

Некоторые аспекты применения дилтиазема и органических нитратов у больных стабильной стенокардией с различной тяжестью заболевания

Бутина Е. К.¹, Бочкарева Е. В.¹, Позднякова Н. А.²

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия; ²МУЗ «ЦГБ им. М. В. Гольца». Фрязино, Россия

Цель. Оценить эффективность терапии дилтиаземом (Длт) и его комбинации с нитратами у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием артериальной гипертонии (АГ) в зависимости от функционального класса (ФК) стабильной стенокардии напряжения (СтСН).

Материал и методы. 30 мужчин в возрасте 58,8±7,5 лет с ИБС, СтСН II ФК (n=11), III ФК (n=19) и АГ 1–2 ст. включены в открытое, рандомизированное исследование с контролем плацебо. Препараты и режим дозирования: Длт 90–180 мг 2 раза в сут., изосорбида 5-мононитрат (И5мн) 50 мг 1 раз в сут., и тринитролонг (Тнл) 2 мг 2–3 раза в сут. Эффективность регулярного приема препаратов определяли с помощью повторных тестов с физической нагрузкой на тредмиле по приросту продолжительности пороговой нагрузки (Тпорог). Длительность как монотерапии Длт, так и его комбинация с Тнл или И5мн составляла 4 нед.

Результаты. Исходно Тпорог у больных СтСН III ФК составила 249,8±23,4 с, что было ниже, чем у больных СтСН II ФК — 368,6±14,4 с (p=0,0001). Однократный прием Длт через 5 ч приводил к увеличению Тпорог. в обеих группах до 387,3±37,5 с и 533,7±20,3 с, соответственно (p=0,001), при этом различия между группами сохранялись. При регулярном приеме Длт у больных СтСН III ФК Тпорог достиг-

ла — 441,1±26,8 с, а у больных СтСН II ФК — не изменилась — 526,1±22,0 с. Добавление нитратов в группе больных СтСН III ФК сопровождалось дальнейшим увеличением Тпорог., а у больных СтСН II ФК аддитивного эффекта не наблюдалось. На фоне комбинированной терапии Длт и нитратами группы больных СтСН III и II ФК не различались по достигнутому уровню переносимости физической нагрузки. Гемодинамические показатели в обеих группах не различались.

Заключение. У больных СтСН III ФК целесообразно назначение комбинированной терапии Длт и нитратов в связи с появлением аддитивного эффекта, который, возможно, связан с положительным влиянием препаратов на внутрисердечную гемодинамику и улучшением метаболических процессов в миокарде. При СтСН II ФК антиишемический эффект Длт максимально реализуется, поэтому добавление нитратов не дает дополнительного эффекта.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, дилтиазем, нитраты, функциональный класс стенокардии, тесты с физическими нагрузками.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (2): 18–23
Поступила 12/09–2013

Принята к публикации 03/02–2014

Several aspects of diltiazem and organic nitrates usage in various severity stable angina patients

Butina E. K., Bochkareva E. V., Pozdnyakova N. A.

State Research Centre for Preventive Medicine; Moscow, Russia. Goltz's State Healthcare Institution; Fryasino, Russia.

Aim. To estimate the effectiveness of Diltiazem (Dlt) and its combination with nitrates in patients with ischemic heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH) according to exercise tolerance by functional class (FC) of stable angina (StA).

Material and methods. 30 CHD male patients at the age of 58,8±7,5 with StA II FC (n=11), III FC (n=19) and 1–2 stage AH were included into open randomized placebo-controlled study. Drug therapy: Dlt 90–180 mg bid, isosorbide 5-mononitrate 50 mg qd, trinitrolong 2 mg bid or tid. Effectiveness of the regular drug intake was controlled by repeated exercise tolerance tests (ETT) by treadmill with the value of threshold effort time (ThT). Total duration of treatment was 4 weeks.

Results. At the beginning the ThT was 249,8±23,4 s for III FC and 368,6±14,4 s for II FC patients (p=0,0001). One dose of Dlt increased ThT in 5 hours to 387,3±37,5 s and 533,7±20,3 s in both groups, respectively (p=0,001), with the difference between groups being held. During regular Dlt intake the ThT in III FC angina patients reached

441,1±26,8 s, but in II FC patients in has not changed: 526,1±22,0 s. Additional nitrate intake to III FC group led to even more increase of ThT; in II FC patients there was no improvement. Combination therapy by Dlt and nitrates has not led to differences between III and II FC groups by achieved exercise tolerance. Hemodynamic parameters in both groups has not differ.

Conclusion. For patients with III FC stable angina it is recommended to prescribe Dlt with nitrates because of additional effectiveness of combination that might be linked to the influence on cardiac hemodynamics and to improvement of myocardium metabolism. In II FC stable angina Dlt alone reaches its maximum antiischemic effect so the addition of nitrates is not helpful.

Key words: stable angina, diltiazem, nitrates, functional class of angina, exercise tolerance tests.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (2): 18–23

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АИЭ — антиишемический эффект, АК — антагонисты кальция, ДАД — диастолическое артериальное давление, Длт — дилтиазем, И5мн — изосорбида 5 мононитрат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Нтг — нитроглицерин, САД — систолическое артериальное давление, СтСН — стабильная стенокардия напряжения, Тпорог. — продолжительность пороговой нагрузки, Тнл — тринитролонг, ФК — функциональный класс стенокардии, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ↓ST≥1 мм — депрессия сегмента ST более 1 мм.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (495) 627-03-05

e-mail: ebutina@gnicpm.ru

[Бутина Е. К.* — с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, Бочкарева Е. В. — руководитель лаборатории, Позднякова Н. А. — врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения неуклонное старение населения в мире приводит к распространению таких социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т.ч. одной из ее наиболее распространенных форм — стабильной стенокардии напряжения (СтСН) [1]. В связи с этим разработка новых подходов к оптимизации медикаментозной терапии ИБС имеет важное практическое значение.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями антагонисты кальция (АК) являются препаратами выбора для лечения пациентов со СтСН и рекомендуются при недостаточной антиишемической эффективности β -адреноблокаторов или противопоказаниях к их назначению [2, 3]. По данным исследования ATR-survey (Angina Treatment Patterns), АК в России назначаются больным ИБС лишь в 2,7% случаев [4]. При сочетании СтСН и артериальной гипертензии (АГ) частота назначения этих препаратов увеличивается [5].

К настоящему времени выполнено несколько крупных, международных, многоцентровых исследований, посвященных применению дилтиазему (Длт) у больных с различными формами сердечно-сосудистой патологии. В частности, исследование CAPE II (Circadian Anti-ischaemia Program in Europe II), продемонстрировало выраженный антиишемический эффект (АИЭ) Длт, сопоставимый с эффективностью амлодипина при регулярном лечении у больных СтСН в течение 6 нед. [6]. 5-летнее исследование — NORDIL (Nordic Diltiazem study) показало, что Длт не уступал β -адреноблокаторам и диуретикам по выраженности антигипертензивного эффекта у больных АГ, а также превосходил препараты этих групп по предупреждению развития конечных точек, таких как фатальный и нефатальный инсульт [7].

Применение одного препарата не всегда приводит к полному исчезновению ангинозных приступов, что требует назначения комбинированной терапии. По данным исследования ATR-survey, 76% больных СтСН получают одновременно несколько антиангинальных препаратов, при этом сочетание АК с нитратами используется в 16% случаев [4].

Эффективность сочетанного применения Длт и нитратов изучена мало, а имеющиеся сведения носят противоречивый характер. Возможно, такая противоречивость обусловлена неоднородностью групп больных в плане тяжести основного заболевания, а также наличием сопутствующей патологии, в частности, АГ.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность терапии Длт и его комбинации с нитратами у больных ИБС с наличием АГ в зависимости от функционального класса (ФК) СтСН.

Представленный материал является фрагментом исследования, посвященного изучению эффективности и переносимости сочетанного применения Длт с различными лекарственными формами органических нитратов [8].

Материал и методы

В исследование включены 30 мужчин в возрасте 41–69 лет (средний возраст — $58,8 \pm 7,5$ лет) с ИБС, СтСН II–III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов и АГ 1–2 ст. СтСН II ФК имели 19 пациентов, III ФК — 11, продолжительность стенокардии — $7,8 \pm 1,3$ лет. Наличие ИБС верифицировано перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе или данными селективной коронароангиографии — стеноз $\geq 75\%$ хотя бы в одной коронарной артерии (КА).

Продолжительность АГ составила $6,6 \pm 1,6$ лет. У всех больных до начала исследования с помощью суточного мониторирования АД была выявлена стабильная АГ: средняя величина систолического АД (САД) в дневной период >135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) >85 мм рт.ст.

При проведении теста с физической нагрузкой (ФН) у всех больных возникал приступ стенокардии средней интенсивности и депрессия сегмента $ST \geq 1$ мм ($\downarrow ST$) ишемического типа.

Критериями исключения были противопоказания к проведению тестов с ФН, особенности ЭКГ, затрудняющие оценку динамики конечной части желудочкового комплекса; непереносимость исследуемых препаратов, а также невозможность полной отмены терапии за 7–10 сут. до начала исследования, за исключением короткодействующих нитратов.

Препараты, применявшиеся в исследовании: Длт в разовой дозе 90–180 мг, нитроглицерин (Нтг) пролонгированного действия в буккальных пластинах по 2 мг (препарат Тринитролонг — Тнл), для наклеивания на десну, и пролонгированный препарат изосорбида 5-моонитрат (И5мн) для приема per os в разовой дозе 50 мг.

Эффективность лечения оценивали с помощью теста с ФН, проводившегося по возрастающему ступенчатобразному протоколу, разработанному в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России для фармакодинамических исследований антиангинальных препаратов.

АИЭ разовой дозы препарата (ΔT_{ST}) оценивали по изменению продолжительности ФН до появления $\downarrow ST \geq 1$ мм на фоне приема препарата (T_{ST2}) по сравнению с исходной нагрузкой (T_{ST1}): $\Delta T_{ST} = T_{ST2} - T_{ST1}$. АИЭ препарата считали достаточным при $\Delta T_{ST} \geq 120$ сек.

Эффективность разовой дозы Длт и эффект плацебо оценивали с помощью повторных тестов с ФН, которые проводили исходно, а также через 5 и 12 ч после приема препаратов.

Эффективность регулярного лечения оценивали по результатам ФН, проводившейся на максимуме действия препаратов. Комбинированную терапию считали более эффективной, если значение ΔT_{ST} превышало соответствующий показатель при монотерапии Длт на ≥ 60 с; при этом отмечали потенцирование АИЭ.

Этапы исследования

Оценку эффективности разовой дозы Длт 90–180 мг и плацебо проводили после 7–10 сут. отмены всей предше-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в зависимости от исходной тяжести стенокардии (M±SD)

| Показатель | СтСН II ФК (n=19) | СтСН III ФК (n=11) | p |
|----------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Возраст, лет | 57,3±1,6 | 63,1±2,1 | нд |
| Длительность ИБС, лет | 5,1±1,1 | 12,4±2,6 | 0,01 |
| Длительность АГ, лет | 3,9±1,7 | 11,3±3,0 | 0,02 |
| Частота ПС в нед. | 13,2±1,6 | 19,4±1,6 | 0,005 |
| Потребность в Нтг в нед. | 5,6±1,7 | 8,8±2,0 | нд |
| Выполненная нагрузка, METs | 5,8±1,0 | 3,5±0,8 | 0,0001 |

Примечание: ПС — приступы стенокардии.

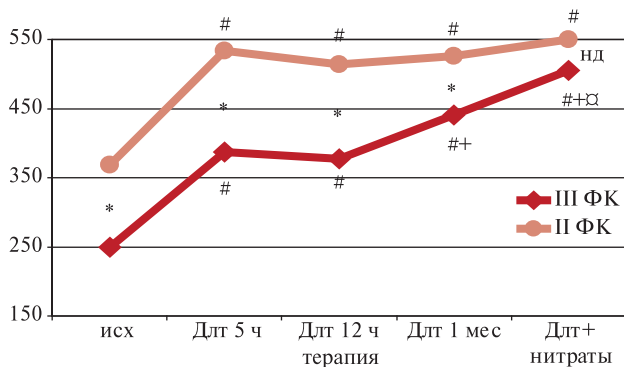


Рис. 1 Продолжительность пороговой нагрузки (Tst) в зависимости от ФК СтСН при приеме Длт и нитратов.

Примечание: * — $p < 0,05$ II ФК vs III ФК; + — $p < 0,05$ Длт 1 мес. vs Длт 5 ч; # — $p < 0,05$ vs исходно; □ — $p < 0,05$ Длт+нитраты 1 мес. vs Длт 1 мес.

ствующей антиангинальной терапии, за исключением короткодействующих нитратов. Дозу Длт 180 мг оценивали при неэффективности 90 мг и отсутствии противопоказаний. Рандомизация проводилась случайным методом в соотношении 1:1, 50% (n=15) пациентов получали буккальную форму Нтг, другие 50% (n=15) — И5мн. ФК СтСН не являлся рандомизационным признаком.

При регулярном лечении кратность приема составляла: Длт в индивидуально подобранной дозе 90 или 180 мг 2 раза в сут., Тнл — спорадически 2–3 раза перед предполагаемой ФН, И-5М — 1 раз в сут. Продолжительность монотерапии Длт и комбинации Длт и нитратов составляла 1 мес. В конце каждого курса были проведены пробы с ФН на максимуме действия препаратов и их комбинации.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакеты статистического анализа Statistica 7.0. Применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средней, стандартного отклонения, ошибки репрезентативности (M±m). Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для парных измерений и непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Значения $p < 0,05$ расценивали как статистически значимые.

Результаты

При сравнении клинических характеристик двух групп (таблица 1) выявлено, что пациенты со СтСН III ФК были по возрасту старше ($p > 0,05$), имели большую длительность ИБС ($p = 0,01$), АГ

($p = 0,02$), частоту приступов стенокардии ($p = 0,005$) и более низкую переносимость ФН ($p = 0,0001$), чем при СтСН II ФК.

Исходно продолжительность Тпорог. у больных СтСН III ФК составила $249,8 \pm 23,4$ с, что было достоверно ниже, чем у больных СтСН II ФК — $368,6 \pm 14,4$ с ($p = 0,0001$) (рисунок 1). Через 5 ч после однократного приема Длт переносимость ФН увеличилась до $387,3 \pm 37,5$ с у больных СтСН III ФК и $533,7 \pm 20,3$ с у больных СтСН II ФК ($p = 0,001$), при этом сохранялись значимые различия между группами. Через 12 ч после разового приема Длт продолжительность пороговых нагрузок практически не отличалась от таковой через 5 ч и составляла при III и II ФК $377,4 \pm 33,3$ с и $514,4 \pm 23,4$ с, соответственно, ($p = 0,001$). Средняя доза Длт в группе больных СтСН II ФК составила $184,7 \pm 36,4$ мг, в группе больных III ФК — $171,8 \pm 27,1$ мг, различия незначительны ($p = 0,14$).

По данным повторных тестов с ФН через 5 ч после приема Длт в индивидуально подобранной разовой дозе (90 или 180 мг) обладал достаточным АИЭ у 72,7% больных СтСН III ФК и у 78,9% больных СтСН II ФК. Через 12 ч этот показатель составил 63,6% и 63,2%, соответственно. Таким образом, до начала лечения АИЭ Длт при разовом приеме не зависела от тяжести стенокардии.

При регулярном приеме Длт в качестве монотерапии в течение 1 мес. у больных СтСН III ФК переносимость ФН увеличилась по сравнению с эффектом разовой дозы и составила $441,1 \pm 26,8$ с ($p = 0,01$) (рисунок 1). В то же время переносимость ФН у больных СтСН II ФК сохранялась на первоначально достигнутом уровне — $526,1 \pm 22,0$ с. При этом, достоверные различия в продолжительности Тпорог. между группами сохранялись. Таким образом, у более тяжелых больных имел место эффект кумуляции АИЭ при регулярном применении Длт.

При анализе индивидуального эффекта монотерапии Длт в течение 1 мес. было отмечено, что в группе больных СтСН III ФК на фоне монотерапии Длт прирост T_{ST} на ≥ 120 с наблюдался у 8 из 11 (72,7%) пациентов. При этом у 6 (75%) пациентов продолжительность ФН увеличилась

Таблица 2

Динамика ЧСС при разовом и регулярном применении Длт при монотерапии и в комбинации с нитратами в зависимости от ФК СтСН

| Группы больных СтСН | Показатель | Разовый прием Длт | | | Регулярный прием | |
|---------------------|---------------|-------------------|-----------|------------|------------------|--------------------|
| | | исх. | через 5 ч | через 12 ч | Длт 1 мес. | Длт+нитраты 1 мес. |
| II ФК (n=19) | ЧСС (уд./мин) | 75,6±8,4 | 72,3±8,4* | 74,1±8,3* | 71,6±6,6* | 74,4±10,0* |
| III ФК (n=11) | ЧСС (уд./мин) | 78,1±10,9 | 74,0±7,4* | 73,2±7,4* | 75,3±8,8* | 78,4±7,1* |
| p | | нд | нд | нд | нд | нд |

Примечание: * — $p > 0,05$ vs исх.; нд — недостоверно.

Таблица 3

Показатели САД и ДАД при регулярном приеме Длт и в комбинации с нитратами в зависимости от ФК СтСН

| Показатель | СтСН II ФК (n=19) | СтСН III ФК (n=11) | p |
|--------------------|-------------------|--------------------|----|
| Исходно | | | |
| САД ₂₄ | 133,0±2,8 | 131,5±4,2 | нд |
| ДАД ₂₄ | 82,2±1,4 | 81,3±2,5 | нд |
| Длт — 1 мес. | | | |
| САД ₂₄ | 125,2±2,7* | 126,2±4,5* | нд |
| ДАД ₂₄ | 77,5±1,2* | 76,6±2,4* | нд |
| Длт+нитраты-1 мес. | | | |
| САД ₂₄ | 120,9±2,5** | 119,3±2,9** | нд |
| ДАД ₂₄ | 74,5±1,1** | 73,5±1,9** | нд |

Примечание: * — $p < 0,05$ vs исх.; ** — $p < 0,05$ vs Длт — 1 мес.; нд — недостоверно. САД₂₄, ДАД₂₄ — среднесуточные показатели САД и ДАД.

на ≥ 180 с. У пациентов со СтСН II ФК показатель $\Delta T_{ST} \geq 120$ с получен у 14 (73,7%) из 19 больных, из них > 180 с — только у 35,7% пациентов. Таким образом, эффективность монотерапии Длт в течение 1 мес. в группе более тяжелых больных СтСН была выше, чем у больных с более легкой формой заболевания.

У больных СтСН III ФК при комбинированном лечении Длт и нитратами (4 пациента — Тнл и 7 — И5мн) продолжительность Тпорог. по сравнению с курсом монотерапии Длт увеличилась на 64,3 с, и составила $505,4 \pm 35,4$ с ($p = 0,002$), что свидетельствовало о появлении дополнительного АИЭ. При этом пороговая продолжительность ФН у этих больных выросла в два раза по сравнению с показателями до лечения. В группе больных СтСН II ФК (11 больных — Тнл и 8 больных — И-5М) продолжительность Тпорог. увеличилась лишь на 24,3 с по сравнению с монотерапией Длт и составила — $550,4 \pm 24,4$ с ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что через 1 мес. комбинированной терапии Длт и нитратами группы больных СтСН III и II ФК не различались по достигнутому уровню переносимости ФН ($p = 0,1$).

При анализе индивидуального эффекта терапии обнаружено, что в группе больных с III ФК через 1 мес. регулярного приема комбинации Длт и нитратов прирост Тпорог. на ≥ 120 с был отмечен у всех 11 (100%)

больных, из них у 8 (72,7%) больных — продолжительность ФН выросла на ≥ 180 с. В группе больных СтСН II ФК на фоне приема Длт и нитратов $\Delta T_{ST} \geq 120$ с получен у 17 (89,4%) больных, из них ≥ 180 с — только у 35,3% пациентов. Таким образом, АИЭ регулярного приема комбинации нитратов и Длт у больных с более тяжелой СтСН была выше, чем при более легких формах заболевания.

Были проанализированы показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД при разовом и регулярном применении Длт и его комбинации с нитратами в зависимости от тяжести стенокардии. Выраженность отрицательного хронотропного и антигипертензивного эффектов Длт и его комбинации с нитратами в указанных группах больных не различалась (таблицы 2, 3).

Обсуждение

В настоящее время нет однозначного мнения о влиянии Длт на прогноз жизни больных, перенесших инфаркт миокарда, а также крайне мало крупных, рандомизированных, многоцентровых исследований, посвященных его применению у больных СтСН. Возможно, по этой причине Длт для лечения таких пациентов назначается недостаточно часто. Вместе с тем, в ряде работ продемонстрирована высокая индивидуальная эффективность Длт у данной категории больных. Была выявлена [9] эффективность однократного

приема Длт у 77% больных с нормальным АД и у 67% пациентов с АГ. В другом отечественном исследовании [10] Длт пролонгированного действия в дозе 240–360 мг/сут. был эффективен у 73% больных при регулярном приеме в течение 1 мес. Однако в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению АИЭ как однократного, так и регулярного приема Длт в зависимости от тяжести течения СтСН.

В настоящем исследовании была определена высокая индивидуальная АИЭ однократного приема Длт у больных СтСН с наличием АГ. С помощью повторных тестов с ФН, было показано, что Длт в среднетерапевтических дозах 90–180 мг эффективен у 73% больных СтСН III ФК и у 79% больных II ФК. При этом Длт оказывал выраженный АИЭ продолжительностью >12 ч как при более легкой, так и более тяжелой форме СтСН.

Вместе с тем, через 1 мес. регулярного применения Длт у больных СтСН III ФК наблюдалась кумуляция АИЭ и дальнейшее увеличение продолжительности Тпорог., по сравнению с разовым приемом препарата, а у больных СтСН II ФК такого эффекта не наблюдалось.

Добавление нитратов к регулярной терапии Длт привело к дальнейшему увеличению переносимости ФН у больных с исходно более тяжелым течением заболевания, что свидетельствовало о наличии аддитивного эффекта. Комбинированный прием нитратов и АК в группе больных с более легкой формой СтСН аддитивным эффектом не сопровождался.

С чем могут быть связаны различия в АИЭ регулярного приема Длт и его сочетанного применения с нитратами у больных с различной тяжестью СтСН?

Анализ гемодинамических показателей показал, что значения ЧСС и АД в обеих группах больных были сопоставимы. Отрицательный хронотропный и антигипертензивный эффекты были одинаково выражены у больных СтСН II и III ФК как при разовом, так и при регулярном применении Длт, что косвенно свидетельствует об отсутствии различий в биодоступности препаратов.

В представленном исследовании больные СтСН III ФК имели более длительный анамнез ИБС и АГ, чем больные с менее тяжелым заболеванием. Большая длительность и тяжесть атеросклеротического процесса в КА может ассоциироваться с более выраженной хронической ишемией миокарда, и как следствие, нарушением сократительной способности сердца. Длительный гипертонический анамнез сочетается с развитием гипертрофии миокарда, способствующей возникновению диастолической дисфункции левого желудочка. В представленной работе больным не проводили эхокардиографического исследования, что, безусловно, служит ее ограничением, однако можно предположить, что больные СтСН III ФК имели более выраженную дисфункцию миокарда, чем при II ФК. В литературе имеются данные, что внутривенное вве-

дение Длт приводит к увеличению кровотока в аномально кровоснабжаемых участках миокарда и не изменяет внутрисердечную гемодинамику в участках с нормальным кровоснабжением, а также, что Длт значительно увеличивает локальную фракцию выброса в гипокинетических участках [11].

При изучении эффективности Длт и нифедипина у больных СтСН в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарного русла, показали, что при умеренном поражении КА препараты оказывали сопоставимый АИЭ, а у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом более эффективным был Длт. Это может быть обусловлено положительным влиянием Длт на метаболизм миокарда [12].

Таким образом, можно предположить, что наблюдавшаяся в настоящем исследовании более выраженная эффективность Длт при регулярном приеме у больных СтСН III ФК по сравнению со II ФК могла быть связана как с положительным влиянием препарата на внутрисердечную гемодинамику и уменьшением степени диастолической дисфункции, а также с улучшением метаболических процессов в миокарде.

Присоединение нитратов к терапии Длт у больных с III ФК, по-видимому, приводило к дальнейшему улучшению диастолической функции миокарда, поскольку препараты этой группы благодаря периферической вазодилатации приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. У больных с II ФК СтСН АИЭ регулярного приема комбинированной терапии Длт и нитратами в течение 1 мес. существенно не отличался от АИЭ, достигнутого при монотерапии Длт. Возможно, причина данного феномена состоит в том, что у больных с более легким течением заболевания АИЭ Длт максимально реализуется. В литературе имеются данные о том, что комбинация антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия не более эффективна, чем оптимально подобранная монотерапия [13].

Основным ограничением использования двух вазодилаторов может служить опасность развития клинически значимой гипотензии и, как следствие, возможность появления эпизодов безболевого ишемии миокарда [14]. В представленном исследовании у одного пациента развилась значимая гипотензия, по данным суточного мониторирования АД, которая сопровождалась слабостью, сонливостью, при этом отмены препарата не потребовалось.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую АИЭ Длт у больных СтСН с наличием АГ и позволило охарактеризовать группу больных, у которых комбинированное назначение этого препарата с нитратами является наиболее оправданным с клинической точки зрения.

Литература

1. Leal J, Luenqo-Fernandez R, Gray A, et al Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006; 27: 1610–9.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissino D. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
3. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendations. Developed by the Committee of Experts of the Russian Scientific society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6), suppl. 4. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), приложение 4).
4. Oganov RG, Lepahin VK, Fitilev SB, et al. Features of diagnosis and treatment of stable angina in the Russian Federation (the international study ATP-Angina Treatment Pattern). Cardiology 2003; 5: 9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9–15).
5. Barrios V. Diltiazem in the treatment of hypertension and ischemic heart disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011; 9 (11): 1375–82
6. Deanfield JE, Detry J-M, Sellier P, et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial. JACC 2002; 40: 917–25.
7. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effect of calcium antagonists compared with diuretics and blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.
8. Pozdnjakova NA, Kokurina EV, Bochkareva EV, et al. Pharmacodynamic properties diltiazem monotherapy and in combination with nitrates in patients with stable angina and hypertension 1–2 degrees. Prev Medicine 2010; 13 (4): 33–8. (Позднякова Н.А., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. и др. Фармакодинамические свойства дилтиазема при монотерапии и в комбинации с нитратами у больных стенокардией и артериальной гипертонией 1–2 степени. Проф медицина 2010; 13 (4): 33–8).
9. Idrisova EM, Stepacheva TA, Borovkova NV, et al. Diltiazem and verapamil therapy in patients with angina pectoris associated with arterial hypotension. Klin Med 2004; 82 (2): 42–6.
10. Semencov DP, Kutishenko NP, Alimova EV, Marcevic SJu. The efficacy of different calcium antagonists prolonged action in the treatment of stable angina. Klin gerontology 2000; 5–6: 46–51. Russian (Семенцов Д.П., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В., Марцевич С.Ю. Эффективность различных антагонистов кальция пролонгированного действия в лечении стабильной стенокардии напряжения. Клиническая геронтология 2000; 5–6: 46–51).
11. Joyal M, Cremer KF, Pieper JA, et al. Systemic, left ventricular and coronary hemodynamic effects of intravenous diltiazem in coronary artery disease. Am J Cardiol 1985; 56 (7): 413–7.
12. Meluzin J, Novák M, Koukalová H. Comparison of the effects of nifedipine and diltiazem in patients with stable angina pectoris of various severity and pathomorphology of the coronary arteries. Vnitř Lek 1991; 37 (5): 441–8.
13. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not same as optimal medical therapy. Int J Clin Pract 2000; 54 (6): 351.
14. Bochkareva EV, Kokurina EV, Voronina VP, et al. Silent myocardial ischemia at different levels of blood pressure in patients with angina pectoris (J-shaped relationship). Cardiology 2005; 5: 34–7. Russian (Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Воронина В.П. и др. Безболевого ишемия миокарда при различных уровнях артериального давления у больных стенокардией напряжения (J-образная зависимость). Кардиология 2005; 5: 34–7).

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2015.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2015г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Шрифт Times New Roman— 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует при-

водить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, **e-mail**.

Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на **tesisi.cardio@gmail.com**. В **теме** письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).

- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

См. продолжение на стр. 34