

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА****Т.В.Анижеева***Донецкий национальный медицинский университет
им. М.Горького***Вступление**

Атеросклероз считается своеобразной эпидемией XXI века, при этом больные ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к категории лиц с высоким риском экстракардиальных сосудистых поражений [2, 4]. Сейчас проблема ИБС и атеросклеротических изменений артерий относится к наиболее актуальной в современной медицине, поскольку кардиоваскулярные заболевания рассматриваются в качестве одной из ведущих причин инвалидизации и смертности людей в большинстве стран мира. Комплексный подход к оценке распространенности ангиоатеросклероза у больных ИБС необходим для выявления ранних атеросклеротических изменений в различных сосудистых бассейнах, что позволит предотвратить отдаленные осложнения и улучшить прогноз заболевания. Смертность от сердечно-сосудистой патологии в Украине 2-4 раза выше, чем в странах Европы, а ИБС составляет треть в структуре заболеваний кардиоваскулярного профиля и в случаях вовлечения в атеросклеротический процесс двух и более сосудистых бассейнов частота смертности при ИБС удваивается.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 207 больных ИБС в возрасте от 36 до 78 лет (в среднем $60,4 \pm 0,54$ лет), среди которых было 162 мужчины и 45 женщин, средний возраст которых соответственно составил $58,6 \pm 0,53$ и $66,8 \pm 1,13$ лет. Функциональный класс стенокардии (ФКС) I констатирован у 16% обследованных, ФКС II - у 31%), ФКС III - у 39%), ФКС IV - у 15,0%. ФКС I отмечен у женщин в 5,1 раза чаще, тогда как ФКС IV имел место лишь в мужской группе больных. Из этих

больных были отобраны 112 (79%) больных ИБС с атеросклеротическим поражением экстракардиальных артерий условно включены в 1-ю (основную) группу обследованных, а остальные 30 (21%) - во 2-ю (контрольную).

Всем пациентам выполняли электрокардиографию (аппараты "МІДАК-ЕКІТ", Украина и "Fukuda Denshi Cardimax-FX326", Япония), эхокардиографию (аппарат "Acuson-Aspen-Siemens", Германия), холтеровское мониторирование (аппарат "Кардиотехника-04-08", Россия), ангиографию (аппарат "Angiostar-Plus-Siemens", Германия), ультразвуковое исследование сосудов (аппарат "Aplia-XG-Toshiba", Япония), биохимические исследования, иммуноферментные. Содержание микроэлементов (МЭ) в волосах (Cd, Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Pb, Se, Zn) и сыворотке крови (Cd, Co, Cu, Fe, Mn, Pb, Zn) определяли в Донецком центре "Биотическая медицина". Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, одно- и многофакторного дисперсионного (ANOVA/MANOVA), корреляционного и регрессионного анализа (программы "Microsoft Excel" и "Statistica"). Определяли средние значения (M), их погрешности (m), критерии дисперсии (D), регрессии (R), коэффициенты корреляции (r) и достоверность показателей (p).

Полученные результаты и их обсуждение

Как видно из рис. 1, у 52,7% от числа обследованных больных в комплексном лечении мы использовали кардиометаболики, у 59,9% - вазодилататоры, у 85,5% - антиагреганты, у 36,2% - антикоагулянты, у 15,9% - антиаритмические средства, у 3,4% - антитромботические препараты, у 51,7% - ИАПФ, у 10,6% - БРАТ, у 72,5% - β -адреноблокаторы, у 18,8% - антагонисты Ca, у 65,2% - статины, у 11,6% - фибраты, у 1,5% - сердечные гликозиды, у 24,6% - диуретики, у 12,1% - антиоксиданты. 30,4% пациентов на предыдущих этапах выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ), 6,8% - стентирование коронарных артерий (СКА), 3,9% - имплантация электрокардиостимулятора. Лечение больных в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности (ФКСН) мы проводили с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов.

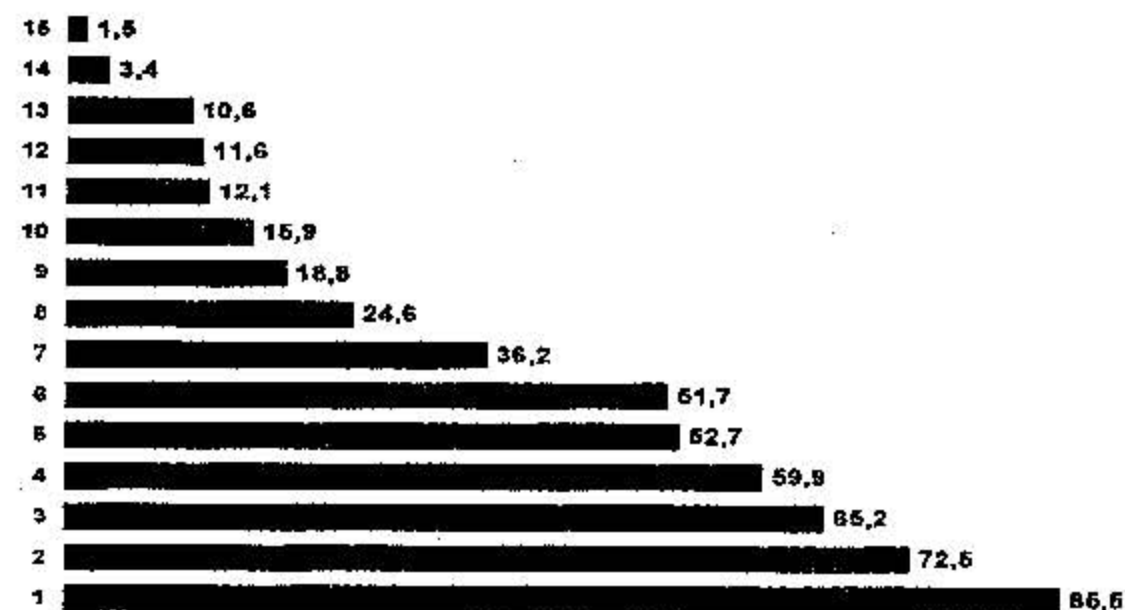


Рис. 1. Частота используемых групп медикаментозных препаратов у обследованных больных ИБС (%).

Примечание. 1 - антиагреганты, 2 - бета-адреноблокаторы, 3 - статины, 4 - вазодилататоры, 5 - кардиометаболики, 6 - ИАПФ, 7 - антикоагулянты, 8 - диуретики, 9 - антагонисты Ca, 10 - антиаритмические средства, 11 - антиоксиданты, 12 - фибраты, 13 - БРАТ, 14 - антитромботические средства, 15 - сердечные гликозиды.

Эффективность медикаментозной терапии оценивали спустя 3-32 недели от ее начала (в среднем через $14,2 \pm 0,87$ недели). Под "значительным улучшением" понимали исчезновение жалоб больных, нормализацию систолической и/или диастолической функции левого желудочка сердца, параметров артериального давления (АД), уменьшение на две степени ФКСН. Обязательными условиями "улучшения" были исчезновение артериальной гипертензии (АГ), уменьшение ФКС и ФКСН, параметров систолической дисфункции левого желудочка (СДЛж) и/или диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛж). В процессе лечения у 8 (3,9%) больных констатировано отсутствие эффекта от лечения, у 49 (23,7%) - незначительное улучшение, у 135 (65,2%) - улучшение и у 15 (7,3%) - значительное улучшение.

По данным однофакторного дисперсионного анализа на результаты комплексной терапии оказывают влияние ФКС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), верхушечная и передняя его локализации, нарушения возбудимости миокарда, размеры камер сердца, наличие СДЛж и ДДЛж.

Среди нарушений возбудимости миокарда свой негативный достоверный вклад на эффективность лечебных мероприятий оказывают мерцательная, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолическая аритмии. Что касается изменений электрической проводимости сердца, то достоверное воздействие на результаты терапии оказывают атриовентрикулярные блокады и блокада левой ножки пучка Гиса. Кроме того, отрицательно влияют на эффективность лечения степени гипертрофии миокарда левого желудочка и левого предсердия.

Интегральная степень среднего показателя стенозов (СПС) общих стволов левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА) мало влияет на результаты терапии больных ИБС. Вместе с тем, эффективность лечения тесно связана с параметрами СПС среднего сегмента передней межжелудочковой ветви ЛКА, а также среднего и дистального сегментов ПКА.

Выполненные ранее АКШ и СКА мало воздействуют на эффективность медикаментозной терапии больных ИБС. Среди 15 групп лекарственных препаратов достоверное влияние оказывают блокаторы рецепторов ангиотензина (БРАТ), статины и антиоксиданты, что представлено на рис.2. Используемые БРАТ были представлены лозартаном, статины - аторвастатином, розувостатином и симвастатином, антиоксиданты - пробуколом и кверцетин.

Необходимо отметить, что применение БРАТ у пациентов с ИБС приводит к восстановлению периода активного мышечного расслабления левого желудочка [1], улучшению состояния ЭФС. Статины оказывают отчетливое благоприятное действие в отношении МС [9], ЭФС и РСК, уменьшая агрегацию и адгезию тромбоцитов, уровни в крови МК [14], СРП и ЛПНП, РС, провоспалительных цитокинов и МД. Включение в комплекс терапевтических мероприятий у больных ИБС антиоксидантов и антиагрегантов позволяет не только улучшить РСК, а и функцию левого желудочка сердца, достичь вазодилатационного эффекта.

По нашим данным, на результаты лечения больных ИБС не оказывает влияния как наличие метаболического синдрома (МС), так и его составляющих - параметры инсулинемии, НОМА, глюкозы, индекса массы тела, АД и типа гиперлипидемии (ГЛЕ).

Вместе с тем, эффективность терапевтических мероприятий негативно связана с исходными показателями в крови холестерина (ХС), аполипопротеидов-А1 и активности БНТ.

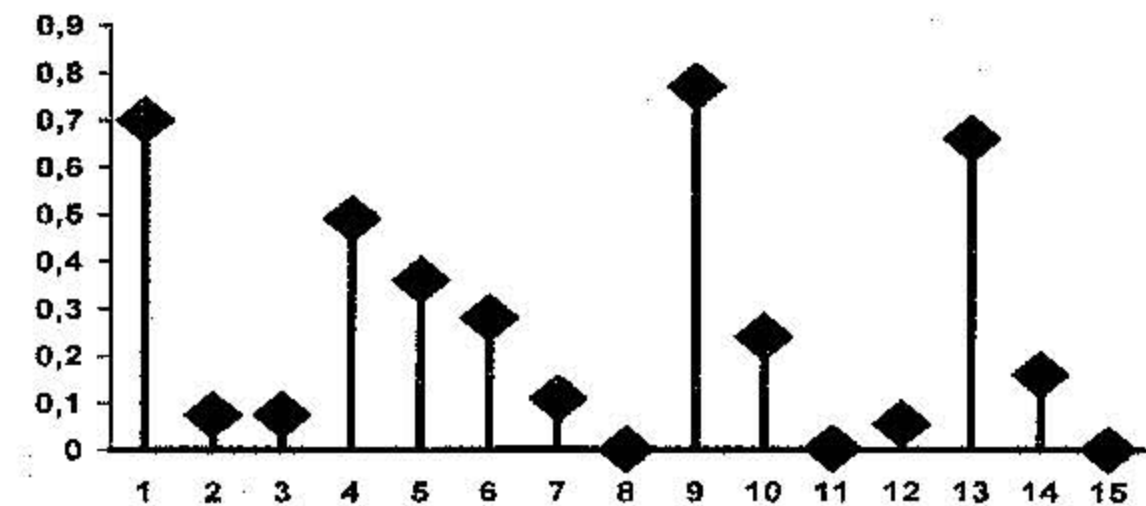


Рис. 2. Достоверность влияния (р D) на эффективность лечения больных ИБС использованных отдельных групп медикаментозных препаратов.
Примечание. 1 - кардиометаболики, 2 - вазодилататоры, 3 - антиагреганты, 4 - антикоагулянты, 5 - антиаритмические средства, 6 - антитромботические средства, 7 - ИАПФ, 8 - БРАТ, 9 - β -адреноблокаторы, 10 - антагонисты Са, 11 - статины, 12 - фибраты, 13 - сердечные гликозиды, 14 - диуретики, 15 - антиоксиданты.

По данным литературы, к препаратам выбора лечения больных ИБС с МС относят β -адреноблокаторы [8], которые повышают диастолический резерв сердца (преднагрузки) за счет увеличения сократительной способности предсердий [2]. Использование ИАПФ обосновано прежде всего при наличии ДДЛЖ вследствие способности этих средств вызывать регресс гипертрофии левого желудочка и улучшать эластические свойства миокарда [1, 5].

Определенный практический интерес представляют данные о влиянии на результаты лечения больных ИБС исходного состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Как свидетельствует дисперсионный анализ на эффективность терапии оказывают воздействие показатели в крови церулоплазмин (ЦП), супероксиддисмутаза (СОД), токоферол (ТФ), но не диеновые коъюгаты, малоновый диальдегид (МД), ксантиноксидаза, ферритин, глутатион (ГТ), глутатионпероксидаза (ГПО) и каталаза (Kat).

Регрессионный анализ показывает прямую связь с параметрами ЦП и СОД, а обратную - с фосфолипидемией (ФЛ). По нашему мнению, исходные показатели в крови ЦП > 340 мг/л, СОД > 90 Е/мг и ФЛ < 5 ммоль/л (больше или меньше $M \pm 3m$ больных) являются прогнозными в отношении дальнейших лечебных мероприятий при ИБС.

Отчасти эффективность лечения больных ИБС связана с состоянием эндотелиальной функцией сосудов (ЭФС). По данным дисперсионного анализа, на результаты терапии влияют исходные показатели в крови простогландинов (P_g)F₂ α , сGMP и гомоцистеина (Hc), но не эндотелина (ET)1, тромбоксана (Tx)A₂, P_gI₂, P_gE₂, интерлейкина (IL)1 β , TNF α , нитритов. Регрессионный анализ демонстрирует обратную зависимость лишь с параметрами в крови Hc. Мы считаем, что уровень Hc > 17 мкмоль/л (> $M + 3m$ больных) является прогностически неблагоприятным критерием эффективности дальнейших лечебных мероприятий заболевания.

Среди показателей реологических свойств крови (РСК) имеет место прямая регрессионная зависимость от вязкоэластичности сосудов (ВЭС), а обратная - от индекса агрегации эритроцитов (ИДЭ) и Р-селектина (РС). Можно считать, что значения ИДЭ > 2,2 о.е., РС > 48 нг/мл и ВЭС < 24 мН/м (больше или меньше $M \pm 3m$ больных) относятся к неблагоприятным для прогнозирования дальнейших результатов лечения ИБС.

Необходимо отметить, что применение ИАПФ, БРАТ, диуретиков и сердечных гликозидов у пациентов с ИБС приводит к улучшению состояния ЭФС, восстановлению параметров в крови ET1 и сGMP [6]. Комбинированное применение ИАПФ и β -адреноблокаторов способствует уменьшению концентраций IL6, TNF α и СРП [3, 11], а только β -адреноблокаторов ведет к подавлению активности креатинфосфокиназы и к уровню урикемии [18]. Подчеркнем, что ИАПФ в большей степени влияют на содержание сGMP и P_gF₂ α , БРАТ - на содержание ET1 и TxA₂ [12]. Эффект антагонистов Са на состояние ЭФС у больных ИБС незначительный, а нитратов - еще меньший, несмотря на то, что они являются донаторами вазодилататора оксида азота (NO) [18, 19]. Между тем известны антиагрегаци-

онные свойства блокаторов кальциевых каналов с усилением текучести эритроцитарных мембран и синтеза NO [7, 20], антиоксидантные эффекты вследствие угнетения концентрации в крови МД и стимуляции активности СОД [15], а также гипоурикемическое действие и свойство ингибировать содержание в организме СРП [14]. Улучшать эритроцитарное и плазменное звенья РСК при ИБС способен препарат ω 3-полиненасыщенных жирных кислот эйконал [6], а в случаях гипергомоцистеинемии, что отмечено у обследованных нами больных, целесообразно назначение витаминного комплекса "Биовиталь" [10].

На результаты последующей терапии больных ИБС влияют параметры в волосах Al, Ba, Be, Fe, Li, Mo, Ni, Sb и V, что представлено на рис.3. Регрессионный анализ подтверждает связь только с содержанием Ni, что дает основание полагать негативное прогностическое значение концентрации в волосах именно этого токсичного МЭ > 500 нг/г.

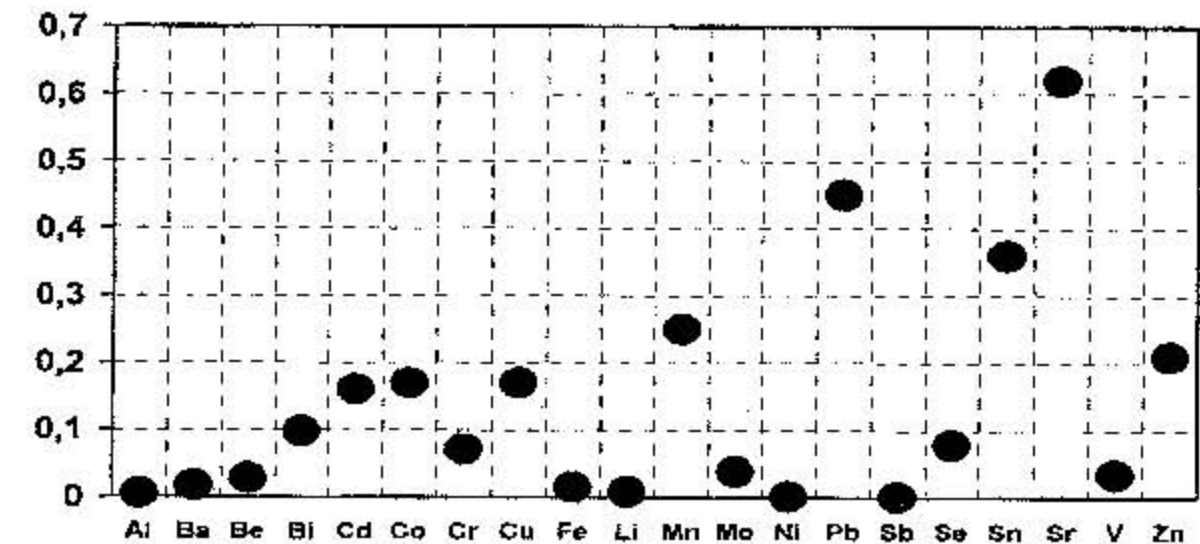


Рис. 3. Достоверность влияния (р > 0) отдельных МЭ в волосах больных ИБС на эффективность лечения заболевания.

Учащение распространенности ИБС и смертности вследствие сердечно-сосудистой патологии в некоторых регионах связано именно с повышением содержания в окружающей среде Ni [16]. Необходимо отметить, что концентрация Ni соотносится с длительно текущими процессами в миокарде [13], а никелевые ионные каналы в сердце определяют автоматизм кардиомиоцитов и интрацеллюлярный вход ионов Са [17].

Выводы

1. Эффективность лечения больных ИБС связана с ФКС, перенесенным ИМ, нарушениями возбудимости миокарда, размерами камер сердца.

2. Прогностическое значение для оценки дальнейших результатов лечения имеют параметры ЦП, СОД, ФЛ, Нс, ИДЭ, РС, ВЭС и Ni.

3. Уровень Нс > 17 мкмоль/л, ИДЭ > 2,2 о.е., РС > 48 нг/мл и ВЭС < 24 мН/м (> M+3m больных) является прогностически неблагоприятным критерием эффективности дальнейших лечебных мероприятий заболевания.

4. Исходные показатели в крови ЦП > 340 мг/л, СОД > 90 Е/мг и ФЛ < 5 ммоль/л (больше или меньше M±3m больных) являются прогнозположительными в отношении дальнейших лечебных мероприятий при ИБС

Литература

1. Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами АПФ / Ф.Т.Агеев, А.Г.Овчинников, В.Ю.Мареев // *Cons. Med.* - 2001. - Т.2, №3. - С.61-65.

2. Денисюк В.І. Атеросклероз згідно з принципами доказової медицини - епідемія ХХ-ХХІ ст.: етіологія, патогенез, класифікація та критерії діагностики / В.І.Денисюк, Г.І.Хребтій // *Кровообращение, гемостаз.* - 2007. - №4. - С. 53-62.

3. Дзяк Г.В. Застосування селективного β-адреноблокатора бісопрололу в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю / Г.В.Дзяк, О.С.Гончаров // *Кардіологу-практику.* - 2006. - Т.4, №1. - С.1-5.

4. Исаева А.С. Гендерные особенности качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца / А.С.Исаева, Т.Н.Бондарь, В.И. Волков, И.М. Смолкин // *Український терапевтичний журнал.* - 2009. - № 2. - С. 71-75.

5. Коваль Е.А. От профилактики ишемической болезни сердца к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний:

новый взгляд на проблему / Е.А. Коваль // *Серце і судини.* - 2004. - № 1. - С. 12-26.

6. Константинова Е.Э. Влияние эйконола на состояние микроциркуляции и гемореологии у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / Е.Э.Константинова, Н.Л.Цапаева, Т.Н.Толстая, Л.К.Сайкова // *Український медичний часопис.* - 2008. - Т.68, № 6. - С. 23-26.

7. Кравченко Н.А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н.А.Кравченко, Н.В.Ярмыш // *Український терапевтичний журнал.* - 2007. - № 1. - С. 82-89.

8. Курята О.В. Інсулінорезистентність, ліпідний спектр крові, стан гемодинаміки у пацієнтів з ІХС залежно від маси тіла та впливу лікування карведилолом / О.В.Курята, Т.Ю.Кисельова // *Кровооб. гемостаз.* - 2007. - № 1. - С. 73-78.

9. Лизогуб В.Г. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з метаболічним синдромом Х та вплив на неї тримісячної терапії аторвастатином / В.Г.Лизогуб, О.О.Волошина, О.С.Левіщенко, О.М.Бондарчук // *Український терапевтичний журнал.* - 2006. - № 4. - С. 69-71.

10. Лысенко М.Э. Функциональное состояние эндотелия и особенности липидного спектра крови при ишемической болезни сердца / М.Э. Лысенко // *Український терапевтичний журнал.* - 2006. - № 2. - С. 21-24.

11. Серкова В.К. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-реактивного білка у хворих з хронічною серцевою недостатністю під впливом терапії інгібіторами ангиотензинперетворюючого ферменту і бета-адреноблокаторами / В.К.Серкова, О.В.Майко // *Серце і судини.* - 2007. - № 1. - С. 81-86.

12. Ушкварок Л.Б. Сравнительная оценка влияния эналаприла и лозартана на эндотелиальную дисфункцию при хронической сердечной недостаточности / Л.Б.Ушкварок, Е.О.Крахмалова // *Кровооб. гемостаз.* - 2005. - № 3-4. - С. 10-14.

13. Cardiovascular and thermoregulatory effects of inhaled PM-associated transition metals: a potential interaction

between nickel and vanadium sulfate / M.J.Campen, J.P.Nolan, M.C.Schladweiler, U.P.Kodavanti // *Toxicol. Sci.*-2001. - Vol.64, № 2. - P. 243-252.

14. Ge C.J. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia / C.J.Ge, S.Z.Lu, Y.D.Chen // *Heart Vessels.* - 2008. - Vol.23, № 2. - P.91-95.

15. He S.C. Subclinical neurophysiological effects of manganese in welding workers / S.C.He, Q.Niu // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* - 2004. - Vol.17, № 2. - P.11-16.

16. Lippmann M. Cardiovascular effects of nickel in ambient air / M.Lippmann, K.Ito, J.S.Hwang, P.Maciejczyk // *Environ Health Perspect.* - 2006. - Vol.114, № 11. - P. 1662-1669.

17. Manabe K. Developmental changes of Ni(2+) sensitivity and automaticity in Nkx2.5-positive cardiac precursor cells from murine embryonic stem cell / K.Manabe, J.Miake, N.Sasaki, H.Furuichi // *Circ. J.* - 2004. - Vol.68, № 7. - P. 724-726.

18. Nikolich A. Elevated serum uric acid reduce heart damage in patients undergoing open-heart surgery / A.Nikolich, D.Mijalkovich, A.Nikolich, D.Kastratovich // *Acta Chir. Jugosl.* - 2006. - Vol.53, № 3. - P.29-33.

19. Ninomiya Y. Comparison of effect between nitrates and calcium channel antagonist on vascular function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries / Y.Ninomiya, S.Hamasaki, K.Saiharu, S.Ishida // *Heart Vessels.* - 2008. - Vol.23, № 2. - P.83-90.

20. Tsuda K. Electron paramagnetic resonance investigation on modulatory effect of benidipine on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension / K.Tsuda // *Heart Vessels.* - 2008. - Vol.23, № 2. - P.134-139.

Резюме

Анікеева Т.В. Фактори, що впливають на ефективність лікування ішемічної хвороби серця.

Практичний інтерес представляють данні о впливі на результати лікування хворих на ІХС первинного стану перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, мікроелементного складу. Нами вста-

новлено, що ефективність терапевтичних заходів негативно зв'язані з показниками в крові холестерину, апо-А1 і активності 5-нуклеотидази. Вихідні високі показники в крові церулоплазміну, супероксиддисмутази та фосфоліпідів напроти являються прогнозпозитивними, щодо подальших лікувальних заходів при ІХС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, лікування.

Резюме

Анікеева Т.В. Факторы, влияющие на эффективность лечения ишемической болезни сердца.

Практический интерес представляют данные о влиянии на результаты лечения больных ишемической болезнью сердца исходного состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, микроэлементного состава. Нами установлено, что эффективность терапевтических мероприятий негативно связана с исходными показателями в крови холестерина, апо-А1 и активности 5-нуклеотидазы. Исходные высокие показатели в крови церулоплазмينا, супероксиддисмутази и фосфолипидов напротив являются прогнозпозитивными в отношении дальнейших лечебных мероприятий при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лечение.

Summary

Anykееva T.V. Factors influencing the effectiveness of ischemic heart disease treatment.

We examined influence of lipids peroxidation, antiozidant protection and microelement composition on treatment of ischemic heart disease patients. We found that effectiveness of treatment negatively correlated to blood levels of cholesterol, apo-A1 and activity of 5-nucleotides. Initial high blood values of ceruloplasmin, superoxide dismutase and phospholipids are positive forecast for next steps of ischemic disease treatment.

Key words: ischemic heart disease, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.М.Колчин

д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак