

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Ж. Сизова¹, доктор медицинских наук, профессор,

В. Захарова¹, кандидат медицинских наук,

Н. Козлова^{1,2},

Т. Кучкина²

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²ФГБУ «Больница с поликлиникой

Управления делами Президента РФ», Москва

E-mail: sizova-klinifarma@mail.ru

Проанализирована динамика физического и психологического компонентов качества жизни (КЖ) больных ишемической болезнью сердца со стенокардией II–III функционального класса под влиянием терапии никорандилом и изосорбида динитратом. В большей степени улучшение показателей КЖ выражено при длительном применении никорандила.

Ключевые слова: кардиология, качество жизни, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, фармакотерапия, никорандил.

Понятие «качество жизни» (КЖ) используется в различных сферах жизни общества, поскольку конечной целью любой социальной деятельности является благополучие человека [1]. В здравоохранении понятие КЖ отражает влияние на пациента как непосредственно самой болезни, так и ее лечения.

По мнению экспертов ООН, социальная категория КЖ включает 12 параметров; на 1-м месте среди них стоит здоровье. Среди определенных экспертами Европейской экономической комиссии 8 групп социальных индикаторов КЖ здоровье также занимает 1-е место. Поэтому КЖ, связанное со здоровьем, можно рассматривать как обобщенную характеристику физического, психического и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии [2, 3].

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС), как и многих других хронических заболеваний, длительное, иногда оно продолжается на протяжении всей жизни больного. Именно поэтому эффективность лечения целесообразно оценивать не только по динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей, но также по его влиянию на различные компоненты КЖ больного. Современный подход к лечению больных ИБС предполагает решение задач, направленных не только на увеличение продолжительности жизни пациента, но и на улучшение ее качества [4, 5].

Чрезвычайно важным фактором, влияющим на КЖ больных, является характер проводимой медикаментозной терапии, поскольку лекарственные препараты имеют определенный спектр нежелательных лекарственных реакций, спо-

собных существенно повлиять на приверженность пациента лечению. В качестве антиангинальной терапии при стабильной стенокардии широко используются традиционные лекарственные средства, к которым относятся нитраты [6].

Несмотря на появление новых лекарственных форм нитратов и расширение спектра их назначения, нередко при их применении возникают побочные эффекты (в частности, головная боль). Другой причиной, лимитирующей назначение нитратов при стабильной стенокардии, является развитие толерантности к ним; степень привыкания к ним больных значительно варьирует, причем неизвестно, от каких индивидуальных особенностей это зависит [7, 8].

Ряд ограничений обусловлен противопоказаниями к применению нитратов. Так, эти препараты следует с осторожностью назначать больным ИБС с пониженным АД, они противопоказаны при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в головной мозг. Нитраты могут увеличить степень обструкции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, а также степень регургитации при гемодинамически значимом пролапсе митрального клапана.

Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования антиангинальной терапии. Значительный интерес представляет изучение антиангинальной эффективности такой перспективной группы препаратов, как модуляторы (активаторы) калиевых каналов. Наиболее известным их представителем является никорандил, который интересен еще и своей способностью оказывать как купирующее, так и предупреждающее действие в отношении приступов стенокардии, особенно у больных с непереносимостью нитратов короткого действия.

Экспериментальные данные и результаты ряда клинических исследований зарубежных авторов свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности модуляторов калиевых каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, к действию никорандила (в отличие от существующих антиангинальных средств нитратной структуры) не выявлено развития толерантности [9, 10]. Препарат улучшает доставку и увеличивает количество поступающего к сердцу кислорода без увеличения потребности в нем сердца [11]. Никорандил, в отличие от блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов, практически не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), систему проведения и сократительную способность миокарда, а также на липидный обмен и метаболизм глюкозы.

Наш собственный опыт по изучению сравнительной антиангинальной эффективности никорандила и изосорбида динитрата для профилактики и купирования приступов стабильной стенокардии у больных ИБС показал, что никорандил в дозе 20 мг дважды в сутки приводит к достоверному уменьшению количества приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке и может применяться с целью как профилактики приступов стенокардии, так и их купирования [12, 13].

С учетом данных о высокой клинической эффективности никорандила появилась потребность в сравнительном изучении влияния антиангинальных препаратов 2-й линии терапии стабильной стенокардии (никорандила) и пролонгированных нитратов [14] (в частности, препаратов изосорбида динитрата) на КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией.

Нами изучены показатели КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) при добавлении к стандартной медикаментозной терапии активатора калиевых каналов никорандила отечественного производства (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА»).

Под наблюдением находились 84 больных ИБС: 28 (33,3%) мужчин и 56 (66,7%) женщин (средний возраст обследованных – 59,2±9,8 года) со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, получавших стандартную терапию (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, ацетилсалициловая кислота). Стенокардия II ФК диагностирована у 58 (69%) больных, III ФК – у 26 (31%); средний ФК стенокардии составил 2,14±0,24. В анамнезе у 41 (48%) больного был перенесенный инфаркт миокарда.

Были сформированы 2 группы: 1-я группа – 43 больных, принимающих никорандил: 15 (34,9%) мужчин и 28 (65,1%) женщин; средний возраст – 56,3±7,6 года; 2-я группа – 41 больной, принимающий изосорбида динитрат: 13 (31,7%) мужчин и 28 (68,3%) женщины; средний возраст – 60,2±6,1 года. Группы были сопоставимы по основным демографическим и клинико-анамнестическим показателям.

КЖ больные оценивали с использованием Опросника общего здоровья (General Health Questionnaire – GHQ-28) и Сиэттлского опросника для стенокардии (The Seattle Angina Questionnaire – SAQ).

Опросник GHQ предназначен для диагностики психологического благополучия, эмоциональной стабильности. Изначально он имел 3 варианта, включавших 60, 30 и 12 вопросов с ответами по 4-балльной шкале (0 – безусловно, нет; 1 – пожалуй, нет; 2 – пожалуй, да; 3 – безусловно, да. Утвердительные ответы (высокие баллы) раскрывают проявления психологического неблагополучия, отрицательные (оцениваются в обратном порядке) связаны с выражением положительных эмоций, психологической стабильности.

В 1979 г. Д. Голдбергом и В. Хиллером был предложен новый вариант методики, включающий 28 вопросов (GHQ-28) и рассматривающий, по мнению авторов, психологическое благополучие как элемент более общего понятия – КЖ. Опросник GHQ-28 содержит 4 шкалы (соматические симптомы, тревога и бессонница, социальная дисфункция и депрессия). Указанный вариант опросника широко используется как в нашей стране, так и за рубежом; он является высоковалидным и надежным.

Опросник SAQ (J. Spertus и соавт., 1992) предлагает оценивать КЖ больных со стенокардией по следующим 5 шкалам: PL (Physical Limitation) – шкала ограничений физических нагрузок; AS (Angina Stability) – шкала стабильности стенокардии; AF (Angina Frequency) – шкала частоты приступов стенокардии; TS (Treatment Satisfaction) – шкала удовлетворенности лечением; DP (Disease Perception) – шкала отношения к болезни. КЖ по всем 5 шкалам опросника SAQ измеряют в процентах: чем больше значение, тем выше КЖ. Опросники пациенты заполняли самостоятельно.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью программы Statistica (версия 6.1.). Количественные переменные в 2 независимых группах сравнивали непараметрическим методом с помощью U-критерия Манна–Уитни; достоверность (p) различий независимых групп по качественным признакам определяли непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 по Пирсону. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

КЖ больных ИБС оценивали на основе субъективной оценки пациентами своего состояния, при этом информация, полученная с помощью опросников, приобретает стандартизованный характер.

В ходе исследования установлено, что при оценке физического и психологического статуса больных по опроснику SAQ у пациентов обеих групп, страдающих стабильной стенокардией напряжения II–III ФК и получающих стандартную терапию, включающую β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, ацетилсалициловую кислоту, отмечены пониженные показатели КЖ (табл. 1).

До начала лечения никорандилом или изосорбида динитратом показатели по всем 5 шкалам были у больных сопоставимы. При этом в обеих группах наиболее низкие значения отмечались по шкалам, отражающим психологический компонент здоровья (шкалы TS и DP), тогда как по шкалам ограничения физической нагрузки (PL, AS и AF) показатели были значительно лучше. Это еще раз показывает, что для пациентов уровень психологического комфорта при хронической патологии чрезвычайно важен. То, как пациент сосуществует со своей болезнью, воспринимает связанные с ней ограничения и понимает смысл проводимых медикаментозных вмешательств, во многом определяет дальнейший прогноз в каждом конкретном случае.

Через 24 нед лечения в обеих группах выявлено достоверное улучшение по всем шкалам показателей КЖ, оцениваемых с помощью опросника SAQ (см. табл. 1). При анализе динамики показателей КЖ через 24 нед лечения отмечена интересная особенность: при относительно равноценном приросте показателей, оцениваемых по шкалам AS и AF (с некоторым перевесом в 1-й группе), значительный прирост показателей по шкале PL отмечен у пациентов, принимавших никорандил. Так, прирост по шкале AS составил соответственно 59,5 и 55%, по шкале AF – 48 и 45,2% (без достоверных межгрупповых различий). Прирост показателей

Таблица 1
Динамика показателей КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК в исследуемых группах по данным опросника SAQ (M±m); баллы

Шкала опросника	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 24 нед	Δ%	исходно	через 24 нед	Δ%
PL	44,6±8,9	78,6±5,9	76,2	45,8±7,4	71,0±5,4	55,0**
AS	55,6±9,5	88,7±4,7	59,5	54,5±8,1	84,5±5,1	55,0
AF	61,2±3,4	90,6±4,2	48,0	59,8±5,9	86,8±3,9	45,2
TS	39,7±7,2	79,2±8,8	99,4	41,8±5,8	77,5±7,2	85,4*
DP	42,3±7,8	80,5±5,8	90,3	39,5±9,1	71,8±6,1	81,8*

Примечание. В каждой группе различия между показателями в исходный период и через 24 нед лечения по всем шкалам достоверны ($p < 0,01$), между группами: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

КЖ по шкале PL в 1-й группе был достоверно выше, чем во 2-й группе (соответственно 76,22 и 55%; $p < 0,01$). Значительная межгрупповая разница в оценке этого показателя, видимо, обусловлена наличием у никорандила особого механизма, позволяющего подготавливать миокард к длительным эпизодам ишемии, возникающим при физических нагрузках. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического прекодиционирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [15, 16].

Наибольший прирост показателей КЖ в обеих группах зарегистрирован по шкалам, отражающим психологический компонент болезни, – TS и DP (рис. 1), причем в группе никорандила выявлен достоверно больший прирост как по шкале TS (99,4 и 85,4%), так и DP (90,3 и 81,8%; $p < 0,05$).

Заслуживает внимания тот факт, что только контроля над приступами стенокардии недостаточно для улучшения физического и психологического состояния больного ИБС. Так, согласно результатам оценки по шкалам стабильности и частоты приступов стенокардии (AS и AF), при относительно равных антиангинальном и антиишемическом эффектах обоих препаратов такой важный показатель, как ограничение физических нагрузок (PL) пациенты оценивали по-разному при значимом преимуществе у никорандила. Это согласуется с ранее полученными результатами проб с дозированной физической нагрузкой у пациентов со стабильно протекающей ИБС [13, 17].

Психологическое благополучие как элемент КЖ оценивали по 4 шкалам опросника GHQ (табл. 2).

Исходно высокие баллы, характеризующие психологический дискомфорт пациента, выявлены в обеих группах больных без статистически значимых различий между ними. Наивысшим был балл по шкалам соматизации и социальной дисфункции пациента как в 1-й группе (11,8 и 13,2 балла), так и во 2-й (12,1 и 13,5 балла), что полностью соответствует значимости такого заболевания, как ИБС, в адаптации пациента в социальной среде. Ангинозные приступы, ограничения физической нагрузки, обусловленные приступами стенокардии, ведут к ухудшению эмоционального состояния и как следствие – к ограничению в повседневной деятельности, снижению жизненной активности. Высокие показатели по шкалам тревоги и депрессии свидетельствуют о низком уровне психического здоровья больных ИБС со стабильной стенокардией.

Анализ результатов опросника GHQ в обеих группах больных через 24 нед лечения продемонстрировал статистически значимое улучшение всех показателей (рис. 2).

Следует отметить, что максимальное снижение уровня соматизации (улучшение) – соответственно на 41,5% в 1-й группе и на 19,8% – во 2-й – отмечено при достоверном межгрупповом различии ($p < 0,01$). Возможно, это преимущество применения никорандила связано с соответствующими

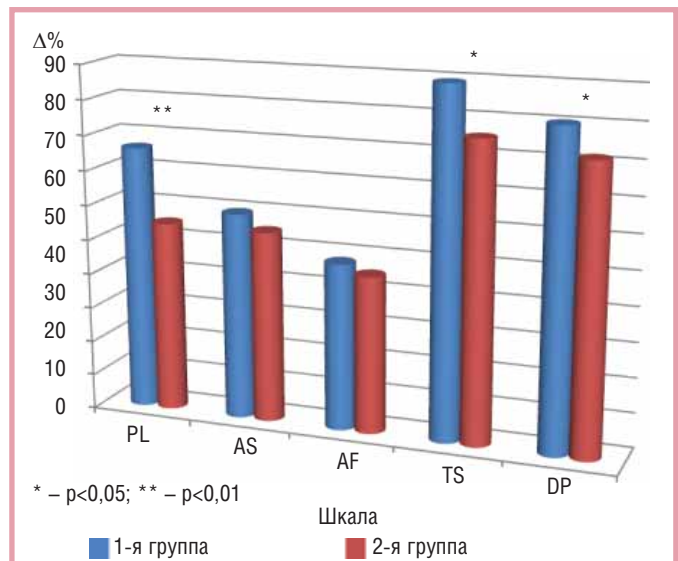


Рис. 1. Динамика показателей КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по данным опросника SAQ к 24-й неделе лечения

Таблица 2

Динамика показателей КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по данным опросника GHQ; баллы

Шкала опросника	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 24 нед	Δ%	исходно	через 24 нед	Δ%
Соматические симптомы	11,8	6,9	-41,5	12,1	9,7	-19,8**
Тревога	11,3	8,6	-23,9	11,1	8,4	-24,3
Социальная дисфункция	13,2	9,2	-30,3	13,5	11,3	-16,3**
Депрессия	10,7	7,2	-32,7	11,0	8,2	-25,5
Общий балл	47,0	31,9	-32,1	47,7	37,6	-21,2*

Примечание. В каждой группе различия между показателями в исходный период и через 24 нед лечения по всем шкалам достоверны ($p < 0,05$), между группами: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

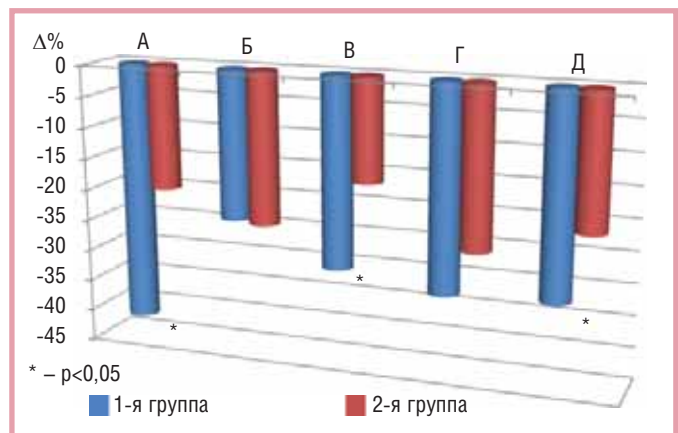


Рис. 2. Динамика показателей КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по данным опросника GHQ к 24-й неделе лечения; А – соматические симптомы; Б – тревога; В – социальная дисфункция; Г – депрессия; Д – общий балл

щим значимым улучшением показателей, отражающих психологический компонент болезни, оцениваемых по опроснику SAQ, – шкалы TS и DP. Улучшение физического компонента здоровья привело к значимому улучшению показателя социальной дисфункции в 1-й группе ($p < 0,05$). Проявления тревожных и депрессивных состояний у пациентов обеих групп уменьшились по сравнению с исходным уровнем без достоверных различий между группами. В целом психологическая стабильность (общий балл по результатам опросника GHQ) больных ИБС со стабильной стенокардией II–III ФК под влиянием проводимого лечения улучшилась, причем в достоверно большей степени – в 1-й группе ($p < 0,05$). Возможно, это преимущество никорандила обусловлено его способностью улучшать мозговое кровообращение у больных ИБС со стабильной стенокардией (в отличие от пролонгированных нитратов при длительном применении) [17].

Таким образом, сравнительное изучение показателей КЖ под влиянием добавления к стандартной медикаментозной терапии при ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК активатора калиевых каналов никорандила отечественного производства (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) продемонстрировало достоверные его преимущества перед традиционной терапией, включающей изосорбида динитрат, в части влияния на показатели физического и психологического компонентов КЖ больных.

Литература

1. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем // Качественная клиническая практика. – 2010; 1: 56–8.
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко / СПб, ИД Нева; М.: Олма-Пресс Звездный мир, 2007; 320 с.
3. Kind P., Williams A. Measuring success in health care – the time has come to do it properly // Health Policy Matter. – 2004; Issue 9: 1–8.
4. Кром И.Л., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю. Оценка медицинской помощи в контексте качества жизни больных ишемической болезнью сердца // Фундаментальные исследования. – 2015; 1–6: 1174–7.
5. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Рос. кардиол. журн. – 2012; 5: 6–11.
6. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК // Кардиоваск. тер. и проф. – 2011; 6 (прил. 2): 57.

7. Егоров В.А., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Выбор терапии нитратами у больных стабильной стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбида динитрата и различных лекарственных форм изосорбида-5-мононитрата // Рац. фармакогер. в кардиол. – 2008; 2: 19–22.

8. Жияев Е.В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты // Consilium Medicum. – 2010; 1: 14–8.

9. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview // Eur. Heart J. – 1993; 14 (Suppl. B): 40–7.

10. Shimbo D., Grahame-Clarke C., Miyake Y. et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort // Atherosclerosis. – 2007; 192 (1): 197–203.

11. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // Lancet. – 2007; 370: 1483–93.

12. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С. и др. Возможности кординика в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // Сердце. – 2013; 2 (70, т. 12): 75–81.

13. Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л. и др. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2015; 2: 10–5.

14. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013; 34 (38): 2949–3003.

15. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil // Cardiovasc. Drugs and Therapy. – 1990; 4: 1075–88.

16. Meany T., Richardson P., Camm A. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1989; 63: 66–70.

17. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС // Сердце. – 2013; 2 (70, т. 12): 83–7.

CAPABILITIES OF MODERN PHARMACOTHERAPY FOR CORONARY HEART DISEASE WITH EXERCISE-INDUCED STABLE ANGINA

Professor **Zh. Sizova**¹, MD; **V. Zakharova**¹, Candidate of Medical Sciences; **N. Kozlova**^{1,2}; **T. Kuchkina**²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Hospital with Outpatient Department, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

The time course of changes in the physical and psychological components of quality of life (QL) was analyzed in patients with coronary heart disease and functional class II-III angina pectoris during therapy with nicorandil and isosorbide dinitrate. The QL indicators were improved to a greater extent marked when nicorandil was used long.

Key words: quality of life, coronary heart disease, exercise-induced angina, pharmacotherapy, nicorandil.