

УДК 616.12–008.331.1



А.О. Жерновенков, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек,  
Є.Ф. Колпакова, І.Т. Ковальчук, Л.В. Кібенко,  
В.І. Коваль, О.В. Жерновенкова, Д.О. Кучеренко,  
В.В. Бондаренко, Н.І. Галагура, М.І. Цеменко

## Фармакотерапія стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет

Дорожня клінічна лікарня на станції Харків Південної залізниці  
Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** стенокардія, цукровий діабет, антиангінальні препарати, гемодинаміка, молсидомін, дилтіазем.

Нині не підлягає сумніву важливість лікування, спрямованого на запобігання нападам стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [3, 5, 11]. Це має особливе значення для хворих, які страждають на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу і в яких коронарний атеросклероз перебігає особливо тяжко [2]. Для запобігання нападам стенокардії традиційно застосовують препарати із групи нітровоазодилаторів [7]. Використання нітратів у хворих на ІХС і ЦД 2 типу часто призводить до швидкого розвитку толерантності через окисний стрес, який відіграє важливу роль у розвитку атеросклеротичних судинних уражень у хворих цього профілю [5]. Тому, крім органічних нітратів, призначають інші вазодилатори, зокрема молсидомін, толерантність до якого не розвивається навіть за тривалого застосування [9, 11].

Серед антиангінальних препаратів важливе місце відведене антагоністам кальцію, які поряд з нітратами та блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів найчастіше призначають хворим на стенокардію, особливо за наявності протипоказань до нітратів та  $\beta$ -адреноблокаторів [1, 4]. Препарати

цієї групи, такі як дилтіазем і верапаміл, поряд з антиангінальною й антигіпертензивною дією, мають антиаритмічний ефект, особливо при суправентрикулярних ектопіях [1, 4, 6, 10].

На відміну від верапамілу, дилтіазем меншою мірою пригнічує скоротливу функцію міокарда, а за антиангінальним ефектом їхня дія є порівняною [8, 14]. Дилтіазем має здатність блокувати повільні кальцієві канали мембрани клітини, ускладнюючи надходження іонів кальцію в клітину [1, 5, 12]. Саме цим зумовлена антиангінальна й антигіпертензивна дія препарату [4, 12]. Антиішемічні ефекти дилтіазему пов'язані зі зменшенням потреби міокарда в кисні внаслідок зниження периферійного судинного опору, частоти серцевих скорочень (ЧСС), помірного пригнічення скоротливої функції міокарда [1, 5]. Препарат не впливає негативно на вуглеводний обмін, тому його використання обґрунтоване у хворих на ЦД 2 типу [1, 2, 6].

**Мета дослідження** – вивчити антиангінальний й гемодинамічний ефекти молсидоміну й дилтіазему у хворих на стенокардію напруження у поєднанні з інсуліннезалежним цукровим діабетом.

Таблиця 1

Вплив молсидоміну на клінічний перебіг стенокардії, деякі показники кардіогемодинаміки і толерантність до фізичного навантаження у хворих на ІХС і ЦД 2 типу

Показник	До лікування	Після лікування	p
Частота нападів стенокардії на тиждень	19,2±1,6	5,3±0,8	<0,05
Кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень	20,2±2,3	5,1±0,9	<0,05
Толерантність до фізичного навантаження:			
загальний обсяг виконаної роботи, кГм	1296,1±98,4	2003±112,9	<0,05
потужність порогового навантаження, Вт	38,2±4,3	54,5±5,1	<0,05
ЧСС у стані спокою, за 1 хв	70,3±3,2	75,4±5,3	>0,05
АТс у стані спокою, мм рт. ст.	129,4±5,9	119,6±4,4	>0,05
АТд у стані спокою, мм рт. ст.	73,8±6,1	63,2±2,9	>0,05

**Примітка.** p – вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 2

## Вплив молсидоміну на показники центральної і периферійної гемодинаміки у хворих на ІХС і ЦД 2 типу

Показник	До лікування	Після лікування	p
КСО, см <sup>3</sup>	63,5±3,1	55,4±2,5	<0,05
КДО, см <sup>3</sup>	124,8±4,1	112,9±3,1	<0,05
УО, см <sup>3</sup>	60,9±5,4	57,5±4,3	>0,05
ФВ, %	48,95±4,9	50,93±4,7	>0,05
%ΔS	25,49±2,5	26,53±3,3	>0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	0,96±0,04	1,02±0,07	>0,05
ЗПСО, дин·с·см <sup>-5</sup>	1849,6±100,2	1568,7±94,3	<0,05

Примітка. p – вірогідність різниці показників до і після лікування.

**Матеріали та методи**

У дорожній клінічній лікарні на станції Харків обстежено 60 залізничників з ознаками хронічної ІХС та супутнім інсуліннезалежним ЦД.

У динаміці лікування молсидоміном обстежено 31 хворого на стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу (ФК) і ЦД 2 типу: 19 чоловіків і 12 жінок. Середній вік хворих – (54,3±2,5) року. Це були хворі з компенсованим ЦД легкого або середнього ступеня тяжкості. Стенокардію напруження II ФК виявлено у 16 (51,6 %) хворих, III ФК – у 15 (48,4%). 12 хворих раніше перенесли інфаркт міокарда в строки від 6 міс до 2 років.

Молсидомін призначали у дозі 4 мг двічі на добу. У разі недостатнього ефекту через тиждень молсидомін призначали по 4 мг тричі на добу. Лікування препаратом проводили відкритим способом без призначення плацебо. Тривалість лікування становила 6 тижнів. Серед обстежених осіб не було хворих на артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність.

Вивчено вплив дилтіазему на клінічний перебіг стенокардії, показники кардіогемодинаміки та скоротливої функції міокарда у 29 хворих на ІХС і ЦД 2 типу віком від 49 до 61 року, середній вік – (56,3±3,8) року. Всі обстежені були чоловічої статі. Дилтіазем призначали хворим, які мали протипоказання до призначення β-адреноблокаторів. Стенокардія напруження II ФК була у 17 (58,6 %) хворих, III ФК – у 12 (41,4 %). 14 (48,3 %) пацієнтів раніше перенесли інфаркт міокарда в строки від 6 міс до 3 років. В 11 (37,9 %) пацієнтів за даними добового моніторингування ЕКГ зареєстровано суправентрикулярну екстрасистолію. Хворі страждали переважно на легку форму ЦД 2 типу, деякі пацієнти приймали метформін. Тривалість захворювання становила в середньому (8,3±2,9) року. Се-

ред обстежених осіб 8 (27,6 %) страждали на артеріальну гіпертензію I–II ст. У хворих не було ознак хронічної серцевої недостатності. Лікування дилтіаземом проводили відкритим способом без використання плацебо. Добова доза препарату становила 120–240 мг, розділена на 3–4 прийоми. Тривалість лікування – 4 тижні.

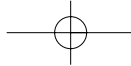
Клінічну ефективність препаратів оцінювали за динамікою частоти нападів стенокардії, кількістю прийнятих таблеток нітрогліцерину, динамікою ЕКГ у стані спокою й при фізичному навантаженні на велоергометрі, даними добового моніторингування ЕКГ. Тест із фізичним навантаженням припиняли з появою за грудного болю, ішемічних змін на ЕКГ, досягненням субмаксимального навантажувального рівня. Стан скоротливої функції міокарда оцінювали за допомогою імпульсної ехокардіографії. При цьому визначали розміри порожнини лівого шлуночка в систолу й діастолу, відповідні об'єми, ударний об'єм (УО), фракцію викиду (ФВ), ступінь укорочування передньо-заднього розміру лівого шлуночка (%ΔS), швидкість циркулярного укорочування волокон міокарда (Vcf) і загальний периферійний судинний опір (ЗПСО).

Дослідження проводили протягом 1–2 днів після госпіталізації в стаціонар, не раніше ніж через 12 год після прийому їжі.

Результати обстеження обробляли з використанням параметричного аналізу за Фішером–Стьюдентом. Достовірними вважали показники при p < 0,05.

**Результати та їхнє обговорення**

Під впливом лікування молсидоміном антиангінального ефекту досягнуто у 23 (74,2 %) хворих. Препарат виявився недостатньо ефективним у 8 (25,8 %) хворих: в 6 (19,4 %) – зі стенокардією



Таблиця 3

**Клінічний перебіг стенокардії й деякі показники кардіогемодинаміки  
в динаміці лікування дилтіаземом хворих на ІХС і ЦД 2 типу**

Показник	До лікування	Після лікування	p
Частота нападів стенокардії на тиждень	18,8±2,3	5,6±1,4	<0,05
Кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень	19,2±2,9	5,9±1,3	<0,05
ЧСС у стані спокою, за 1 хв	74,8±4,6	71,1±5,2	>0,05
АТс у стані спокою, мм рт. ст.	131,1±6,5	120,4±7,8	>0,05
АТд у стані спокою, мм рт. ст.	76,3±3,9	69,8±3,4	>0,05
Толерантність до фізичного навантаження:			
потужність порогового навантаження, Вт	46,1±3,2	63,9±5,1	<0,05
загальний обсяг виконаної роботи, кГм	1839,4±132,9	2582,6±141,6	<0,05
ЧСС на висоті навантаження, за 1 хв	103,2±5,8	92,8±6,2	>0,05
АТс на висоті навантаження, мм рт. ст.	183,4±7,9	164,3±8,3	>0,05
АТд на висоті навантаження, мм рт. ст.	118,9±8,5	114,7±6,9	>0,05
Подвійний добуток, ум. од.	215,9±9,1	188,1±8,3	<0,05

**Примітка.** p – вірогідність різниці показників до і після лікування.

напруження ІІІ ФК і у 2 (6,4 %) – ІІ ФК. Цим хворим додатково до молсидоміну призначали антагоністи кальцію або β-адреноблокатори. В динаміці лікування в них не відзначено значного зменшення частоти нападів стенокардії, толерантність до фізичного навантаження практично не зросла.

В інших хворих на тлі лікування молсидоміном виявлено зменшення частоти нападів стенокардії – в середньому на 72,4 %. При цьому істотно зменшилося споживання таблеток нітрогліцерину (на 74,8 %). Зменшення кількості нападів стенокардії супроводжувалося збільшенням толерантності до фізичного навантаження. ЧСС у стані спокою вірогідно не змінилася. При цьому систолічний (АТс) і діастолічний (АТд) артеріальний тиск у динаміці лікування мали тенденцію до зниження, але різниця виявилася статистично недостоірною (табл. 1).

За даними ехокардіографії, лікування молсидоміном сприяло достовірному зменшенню кінцевого систолічного об'єму (КСО) і кінцевого діастолічного об'єму (КДО) (табл. 2). При цьому в динаміці лікування не відзначено значущої зміни показників УО, ФВ, %ΔS. Vcf після проведеного лікування мала тенденцію до збільшення, але різниця була недостоірною. У динаміці терапії виявлено достовірне зниження ЗПСО.

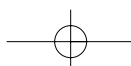
Серед побічних ефектів при прийомі молсидоміну найчастіше спостерігали головний біль різної інтенсивності – у 14 (45,2%) хворих. У більшості випадків він проходив самостійно протягом 6–11 днів на тлі регулярного прийому лікарського

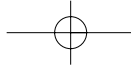
засобу. В 2 (6,5%) хворих відзначено запаморочення, загальну слабкість. Але в цілому переносність препарату була задовільною.

При оцінці клінічної ефективності дилтіазему встановлено, що препарат забезпечив достатній антиангінальний ефект у 75,9 % хворих. При цьому частота нападів стенокардії знизилася, а кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину зменшилася (табл. 3). У динаміці лікування відзначено тенденцію до зменшення в стані спокою ЧСС, зниження АТс і АТд, але різниця була статистично не достовірною (p>0,05)

Після проведеного лікування істотно зросла толерантність до фізичного навантаження. Це супроводжувалося зниженням величини подвійного добутку. Як відомо, за цим показником можна побічно судити про споживання міокардом кисню. Його зниження на висоті навантаження – важливий показник економічної роботи серця [1, 2]. Зміни при навантаженні ЧСС, АТс та АТд до і після лікування були недостоірними (див. табл. 3). Препарат виявився неефективним у 7 (24,1%) хворих на стенокардію ІІІ ФК. Показники толерантності до фізичного навантаження в них не змінилися.

За даними добового моніторингування ЕКГ, у хворих із суправентрикулярною екстрасистолією відзначено достовірне зменшення кількості ектопій – з 274,9±39,6 до 82,9±19,7 на добу (p<0,05). Як відомо, антиаритмічний ефект дилтіазему зумовлений, насамперед, його кальційблокувальними властивостями [3, 7]. Крім того, під час гіпок-





Таблиця 4

Вплив дилтіазему на показники центральної й периферійної гемодинаміки у хворих на ІХС і ЦД 2 типу

Показник	До лікування	Після лікування	p
КСД, см	3,91±0,31	4,32±0,28	>0,05
КДД, см	5,35±0,29	5,61±0,36	>0,05
КСО, см <sup>3</sup>	65,8±3,4	83,3±4,2	<0,05
КДО, см <sup>3</sup>	137,6±5,8	156,9±6,1	<0,05
УО, см <sup>3</sup>	71,8±5,7	73,6±6,3	>0,05
ФВ, %	52,2±1,6	46,9±1,8	<0,05
%ΔS	27,1±1,3	23,4±2,2	>0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,02±0,06	0,87±0,04	<0,05
ЗПСО, дин · с · см <sup>-5</sup>	1596,9±101,8	1289,3±92,1	<0,05

**Примітка.** p — вірогідність різниці показників до і після лікування. КСД — кінцевосистолічний діаметр; КДД — кінцеводіастолічний діаметр.

сії дилтіазем перешкоджає вимиванню калію із клітини, тим самим знижуючи ризик розвитку аритмій [1, 3, 5].

У динаміці ехокардіографічного дослідження встановлено, що лікування препаратом приводить до достовірного збільшення КСО і КДО (табл. 4).

Не виявлено статистично значущого збільшення розмірів порожнини лівого шлуночка в систолу і діастолу, величини УО (p<0,05). На тлі лікування значущо знизилася ФВ, показник %ΔS мав тенденцію до зниження, але різниця виявилася статистично не достовірною; Vcf і ЗПСО зменшилися.

### Висновки

1. У хворих на стенокардію напруження і супутній ЦД 2 типу молсидомін забезпечує достатній антиангінальний ефект. Про це свідчать змен-

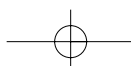
шення кількості нападів стенокардії, прийнятих таблеток нітрогліцерину, збільшення толерантності до фізичного навантаження. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалася поліпшенням скоротливої функції міокарда.

2. Вивчення клінічної ефективності дилтіазему виявило достатню антиангінальну активність у більшості хворих на ІХС і ЦД 2 типу. Препарат знижує загальний периферійний судинний опір. Важливою властивістю дилтіазему є антиаритмічний ефект при суправентрикулярній екстрасистолії.

3. Молсидомін можна призначати хворим на ІХС для зменшення кількості нападів стенокардії. За наявності протипоказань для призначення β-адреноблокаторів доцільно використовувати дилтіазем у стандартній терапевтичній дозі у хворих на стенокардію напруження.

## Література

1. Андрущенко Е.В., Маланчук Т.А., Чмир В.П. Антагонисты кальция в кардиологической практике // Лечебное дело. — 1990. — № 5. — С. 31–34.
2. Ефимов А.С., Скоробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
3. Кукушкин С.К., Шапарин В.М., Манашкина Е.М. и др. Новые лекарственные формы молсидомина — корватон-форте и корватон-ретард — их антиангинальная эффективность у больных стенокардией // Тер. арх. — 1996. — Т. 68, № 1. — С. 29–30.
4. Маколкин В.И., Вахлеев В.Д. Антагонисты кальция в терапии ишемической болезни сердца // Клини. мед. — 1994. — № 1. — С. 4–7.
5. Методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов: Сб. клинических рекомендаций. — К., 2007. — С. 54–87.
6. Моисеев В.С. Снижение частоты сердечных сокращений: новый подход к лечению стенокардии // Клини. фармакол. и тер. — 2006. — Т. 15, № 3. — С. 5–9.
7. Оценка антиангинальной эффективности новых лекарственных форм молсидомина — корватона-форте и корватона-ретарда. Рабочая группа многоцентрового исследования. Программа наблюдения за клиническим применением препарата корватон (молсидомин) // Там же. — 1996. — Т. 5, № 3. — С. 57–59.





8. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. — М.: Литтера, 2005. — 972 с.
9. Шварц Г. Корватон — защита от ишемии и профилактика тромбоза // Клини. фармакол. и тер. — 1993. — № 4. — С. 56–60.
10. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Col. Cardiology. — 2003. — Vol. 41. — P. 159–168.
11. Bassenge E., Holtz J., Kolin A. Wirkung von Molsidomin auf Koronararterienstand und venoses System // Neue Aspekte zur Therapie der ischämischen Herzerkrankung: 3. int. Molsidomin-Symposium. — 1982. — 302 s.
12. Fleckenstein A., Fleckenstein-Grün G., Frey M. et al. Future directions in the use of calcium antagonists // Am. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 59, N 3. — P. 177–287.
13. Hersh B.J., Braunwald E., Bonow R.O. Chronic coronary artery disease // Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. — 8th ed. — 2008.
14. Triggle D.J. Calcium, calcium channels antagonists // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1990. — Vol. 64. — P. 1474–1481.

*А.А. Жерновенков, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Е.Ф. Колпакова, И.Т. Ковальчук, Л.В. Кибенко, В.И. Коваль, Е.В. Жерновенкова, Д.О. Кучеренко, В.В. Бондаренко, Н.И. Галагура, М.И. Цеменко*

### **Фармакотерапия стенокардии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом**

Представлены данные о влиянии антиангинальных препаратов — молсидомина и дилтиазема — на клиническое течение стенокардии и показатели гемодинамики у 60 больных с сопутствующим инсулиннезависимым сахарным диабетом. Антиангинальный эффект достигнут у большинства больных. Кроме уменьшения количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина, у больных отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке. Препараты не оказывали существенного отрицательного влияния на показатели гемодинамики.

*A.O. Zhernovenkov, O.D. Kucherenko, V.V. Brek, E.F. Kolpakova, I.T. Kovalchuk, L.V. Kibenko, V.I. Koval, O.V. Zhernovenkova, D.O. Kucherenko, V.V. Bondarenko, N.I. Galagura, M.I. Tsemenko*

### **Pharmacotherapy of angina pectoris in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus**

The article presents data about the effects of antianginal drugs molsidomin and diltiazem on the clinical course of angina and indexes of haemodynamics for 60 patients with angina pectoris and diabetes mellitus. Antianginal effect was achieved in the most patients. In addition to the decrease of angina attacks and decrease of a number nitroglycerin tablets, the improvement of exercise tolerance was marked in these patients. The drugs did not render essential negative effects on the haemodynamics parameters.

