнения составили 30 больных хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 48 до 64 лет

получавшие базисную терапию ХСН (ингибиторы АПФ, диуретики, бета-блокаторы, антиагреганты, антагонисты Ca). В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц.

Всем больным проводилось исследование системной гемодинамики и функции сосудистого эндотелия, включающее определение концентрации метаболитов оксида азота в крови, показатель эндотелийзависимой вазодилатации и регуляторные факторы (цитокины), выработываемые сосудистым эндотелием, также определялась толерантность к физической нагрузке. Исследование метаболитов NO в крови осуществлялось по методике Navarro J.A., Molina J.A., 1993, в модификации Карпюк В.Б. и соавт., 1998.

Результаты и обсуждение

В современных условиях коррекция функционального состояния сосудистого эндотелия становится одним из ключевых подходов к лечению больных хронической сердечной недостаточностью.

Данные, характеризующие особенности показателей эндотелиальной функции у больных в сравниваемых группах (через 1 месяц от момента назначения терапии), представлены в таблице 1.

При анализе содержания метаболитов NO в крови было выявлено, что по отношению к контрольной группе при традиционной терапии имелись достоверные различия, а при применении разработанного способа в основной группе таковые отсутствовали. Через 1 месяц применения разработанного способа уменьшалась также степень снижения эндотелийзависимой вазодилатации, различия между группами больных с ХСН были достоверными и составили 56,2% (p<0,05).

Таблица 1

Показатели функции эндотелия в сравниваемых группах через 1 месяц после назначения терапии и в контроле

Показатель	Контрольная группа	Больные с ХСН	
		группа сравнения	основная группа
Содержание мет. NO в крови, нг/мл	13,8 ± 1,1	9,2 ± 0,8*	11,7 ± 1,0
ЭЗВД, %	22,8 ± 1,9		16,4 ± 1,4*#
Содержание ФНО α , пг/мл	39 ± 4	125 ± 15**	117 ± 13**
Содержание эндотелина-1, пг/мл	6,7 ± 0,4	10,5 ± 0,7*	7,3 ± 0,5#

Примечания:

* – различия с контрольной группой достоверны, p<0,05, ** – p<0,01, # – различия между группами больных достоверны, p<0,05

Повышение маркера воспаления – провоспалительного цитокина ФНО- α и ремоделирование миокарда с увеличением размеров и снижением ФВ левого желудочка играет важную роль в формировании клинического течения и в исходе ХСН.

При анализе содержания ФНО отмечалась тенденция к меньшему превышению средней величины показателя над контрольным, однако различия между группами были недостоверными.

Напротив, содержание эндотелина-1 снижалось в основной группе относительно традиционной терапии в

достоверной степени (на 30,5%, p<0,05). В таблице 2 показаны особенности показателей сосудистого эндотелия у обследованных больных через 3 месяца.

Таблица 2

Показатели функции эндотелия в сравниваемых группах через 3 месяца после назначения терапии и в контроле

Показатель	Контрольная группа	Больные с ХСН	
		группа сравнения	основная группа
Содержание мет. NO в крови	13,8 ± 1,1	9,9 ± 0,7*	12,0 ± 1,1
ЭЗВД, %	22,8 ± 1,9	10,3 ± 1,1**	17,3 ± 1,5*#
Содержание ФНО α , пг/мл	39 ± 4	128 ± 13**	109 ± 15*
Содержание эндотелина-1, пг/мл	6,7 ± 0,4	10,2 ± 0,8*	7,5 ± 0,4#

Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны, p<0,05,

** – p<0,01, # – различия между группами больных достоверны, p<0,05

Тенденции средней величины содержания ФНО α в группе сравнения были направлены на повышение, а в основной – на снижение. Содержание эндотелина-1 в группе сравнения достоверно превышало показатели как контроля, так и основной группы (в последнем случае – на 26,5%, p<0,05).

По данным результатов исследования включение Милдроната в программу лечения ХСН достоверно влияло на состояние вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, а именно – на показатель эндотелийзависимой вазодилатации.

Различия по содержанию метаболитов NO между группами и в этот срок были недостоверными, но в группе сравнения данный показатель оставался достоверно более низким, чем в контроле. Величина эндотелийзависимой вазодилатации в основной группе имела динамику к повышению относительно показателя через 1 месяц. При этом различия между группами больных составили 68,0% (p<0,05).

Таким образом, можно говорить о нормализующем действии Милдроната на функциональное состояние эндотелия сосудов.

Таблица 3

Динамика фракции выброса левого желудочка в сравниваемых группах больных

Группа обследованных	Срок обследования	
	1 месяц	3 месяца
Контрольная	69,5 ± 3,2	
Группа сравнения	48,7 ± 2,8**	46,4 ± 1,7**
Основная группа	53,5 ± 3,1*	55,1 ± 2,7*#

Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны, p<0,05,

** – p<0,01, # – различия между группами больных достоверны, p<0,05

Достоверные различия в сторону снижения данного показателя были выявлены в обеих группах обследованных больных, однако как через 1 месяц, так и через 3 отмечалось превышение показателя в основной группе над контрольной, достоверное во второй срок обследования ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлены результаты пробы с 6-минутной ходьбы.

Таблица 4

**Показатели пробы с 6-минутной ходьбой
в сравниваемых группах больных**

Группа обследованных	Срок обследования	
	1 месяц	3 месяца
Группа сравнения	253 ± 17	249 ± 15
Основная группа	278 ± 23	306 ± 19#

Примечание: # – различия между группами больных достоверны, $p < 0,05$

Достоверные различия по данному параметру между группами были выявлены через 3 месяца от начала исследования. Следовательно, можно говорить о нормализующем эффекте Милдроната на показатели пробы с 6-минутной ходьбой в сравниваемых группах больных. Следует признать, что Милдронат назначался дополнительно к доказанным базисным препаратам, а полученный в данных условиях эффект препарата заслуживает внимания.

Использование Милдроната у больных с ХСН характеризовалось хорошей переносимостью, побочные реакции не были зарегистрированы.

Таким образом, использование Милдроната на фоне стандартной терапии улучшает клиническое состояние больных, повышает толерантность к физической нагрузке и замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования левого желудочка, ингибирует иммуновоспалительные реакции, снижает экспрессию провоспалительного цитокина-ФНО- α и улучшает состояние вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, а именно – повышает эндотелийзависимую вазодилатацию.

Выводы

1. Результаты проведенного анализа свидетельствуют в пользу того, что повышение функционального класса хронической сердечной недостаточности вызывает гораздо большую реакцию и связано с гораздо более выраженными изменениями со стороны сосудистого эндотелия и провоспалительных цитокинов. Как мы полагаем, данный фактор необходимо учитывать при разработке подходов к диагностике и лечению ХСН с различной структурой этиологических факторов.

2. Полученные данные свидетельствуют о достоверном позитивном влиянии разработанной схемы лечения на показатели эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН на фоне ИБС. Наиболее обоснованным в случае выраженных нарушений со стороны сосудистого эндотелия мы считаем схему лечения, включающую к базисной терапии дополнительно Милдронат.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: Состояние вопроса // Ж. Сердечная недостаточность. – 2002. – Т.3. – №2. – С. 57-58; 2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. М, – 2002. – 292 с.; 3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.Л., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Ж. Сер-

дечная недостаточность. – 2002. – 3, – №6. – С. 261-280; 4. Cowie M.R., Mosterd A. Wood DA. et al. The epidemiology of heart failure. // Eur. Heart J 1997, 18: 208-215; 5. Mulder P, Richard V, Derumeaux G, et al Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of endothelin antagonist on survival, hemodynamics and cardiac remodeling. Circulation. - 1997; 96: 1976-82; 6. Ryden I. Remme W.J. Treatment of congestive heart failure: has the time come for decreased complexity? // Eur. Heart J. - 1999. - vol.20. - p. 867-871; 7. Hearse D.J. Cellular damage during myocardial ischemia: metabolic changes leading to enzyme leakage // In: Hearse D.J., de Leiris J. eds. Enzymes in Cardiology: Diagnosis and Research // London, UK: John Wiley, 1979, Vol.1, P.1-19; 8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N. Engl. J. Med., 2000, Vol.342, P.145-153; 9. Horing B., Arakawa N., Haussmann D. et al. Differential effects of quinapril and enalapril on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure // Circulation, 1998, Vol.98, P.2842-2848; 10. De Jong R.M., Blanksma P.K, Cornel J.H. et al. Endothelial dysfunction and reduced myocardial perfusion reserve in heart failure secondary to coronary artery disease // Am. J. Cardiol., 2003, Vol.91, P.497-500.

ТҰЖЫРЫМ

ЭНДОТЕЛИАЛЬДЫ ДИСФУНКЦИЯНЫ ТҮЗЕТУМЕН СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІНЕН ЗАРДАП ШЕГЕТІН НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДІ ОҢТАЙЛАНДЫРУ

G.H. Tanatarova

Мемлекеттік медициналық университет, Семей қ.

Зерттеу мақсаты созылмалы жүрек жетіспеушілігімен сырқаттанған науқастардағы эндотелиалды дисфункцияны коррекциялау болып табылады.

Зерттелген СЖЖ-мен 58 науқас екі топқа бөлінді: негізгі топтағы 28 науқас базисті емге қосымша милдронат қабылдады. Салыстырмалы топты базисті ем алған СЖЖ бар 30 науқас құрады. Барлық науқастарда жүйелік гемодинамиканы, эндотелиалды дисфункция көрсеткіштерін, ісікті өлі факторды зерттеу жүргізілді, сонымен қатар күш түсуге төзімділік анықталды.

Созылмалы жүрек жетіспеушілігімен сырқаттанған науқастардағы эндотелиалды дисфункцияны коррекциялау күш түсуге төзімділікті арттырады.

Негізгі сөздер: созылмалы жүрек жетіспеушілігі (СЖЖ), эндотелиалды дисфункция, милдронат.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC FAILURE WITH CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

G.H. Tanatarova

National Medical University, Semei

Study purpose was correction of endothelial dysfunction in patients with chronic cardiac failure.

58 patients examined with CCF were divided in two groups: basic - 28 patients treated with mildronat during baseline therapy. The control group included 30 patients with CCF treated with baseline therapy. All patients were examined for systemic circulatory dynamics and vascular endothelium function, tumor necrosis factor, also their tolerance to physical load was determined.

Correction of endothelial mechanisms of chronic cardiac failure progress, improvement of patients' tolerance to physical load.

Key words: chronic cardiac failure, endothelium dysfunction, mildronat.