

ВЛИЯНИЕ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.Л. Сигорова, Н.Н. Сигорова, Б.К. Шамугия

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев
Украинская военно-медицинская академия, Киев*

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование левого желудочка, антигомотоксическая терапия.

Итогом анализа механизмов формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы стало создание теории единого сердечно-сосудистого континуума, впервые представленного на Европейском конгрессе кардиологов в 2001 году [1]. Согласно этому континууму имеет место непрерывное развитие — от факторов риска до гибели больного. Основными факторами риска являются, согласно этой концепции, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемии и сахарный диабет, которые провоцируют развитие атеросклероза и различных форм ИБС, а те, в свою очередь, приводят к гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), гипертрофии и гибели кардиомиоцитов, а также к активации нейроэндокринной системы. В итоге развивается ремоделирование ЛЖ, являющееся патоморфологическим субстратом ХСН. Ю. Н. Беленков [1] писал, что «мы не в состоянии предотвратить движение по континууму, но в наших силах замедлить это движение». Именно предотвращение ремоделирования сердца может стать ключом к прерыванию патогенетической цепи, ведущей к гибели больных с кардиальной патологией.

Говоря о ремоделировании ЛЖ, мы имеем в виду структурно-геометрические его изменения, включающие гипертрофию и дилатацию, приводящие к изменению геометрии и нарушению систолической и диастолической функции ЛЖ. При этом сердце, преобразуясь из эллипса, приобретает форму сферы с относительно тонкими стенками, резко возрастает миокардиальный стресс, падает сократительная активность миокарда и усиливается его гипоксия [15].

После первых исследований девяностых годов прошлого столетия, посвященных изучению возможности воздействия на структурно-геометрические параметры ЛЖ, в том числе при помощи каптоприла (SAVE) и эналаприла (CONSENSUS),

стало ясно, что «блокада ремоделирования» приводит к улучшению выживаемости пациентов с ХСН, а принцип сдерживания или обратного развития ремоделирования стал главенствующим в лечении таких больных.

Сегодня известно, что терапевтическое влияние на ремоделирование ЛЖ имеют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона (степень доказанности А). Разработанные в настоящее время хирургические методы ограничения ремоделирования (операция Батисты, аневризмэктомия с пластикой ЛЖ) имеют невысокую степень доказанности (С—D), результаты по данным литературы противоречивы, а послеоперационная летальность высока [8]. Перспективной представляется пластика атриовентрикулярных клапанов, направленная на уменьшение степени клапанной регургитации и перераспределение кровотока в пользу эффективного. В отношении этой методики ожидаются результаты многоцентрового исследования STICH. Также не закончены исследования относительно применения механического ограничителя ремоделирования ЛЖ — сетки Ansoq (степень доказанности С). Имеются ограниченные данные о возможностях блокады ремоделирования ЛЖ и даже его обратного развития при помощи атриовентрикулярной электрокардиостимуляции, искусственного желудочка (в том числе с бивентрикулярной поддержкой), введения предсердного натрийуретического пептида, иммуноглобулина (степень доказанности С) [9].

В процессе планирования этого исследования мы учитывали результаты исследования AVERT, которое проведено в 37 центрах Европы и Северной Африки (аторвастатин против ангиопластики). Конечные точки (сердечная смерть, реанимация вследствие остановки сердца, инфаркт миокарда и аортокоронарное шунтирование) были достигнуты у 21% больных после ангиопластики и

13% пациентов, получавших аторвастатин, что позволило сделать вывод о достаточно высокой эффективности медикаментозной терапии, в том числе метаболической. Эффективность метаболических препаратов в лечении кардиальной патологии доказана в ряде крупных исследований. Так, препарат с метаболическим и антиишемическим действием триметазидин на основании высокой степени доказанности его эффективности и безопасности (TRIMPOL-I) рекомендован для лечения больных стенокардией напряжения и ишемической болезнью сердца как компонент антиангинальной терапии [11].

Уже десять лет на украинском рынке имеют успех препараты компании «Neel», среди которых широко представлены средства как органонаправленной кардиопротекции, так и системные метаболические. Исследования [4, 5, 10] подтверждают способность комплексных антигомотоксических средств, дополняющих стандартную терапию при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, улучшать эффективность базовой, стандартной терапии. Однако ранее не изучалась способность этих препаратов влиять на процессы ремоделирования ЛЖ, что и послужило целью настоящей работы.

Мы изучили влияние на структурно-геометрические параметры трех комплексных биологических препаратов, обладающих несколько различными эффектами. Комплексный антигомотоксический препарат «Убихинон композитум» содержит катализаторы группы В (хиноны и катализаторы дыхательного цикла), обладает способностью стимулировать и регулировать заблокированные внутриклеточные ферментные системы на уровне дыхательной цепи митохондрий, за счет чего оказывает также биостимулирующее, антиоксидантное, иммуностимулирующее и метаболическое действия [6].

Препарат «Коэнзим композитум» содержит катализаторы группы А (кислоты цикла лимонной кислоты — цикла Кребса), способствует восстановлению функционального состояния клеток через разблокирование их ферментных систем, оказывает метаболическое и антиоксидантное действие, нормализует регуляцию обмена витаминов [6].

Препарат «Ангио-Ингель» содержит сочетание (аккорда) трех разведений (потенций) нитроглицерина, за счет чего оказывает оптимизирующее влияние на коронарный кровоток, толерантность к физической нагрузке, вегетативный статус, а также снижает риск развития нарушений ритма, оказывает кардиопротекторное, ангиопротекторное (капилляропротекторное), гипотензивное и спазмолитическое действие [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 110 пациентов с гипертонической болезнью II стадии и сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Больные были разделены на группы в зависимости от

проведенного лечения: I группа (n = 30) — общепринятая терапия (β-адреноблокатор атенолол в суточной дозе 100 мг и диуретик гидрохлортиазид 25 мг/сут); II группа (n = 25) — дополнительно назначен «Убихинон композитум» (2,2 мл внутримышечно 2 раза в неделю); III группа (n = 25) — общепринятая терапия и «Коэнзим композитум» (2,2 мл внутримышечно 2 раза в неделю); IV группа (n = 30) — стандартная терапия дополнена препаратом «Ангио-Ингель» (1,1 мл внутримышечно 2 раза в неделю).

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при проведении доплерэхокардиографического исследования сердца на аппарате LOGIQ-500 «General Electric» (США) с определением конечно-диастолического индекса (КДИ) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по общепринятой методике [10, 11], рассчитывали также показатель конечно-диастолического напряжения стенок ЛЖ (КДНС). Кроме функционального состояния ЛЖ, изучали ряд параметров, отражающих его гипертрофию и геометрию: индекс массы миокарда ЛЖ (инММ ЛЖ), индекс относительной толщины его стенок (инОТС), индекс сферичности в систолу и диастолу (соответственно Исс и Исд), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [3].

Полученные данные анализировали при помощи методов вариационной статистики. Для выявления различий между средними величинами использовался t-критерий Стьюдента, а при сравнении частот признаков — альтернативное варьирование [7]. Все расчеты осуществляли на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Excel.

Обследование проводили до начала лечения и после 5 нед терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, получавших на протяжении двух месяцев традиционную терапию по поводу артериальной гипертензии (β-адреноблокатор и тиазидный диуретик), анализируемые показатели к концу периода наблюдения не изменились (рис. 1). Отсутствие ремоделирующего эффекта было ожидаемым, так как литературные данные свидетельствуют о том, что обратное развитие ремоделирования ЛЖ отмечается обычно после 6—9 мес такой терапии [14, 15].

В группе больных, принимавших дополнительно к стандартной терапии «Убихинон композитум», к концу исследования отмечены признаки обратного развития ремоделирования ЛЖ в виде достоверного снижения средней величины показателя Исд (на 7,6%, $P < 0,05$) и увеличения средней величины ИСИР (на 9,2%, $P < 0,01$). Эти данные указывают не только на уменьшение сферичности ЛЖ в диастолу в ходе проведенной терапии, но и отражают повышение удельной сократимости ЛЖ при восстановлении его эллиптичности (рис. 2).

У пациентов с гипертонической болезнью, в терапию которых был включен антигомотоксичес-

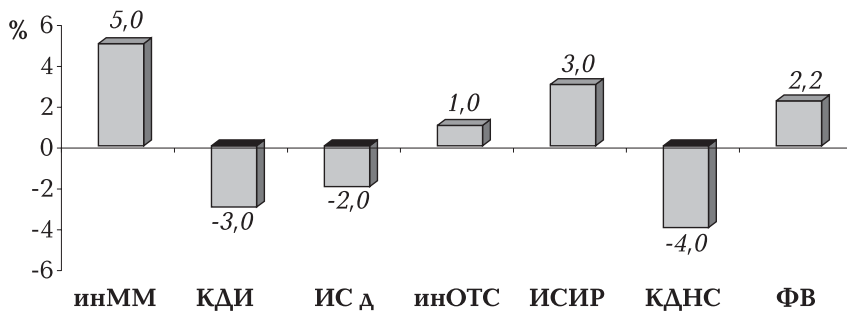


Рис. 1. Изменения показателей ремоделирования ЛЖ при проведении стандартной терапии (I группа)

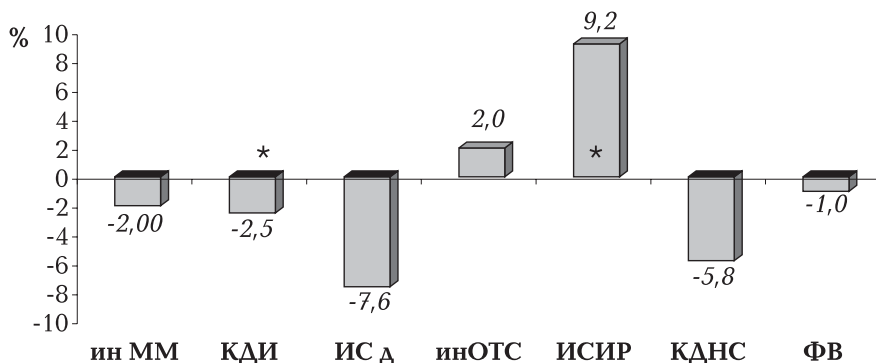


Рис. 2. Изменения показателей ремоделирования ЛЖ (II группа; «Убихинон композитум»)

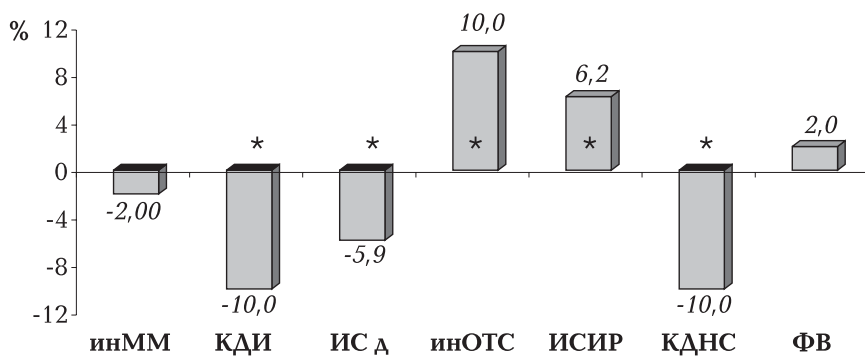


Рис. 3. Изменения показателей ремоделирования ЛЖ (III группа; «Кознзим композитум»)

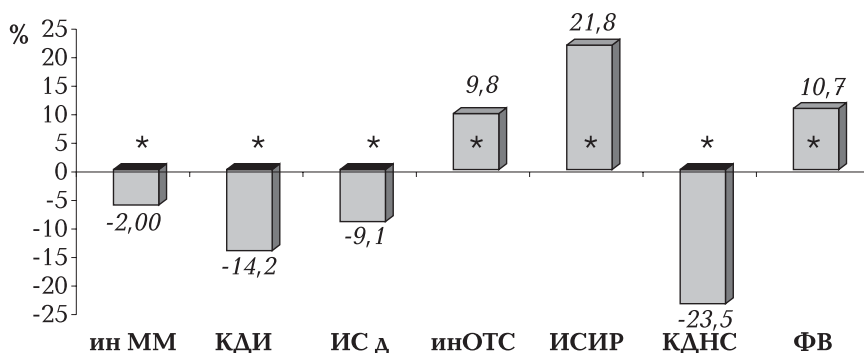


Рис. 4. Изменения показателей ремоделирования ЛЖ (IV группа; «Ангио-Инъель»)

кий препарат «Коэнзим композитум», также отмечены признаки обратного развития ремоделирования ЛЖ. К концу лечения в этой группе достоверно уменьшались объемные и линейные показатели ремоделирования ЛЖ (уменьшение средней величины КДИ на 10%, ИСд на 5,9%, в обоих случаях $P < 0,05$) при сохранении исходного значения инММ ЛЖ и достоверном увеличении средней величины ОТС (на 10%, $P < 0,01$). Уменьшение размеров полости ЛЖ при относительном утолщении его стенок и повышенной ММЛЖ обеспечивало закономерное снижение МС. Результатом этого стало не только повышение удельной сократимости ЛЖ по данным показателя ИСИР, средняя величина которого увеличилась на 6,2%, $P < 0,05$, но и обеспечение условий для оптимизации диастолического наполнения (средняя величина КДНС уменьшилась в ходе лечения на 10%, $P < 0,01$).

В группе больных, получавших в течение двух месяцев дополнительно к комбинации «β-адреноблокатор + тиазидный диуретик» антигемотоксический препарат «Ангио-Ингель», признаки ремоделирования ЛЖ были выражены еще в большей степени. Так, наряду с изменениями линейных и объемных параметров ремоделирования ЛЖ отмечено уменьшение средних величин КДИ на 14,2% и ИСд на 9,1%, в обоих случаях $P < 0,01$. В этой группе уже через два месяца терапии удалось добиться достоверного снижения средней величины инММ ЛЖ на 6,2% $P < 0,05$. Увеличение эллиптичности ЛЖ к концу терапии способствовало оптимизации условий его диастолического наполнения, уменьшению средней величины КДНС (23,5%, $P < 0,001$). Улучшение сократительной способности ЛЖ у этих пациентов к концу лечения подтверждается не только увеличением по

сравнению с исходным уровнем средней величины показателя ИСИР на 21,8% ($P < 0,001$), но и средней величины ФВ ЛЖ на 10,7% $P < 0,01$.

ВЫВОДЫ

1. Включение антигемотоксических препаратов «Убихинон композитум», «Коэнзим композитум» и «Ангио-Ингель» в традиционную терапию пациентов с гипертонической болезнью и начальной сердечной недостаточностью может способствовать блокированию ремоделирования левого желудочка и его обратному развитию в более ранние сроки, чем при назначении только общепринятых препаратов.

2. «Убихинон композитум» в комплексной терапии таких больных на протяжении двух месяцев приводит к снижению индекса сферичности левого желудочка и повышению его сократимости при восстановлении эллиптической формы, обеспечивая условия для дальнейшего улучшения параметров насосной функции левого желудочка.

3. «Коэнзим композитум» способствует уменьшению линейных и объемных показателей левого желудочка, что при сохранении массы его миокарда и толщины стенок, приводит к снижению миокардиального стресса, а также оптимизирует сократимость миокарда левого желудочка и его эллиптичность. Эти изменения закладывают основу для улучшения параметров не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка.

4. «Ангио-Ингель» в комбинированной терапии при гипертонической болезни оптимизирует структурно-геометрические параметры и функциональное состояние левого желудочка, что уже после двух месяцев такой терапии проявляется тенденцией к снижению его массы миокарда и достоверным увеличением фракции выброса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум // Серд. недостат.— 2002.— № 1.— С. 5—11.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-эхокардиографическое исследование // Кардиология.— 1996.— Т. 36, № 9.— С. 38—50.
3. Васюк Ю.Ф., Козина А.А., Ющук Ю.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Серд. недостат.— 2003.— № 2.— С. 79—81.
4. Коваль Е.А. Биохимические, иммунологические и клинические обоснования использования антигемотоксического препарата Ubichinon Compositum в комплексной терапии атеросклероза и ишемической болезни сердца // Биол. терап.— 2001.— № 2.— С. 6—9.
5. Коваль С.Н., Милославский Д.И., Сальников С.В., Божко В.В. Клинико-патогенетическая эффективность

комбинированного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антигемотоксических препаратов при гипертонической болезни // Биол. терап.— 2001.— № 2.— С. 15—19.

6. Комплексные антигемотоксические препараты // Неел.— 2002.— 136 с.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.

8. Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // Серд. недостат.— 2002.— № 3.— С. 109—114.

9. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности // Серд. недостат.— 2002.— № 2.— С. 87—91.

10. Сидорова Л.Л., Мясников Г.В., Антоненко Л.П., Софиенко С.В. Влияние препаратов Coenzyme Compositum и Ubichinon Compositum на функциональное состояние левого и правого желудочков сердца у больных «Метаболическим синдромом X» // Биол. терап.— 2001.— № 2.— С. 10—14.

11. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций коллегии кардиологов и Американской ассо-

циации сердца. 2001) // Кардиология.— 2002.— Т. 42, № 6.— С. 65—78.

12. Современная эхокардиография/ Р.Я. Абдуллаев, Ю.С. Соболев, Н.Б. Шиллер, Э. Фостер.— Х.: Формула-Пресс, 1998.— С. 41—45.

13. Спаська Г.О. Возможности медикаментозной коррекции початкової серцевої недостатності у хворих на ІХС з збереженою систолічною функцією лівого шлуночка / Су-

часні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць ГВКГ.— Вип. 7.— К., 2002.— С. 147—149.

14. Фейгенбаум Харви. Эхокардиография 5-е издание.— М.: Видар, 1999.— С. 141—143.

15. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical applications. // Circulation.— 1990.— Vol. 81.— P. 1161—1172.

ВПЛИВ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Л.Л. Сидорова, Н.М. Сидорова, Б.К. Шамугія

Дослідження 90-х років минулого століття (SAVE, CONSENSUS) засвідчили, що запобігання ремоделюванню лівого шлуночка призводить до покращення виживаності пацієнтів зі хронічною серцевою недостатністю.

Досліджено ефективність традиційної терапії (β-адреноблокатор + тiazидний діуретик) та терапії з доповненням антигомотоксичними препаратами «Убіхінон композитум», «Коензим композитум» та «Ангіо-Ін'єль».

Показано, що введення антигомотоксичних препаратів в схему лікування пацієнтів із гіпертонічною хворобою і початковою серцевою недостатністю може сприяти блокуванню ремоделювання лівого шлуночка серця та його зворотного розвитку в більш ранні строки, ніж при застосуванні лише традиційної терапії.

THE INFLUENCE OF ANTIHOMOTOXIC THERAPY ON LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

L.L. Sidorova, N.N. Sidorova, B.K. Shamugiya

Clinical trials of the 90th years of the past century (SAVE, CONSENSUS) showed that left ventricular remodeling prevention results in the improvement of survival of patients with chronic heart failure.

The comparison has been held of efficacy of traditional therapy (β-adrenoblocker + thiazide-type diuretic) and those with addition of antihomotoxic preparations Ubichinon compositum, Coenzyme compositum and Angio-Injeel.

It has been shown that antihomotoxic therapy introduction in the treatment scheme of patients with essential hypertension and initial heart failure can promote blocking of left ventricular remodeling and its reversal in earlier terms than in the case of using of traditional therapy only.