

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАМИПРИЛА, МОЛСИДОМИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.И. Синицина*, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, 125315 Москва, ул. Часовая, 20 (Центральная клиническая больница №1 ОАО «Российские железные дороги»)

Сравнение эффективности и безопасности применения рамиприла, молсидомина и их комбинации у больных хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца

И.И. Синицина*, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, 125315 Москва, ул. Часовая, 20 (Центральная клиническая больница №1 ОАО «Российские железные дороги»)

Цель. Изучить влияние монотерапии рамиприлом или молсидомином, а также их комбинации на морфофункциональные показатели сердца и клинический статус больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент с ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, осложнившей течение ИБС (постинфарктный кардиосклероз). Пациенты не получали ингибиторы АПФ в ранние сроки после инфаркта миокарда и в течение 6-ти месяцев до включения в исследование. Больные были разделены на группы: пациенты 1-й группы получали рамиприл, 2-й группы – молсидомин и 3-й группы – комбинированную терапию. Оценку клинического состояния, лабораторные показатели, ЭКГ, ЭХОКГ, тест на толерантность к физической нагрузке выполняли до лечения, через 3 месяца и через 1 год.

Результаты. Через год лечения наблюдали улучшение клинического состояния, уменьшение ФК ХСН у 38,5% больных при терапии рамиприлом, у 33,3% - на фоне молсидомина и у 23,1% больных при комбинированной терапии. На фоне комбинированной терапии отмечали увеличение фракции выброса на 17% от исходного уровня, на фоне молсидомина – на 25,2%, на фоне рамиприла – на 12,4%. Также отмечено уменьшение остаточных объемов левого желудочка.

Заключение. Все три вида терапии (рамиприл, молсидомин и их комбинация) больных ХСН II-III ФК и постинфарктным кардиосклерозом клинически и гемодинамически эффективны при длительном применении.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, рамиприл, молсидомин.

РФК 2008;5:28-33

Comparison of efficacy and safety of ramipril, molsidomine and their combination in patients with chronic heart failure, which complicated ischemic heart disease

I.I. Sinitsina*, V.A. Orlov, G.J. Zaharova

Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Chasovaya ul. 20 (Central Clinical Hospital №1, Joint Stock Company "Russian Railways"), Moscow, 125315 Russia

Aim. To study effects of ramipril, molsidomine and their combinations on morphofunctional heart indices and clinical status of patients with chronic heart failure (CHF), which complicated an ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 41 patients with CHF class II-III (NYHA), which complicated IHD (postinfarction cardiosclerosis) were included in the study. Patients did not receive ACE inhibitors. Patients were split in 3 groups: patients of the 1st group received ramipril, patients of the 2nd group - molsidomine and patients of the 3rd group – combination of ramipril and molsidomine. Clinical examination, laboratory tests, electrocardiogram, cardiac ultrasonography, exercise tolerance test was performed before treatment and after 3 months and 1 year of treatment.

Results. Improvement of clinical status and decrease of class NYHA was found in 38,5% of patients in ramipril group; in 33,3% of patients in molsidomine group and in 23,1 % of patients in combined therapy group. Increase of ejection fraction on 17 % from initial level was found in patients receiving combined therapy; on 25,2% - in patients receiving molsidomine; and on 12,4% - in patients receiving ramipril. Decrease of residual volumes of a left ventricle also was detected.

Conclusion. All therapies (ramipril, molsidomine and their combination) in patients with CHF class II-III and postinfarction cardiosclerosis are clinically and hemodynamically effective in long term implementation.

Key words: chronic heart failure, ramipril, molsidomine.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:28-33

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: sinitsina-irina@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – самое распространенное осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний, которое является одной из наиболее частых причин смерти. Ежегодная смертность среди больных с тяжелой ХСН достигает 50% и более, а при начальных проявлениях и бессимптомной дисфункции левого желудочка – менее 10% [1].

Признание роли нейрогуморальных расстройств в генезе хронической сердечной недостаточности привело к широкому внедрению в лечебную практику ингибиторов АПФ. В многочисленных исследованиях

(CONSENSUS, SAVE, SOLVD и др.) показано положительное влияние ингибиторов АПФ (ИАПФ) на продолжительность и качество жизни больных ХСН. Также доказана их способность уменьшать частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией заболевания. Применение ИАПФ позволяет снизить смертность больных в среднем на 23% и уменьшить общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией в среднем на 35% [2-5].

Наиболее частой причиной ХСН в последние годы является ишемическая болезнь сердца (ИБС). ХСН,

осложнившая течение ИБС, особенно при наличии инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, прогностически неблагоприятна. Развитие декомпенсации в данном случае обусловлено постинфарктным ремоделированием левого желудочка. Замедление этого процесса возможно при гемодинамической и нейрогуморальной разгрузке сердца путем раннего назначения ингибиторов АПФ после ИМ (ISIS-4, GISSI-3, SAVE, AIRE). Однако эффективность указанных препаратов при ХСН ишемической этиологии менее выражена, чем при дилатационной кардиомиопатии и ревматических пороках сердца. Это может быть обусловлено важной ролью коронарной недостаточности в формировании дисфункции сердечной мышцы [4-6]. Уменьшение под влиянием ингибиторов АПФ частоты ИМ на 23% и эпизодов нестабильной стенокардии на 20% (SOLVD) хотя и свидетельствует о превентивном действии препаратов при ИБС, но убедительных данных о наличии собственно антиангинального и антиишемического действия при стабильной стенокардии нет. В связи с этим представляется целесообразным изучение возможности комбинированного применения при ХСН ингибиторов АПФ и препаратов, обладающих антиишемическим и антиангинальным действием. Бета-адреноблокаторы (БАБ), кроме антиишемического действия, так же, как и антагонисты ангиотензиновых рецепторов и спиронолактон, усиливают нейрогуморальную разгрузку сердца [4,5, 7-10].

Наличие побочных действий БАБ и невозможность достичь в ряде случаев лечебных доз без нарастания декомпенсации сердечной деятельности ограничивает их применение. Это определяет целесообразность оценки эффективности и безопасности сочетания ингибиторов АПФ с периферическими вазодилататорами, которые часто используются в клинической практике для лечения стенокардии. Оценка выживаемости при монотерапии ХСН нитратами в контролируемых исследованиях практически не производилась в связи с развитием толерантности, значительной вариабельностью эффективных доз и возможной активацией симпатоадреналовой системы. При сочетанном применении нитратов с ингибиторами АПФ (GISSI-3) и гидралазином (V-HeFT I) получены данные о снижении смертности среди больных ХСН. Исследования по сочетанному применению ингибиторов АПФ и молсидомина, наличие специфических механизмов толерантности к которому не установлено, не проводились. В рамках клинического исследования отсутствует возможность оценить действие препаратов на выживаемость больных. Однако проведение анализа влияния длительного применения ИАПФ и периферических вазодилататоров на симптомы и функциональный класс ХСН, толерантность к физической нагрузке, показатели кардиогемодинамики и побочные действия пред-

ставляется актуальным и практически значимым.

Цель исследования – изучить влияние монотерапии рамиприлом или молсидоминном, а также их комбинации на морфофункциональные показатели сердца и клинический статус больных ХСН II-III ФК (NYHA), осложнившей течение ИБС.

Материал и методы

В исследование включались пациенты старше 18 лет, перенесшие Q-инфаркт миокарда свыше 6 месяцев назад, имеющие ХСН II-III ФК (NYHA), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты не получали ИАПФ в ранние сроки после ИМ и в течение 6-ти месяцев до включения в исследование. В ходе исследования 18,4% больных продолжали принимать диуретики в подобранных дозах. Сердечные гликозиды не использовались. Периферические вазодилататоры, которые получали все больные, были отменены за 2 недели до начала исследования.

Критерии исключения:

- нестабильная стенокардия,
- желудочковая тахикардия или внезапная смерть в анамнезе,
- ХСН IV ФК NYHA,
- ХСН другой этиологии,
- синдром слабости синусового узла,
- атриовентрикулярная блокада II-III степени,
- клинически значимое поражение печени и почек,
- калий крови от 3,5 до 5,5 ммоль/л, сопутствующие заболевания и состояния, которые могут служить противопоказанием к лечению.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из 38 больных, включенных в исследование, 13 получали терапию рамиприлом (1 группа), 12 – молсидоминном (2 группа) и 13 – комбинированную терапию (3 группа). Группы не отличались по возрасту, давности и степени выраженности ХСН.

ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате Toshiba SSA-380 фирмы Toshiba (Япония). Гемодинамическая эффективность определялась увеличением фракции выброса, уменьшением объемов (КДО, КСО). Функциональная эффективность оценивалась по изменению толерантности к физической нагрузке. Проба проводилась на велоэргометрическом автоматизированном комплексе "Formula" фирмы BIOMEDICA (Италия) с одновременной регистрацией ЭКГ на 12-канальном электрокардиографе этой же фирмы.

Всем пациентам до исследования, через 3 и 12 месяцев от его начала проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Оно включало клиническую оценку эффективности, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (калий, натрий, мочевиная кислота, АСТ, АЛТ, общий

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (M±SD)

Показатель	1 группа (n=13)	2 группа (n=12)	3 группа (n=13)
Возраст, лет	58,2±1,5	58,5±1,2	59,7±2,2
Анамнестическая длительность ИБС, лет	7,9±1,4	6,3±1,2	10,0±2,2
Давность ХСН, лет	2,7±0,5	2,6±0,3	3,0±0,7
ФК стенокардии:			
I	2	-	-
II	11	10	8
III	-	2	5
ФК ХСН:			
II	12	12	12
III	1	-	1
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (53,8%)	3 (25%)	12 (92,3%)
Ожирение, n (%)	2 (15,4%)	2 (16,7%)	4 (30,8%)
Сахарный диабет, n (%)	2 (15,4%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)

холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, глюкоза), ЭКГ, ЭхоКГ, тест на толерантность к физической нагрузке. Лечебная доза рамиприла составила 5 мг/сут., молсидомина 18 мг/сут., (молсидомин-форте по 6 мг 3 раза в день).

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ MS EXCEL 7.0. Все результаты исследования представлены в виде средней арифметической по выборке и стандартного отклонения, различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам самооценки пациентами основных клинических симптомов (по пятибалльной системе) во всех группах отмечено достоверное уменьшение основных клинических проявлений. Выраженность одыш-

ки снизилась на 34,8% (1 группа), 36,8% (2 группа) и 38,1% (3 группа); трудности при ходьбе по лестнице – на 47,3% (1 группа), 48,8% (2 группа) и 41,5% (3 группа); усталости – на 57,3%, 74% и 66,7%, соответственно. Различия между группами по динамике основных симптомов были недостоверны.

Улучшение клинического состояния приводило через год к уменьшению ФК ХСН у 38,5% больных на фоне рамиприла, у 33,3% - на фоне молсидомина и у 23,1% больных при комбинированной терапии. Различия по частоте динамики ФК ХСН оказались недостоверны. Улучшение клинической симптоматики и ФК ХСН объективно подтверждается повышением толерантности к физической нагрузке (табл. 2, 3, 4).

При комбинированной терапии переносимость нагрузки была несколько ниже $4,5 \pm 5,1$ Вт (6,1%), что, вероятно, обусловлено большим исходным уровнем АД на максимуме нагрузки у пациентов этой группы. Че-

Таблица 2. Толерантность к физической нагрузке на фоне терапии рамиприлом (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Мощность ВЭМ-нагрузки, Ватт (Δ%)	83,1±5,5	95,4±5,6 (14,8%)*	100±6,6 (20,3%)*
Общее время нагрузки, с (Δ%)	439,2±28,9	502,7±38,2 (14,5%)	528±39,4 (20,4%)*
ЧСС при нагрузке, уд/мин (Δ%)	114,9±3,9	118,2±3,2 (2,9%)	120,8±2,7 (5,1%)
Время максимальной депрессии ST, с (Δ%)	506,9±55,2 (n=9)	673,9±66 (32,9%) (n=9)	655,5±58,3 (29,3%) (n=8)
Депрессия ST, мм (Δ%)	1,5±0,2 (n=9)	1,6±0,2 (6,7%) (n=9)	1,4±0,1 (6,7%) (n=8)
Время появления стенокардии, с (Δ%)	435,6±63,9 (n=3)	450,2±87,7 (3,4%) (n=5)	445,1±94,0 (2,4%) (n=4)

*- $p < 0,05$

Таблица 3. Толерантность к физической нагрузке на фоне терапии молсидоминном (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Мощность ВЭМ-нагрузки, Ватт (Δ%)	74,5±7,7	87,3±8,2 (17,2%)	94,5±7,3 (26,8%)*
Общее время нагрузки, с (Δ%)	393,5±44,1	450,3±48 (14,4%)	501,8±44,6 (27,5%)*
ЧСС при нагрузке, уд/мин (Δ%)	102,8±3,4	103,7±3,6 (1,4%)	111,9±5,1 (9,4%)*
Время максимальной депрессии ST, с (Δ%)	306±97,5 (n=3)	393,8±123,8 (28,7%) (n=4)	400,0±167,2 (30,7%) (n=4)
Депрессия ST, мм (Δ%)	1,6±0,1 (n=3)	1,25±0,9 (21,9%)* (n=4)	1,38±0,2 (13,8%) (n=4)
Время появления стенокардии, с (Δ%)	353,3±44 (n=9)	402,6±63,8 (14%) (n=6)	452,2±76,4 (28%) (n=4)

*- $p < 0,05$

Таблица 4. Толерантность к физической нагрузке на фоне комбинированной терапии рамиприлом и молсидоминном (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Мощность ВЭМ-нагрузки, Ватт (Δ%)	75,4±7,9	80±7,8 (6,1%)	93,8±8,8 (24,4%)*
Общее время нагрузки, с (Δ%)	387,5±45,2	427±45,2 (10,2%)	483,0±49,8 (25,1%)*
ЧСС при нагрузке, уд/мин (Δ%)	107,8±4,2	108,2±4,2 (0,4%)	109,5±6,1 (1,6%)
Время максимальной депрессии ST, с (Δ%)	404,5±70,3 (n=8)	462,5±102 (14,3%) (n=6)	459,1±80,6 (13,5%)
Депрессия ST, мм (Δ%)	1,8±0,1 (n=8)	1,3±0,1 (27,8%)* (n=6)	1,3±0,08 (27,8%)* (n=7)
Время появления стенокардии, с (Δ%)	372,8±48,6 (n=9)	359,4±53,5 (3,6%) (n=5)	416,4±59 (11,7%) (n=5)

* - p<0,05

Таблица 5. Показатели кардиогемодинамики на фоне терапии рамиприлом (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
КДО, мл (Δ%)	133,4±12,7	114,5±10,4 (14,2%)*	124,6±11,1 (6,6%)
КСО, мл (Δ%)	76,1±7,8	62,7±6,7 (17,6%)*	64,5±6,1 (15,2%)
ФВ, % (Δ%)	42,9±0,8	46±1,2 (11,9%)*	48,4±1,2 (12,4%)*

* - p<0,05

Таблица 6. Показатели кардиогемодинамики на фоне терапии молсидоминном (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
КДО, мл (Δ%)	143,4±11,5	128,2±8,5 (10,6%)	124,4±8,3 (13,2%)*
КСО, мл (Δ%)	89,2±8,8	71,0±5,9 (20,4%)*	64,0±5,5 (28,2%)*
ФВ, % (Δ%)	39,9±1,5	45,2±1,3 (16,2%)*	48,7±1,2 (25,2%)*

* - p<0,05

Таблица 7. Показатели кардиогемодинамики на фоне комбинированной терапии рамиприлом и молсидоминном (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
КДО, мл (Δ%)	124,8±10,0	118,8±13,3 (4,8%)	119,5±9,7 (4,2%)
КСО, мл (Δ%)	74,9±5,9	68,1±7,2 (8,3%)	64,7±6,3 (13,6%)*
ФВ, % (Δ%)	39,8±1,4	43,6±1,6 (9,5%)*	46,6±1,2 (17,1%)*

* - p<0,05

рез год уровень АД ($209,0 \pm 3,7$ и $114,2 \pm 3,6$ мм рт. ст., соответственно) регистрировался лишь при увеличении мощности нагрузки на 24,4%.

Таким образом, как монотерапия рамиприлом или молсидоминном, так и комбинированная терапия не только улучшают клиническую симптоматику, но и достоверно повышают толерантность к физической нагрузке при отсутствии достоверных различий между видами лечения.

По данным ЭхоКГ, представленным в табл. 5, 6, 7, на фоне терапии во всех 3-х группах через год происходило достоверное увеличение глобальной сократимости миокарда.

Через год во всех трех группах отмечалось увеличение ФВ. При этом прирост ФВ на фоне комбинированной терапии ($\Delta 17\%$) не отличался достоверно от его динамики как на фоне молсидомина ($\Delta 25,2\%$), так и на фоне рамиприла ($\Delta 12,4\%$).

Таким образом, увеличение ФВ было более выраженным при применении молсидомина и достоверно

отличалось от его динамики в 1 группе через год от начала лечения. По достигнутому в ходе лечения уровню ФВ группы больных практически не отличались: 1 группа – $48,4 \pm 1,2\%$; 2 группа – $48,7 \pm 1,2\%$; 3 группа – $46,6 \pm 1,2\%$ (при исходном уровне $39,8 \pm 1,4\%$). Увеличение ФВ у лиц с исходно низкими показателями ($<40\%$), согласно имеющимся литературным данным, является прогностически благоприятным, но требует сопоставления с клиническими и гемодинамическими показателями.

Через год на фоне приема молсидомина отмечалось достоверное уменьшение КДО на 13,2%, КСО – на 28,2%. На фоне приема рамиприла через год степень снижения КДО и КСО недостоверно уменьшилась по сравнению с результатами через 3 месяца. При этом абсолютные значения оставались ниже исходного уровня: КДО уменьшился на $8,8 \pm 10,5$ мл (6,6%), КСО – на $11,6 \pm 5,7$ мл (15,2%). Эти результаты достоверно не отличались от показателей во 2 группе. Полученные данные соответствуют литературным данным об особен-

ностях действия ИАПФ [11-14] и молсидомина [15-17]. Установленный факт повышения ФВ и уменьшения КДО и КСО на фоне монотерапии молсидоминотерапией может косвенно указывать на отсутствие гемодинамической толерантности при длительном применении препарата.

При комплексной оценке влияния препаратов на морфофункциональные показатели сердца и функциональный резерв установлены следующие особенности:

1. При всех трех видах лечения наиболее часто выявлялся гемодинамически и функционально эффективный тип перестройки кардиогемодинамики, о чем может свидетельствовать повышение ФВ и толерантности к физической нагрузке. Этот тип изменений наиболее часто регистрировался на фоне приема молсидомина (83,3%), чем на фоне рамиприла (76,9%) и комбинированной терапии (61,5%). У большинства этих больных перестройка кардиогемодинамики носила адекватный характер с достоверным снижением повышенных КДО и КСО. На фоне терапии молсидоминотерапией это отмечено у 75% больных, на фоне рамиприла – у 53,8%, при комбинированной терапии – у 46,2% больных.

2. Гемодинамически эффективный и неэффективный функционально тип выявлялся только на фоне монотерапии молсидоминотерапией (16,7%) и при комбинированной терапии (30,8%). Несмотря на уменьшение КДО и КСО и достоверное увеличение ФВ, толерантность к физической нагрузке не возрастала или уменьшалась. Необходимо обратить внимание, что указанный тип изменений возникал у лиц с исходно нормальными значениями КДО и КСО. На возможность ухудшения насосной функции сердца у лиц со сниженным уровнем преднагрузки на фоне приема молсидомина указывают и литературные данные [18, 19]. Развивается это вследствие неадекватного уменьшения притока крови к сердцу. На фоне рамиприла, действие которого на венозный приток менее выражено и избирательно в зависимости от нейрогуморальной активности [7], указанного типа изменений не наблюдалось.

3. Гемодинамически и функционально неэффективный тип наблюдался у 15,4% больных при применении рамиприла и 7,7% больных на фоне комбинированной терапии. Отмечалось увеличение КДО и КСО, превышающее норму, без существенной динамики ФВ в покое. Также отсутствовало повышение толерантности к физической нагрузке (15,4%) или наблюдалось ее снижение (7,7%).

При комбинированной терапии в течение года также, как и при приеме молсидомина (38,5%), наблюдалось отсутствие стенокардии при нагрузке. В отличие от молсидомина в первом случае частота выявления депрессии ST при ВЭМ-тесте уменьшилась (7,7%). При этом увеличилось время появления максимальной

депрессии ST (13,5Δ%).

Таким образом, антиангинальный и антиишемический эффект наиболее часто отмечался при монотерапии молсидоминотерапией и на фоне комбинированной терапии.

Наличие антиангинального и антиишемического действия молсидомина, согласно литературным данным, не вызывает сомнений [20, 21] и подтверждается установленными механизмами действия [22-24]. Данные об антиишемическом и антиангинальном действии ИАПФ противоречивы. Целый ряд фармакологических эффектов ИАПФ предполагает возможность их благоприятного влияния при хронической ИБС. Среди них – ослабление симпатических вазоконстрикторных влияний на коронарные артерии, положительное влияние на процессы ремоделирования левого желудочка и сосудов, уменьшение в условиях гемодинамической разгрузки потребности миокарда в кислороде, влияние на синтез простагландинов, метаболизм брадикинина, улучшение эндотелийзависимой релаксации сосудов, уменьшение агрегации тромбоцитов при лечении [25]. Кроме того, практически во всех крупных исследованиях показано профилактическое влияние ИАПФ на частоту развития инфаркта миокарда (SOLVD, SAVE).

По данным отдела профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ (1990-1995 годы), антиишемический и антиангинальный эффекты ИАПФ отмечены только у отдельных больных со стабильной стенокардией. При групповом анализе не выявлено достоверного антиангинального и антиишемического действия у препаратов этой группы по сравнению с нитратами. Это свидетельствует о нецелесообразности применения ИАПФ в качестве антиангинальной монотерапии [26]. Наши данные об эффектах рамиприла соответствуют данным, полученным в двойном перекрестном исследовании по каптоприлу [26], однако малое число наблюдений затрудняет объективную оценку этого факта. Комбинированная терапия рамиприлом и молсидоминотерапией по выраженности антиангинального действия незначительно уступала молсидоминотерапии и была значительно больше, чем при монотерапии рамиприлом.

Переносимость терапии. Побочные эффекты наиболее часто выявлялись при комбинированной терапии (50%), чем при монотерапии молсидоминотерапией (38,5%) и рамиприлом (21,4%). Частота выявления головной боли (23,1%) на фоне молсидомина была несколько меньше, чем на фоне комбинированной терапии (30,8%). В 15,4-16,6% случаев на фоне приема препаратов отмечалось клинически незначимое повышение уровней АСТ и АЛТ. Уровень калия сыворотки крови так же, как и других показателей общего и биохимического анализов, существенно не изменялся.

3 пациента (7,3%) были выведены из исследова-

ния через 2-4 недели в связи с появлением побочных действий. Сильный кашель на фоне приема рамиприла возник у 2-х (7,1%) больных из 28, сильная головная боль – у одного больного (3,7%) из 27 человек, получавших молсидомин.

Частота и профиль побочных действий при терапии рамиприлом и молсидоминотом соответствуют литературным данным [27-30] и не изменяются при комбинации препаратов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии всех трех видов лечения. Прогрессирование ХСН при длительности терапии в течение 1 года не выявлено.

Комбинация рамиприла и молсидомина не имеет объективных преимуществ в плане лечения ХСН. Однако она может применяться при документированных (ВЭМ, суточное мониторирование ЭКГ) признаках коронарной недостаточности, не исчезающих при применении рамиприла.

Заключение

Применение в лечении больных ХСН II-III ФК, осложнившей течение ИБС, рамиприла, молсидомина или их комбинации оказывает положительный эффект на гемодинамику и клинические проявления. Это проявляется увеличением функционального резерва, улучшением систолической функции миокарда и замедлением прогрессирования ХСН. Комбинация рамиприла и молсидомина не имеет объективных преимуществ перед монотерапией. Все три варианта лечения характеризуются благоприятным профилем переносимости. Таким образом, молсидомин, являясь эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом, может быть рекомендован к применению у данной категории больных.

Литература

- Coats A.J., Clark A.L., Piepoli M. et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72(2 Suppl):S36-9.
- Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273(18):1450-6.
- Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1996;(10):57-62.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2001.
- Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2006;8(2):1-35.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт; 1997.
- Мареев В.Ю. Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1997;(12):4-9.
- Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца? (сообщение 2). *Кардиология* 1994;(12):4-11.
- Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца? (сообщение 3). *Кардиология* 1995;(12):4-12.
- Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 1998;(12):4-11.
- Amsterdam E.A. Angiotensin-converting enzyme inhibition for congestive heart failure: achievements and potential. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(1):143-4.
- Boschetti E., Tantucci C., Cocchieri M. et al. Sympathetic activation on effort in patients with chronic heart failure. Long term effects of captopril. *Acta Cardiol* 1988;43(5):569-82.
- Cleland J.G., Dargie H.J., East B.W. et al. Total body and serum electrolyte composition in heart failure: the effects of captopril. *Eur Heart J* 1985;6(8):681-8.
- Doughty R.N., Sharpe N. Current management of congestive heart failure. *Br J Hosp Med* 1996;55(9):539-44.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Сердечная недостаточность* 2000;1(2):40-4.
- Artman M., Graham T.P. Jr. Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. *Am Heart J* 1987;113(4):994-1005.
- Humar F., Maras P., Musitelli G., Camerini F. Hemodynamic effects of molsidomine in chronic congestive heart failure [in Italian]. *G Ital Cardiol* 1986;16(5):427-32.
- Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Влияние периферических вазодилаторов на локальную сократительную функцию миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология* 1988;(10):99-103.
- Верткин А.Л., Тополянский А.В. Молсидомин - новые перспективы. *РМЖ* 2004;12(5):364-7.
- Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца? *Кардиология* 1993;(12):6-14.
- Acar J., Kulas A., Escudier B. Long-term clinical and hemodynamic results of molsidomine treatment in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1985;109(3 Pt 2):685-7.
- Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения. *Кардиология* 1996;(2):4-12.
- Larbig D.T., Milstey H.R., Nasse H., Kahle T. The influence of molsidomine in the hemodynamic of patients with chronic heart failure at rest and during exercise. *Am Heart J* 1985;109(3 Pt 2):688-90.
- Böhme E., Grossmann G., Herz J. et al. Regulation of cyclic GMP formation by soluble guanylate cyclase: stimulation by NO-containing compounds. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res* 1984;17:259-66.
- Сидоренко Б.Д., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. М.: Информатик; 1999.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бином; 2002.
- Синицина И.И., Орлов В.А., Захарова Г.Ю., Гембицкая Т.А. Опыт применения бета-адреноблокатора у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал* 2007;(1):68-71.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Consilium medicum* 2002;4(3):57-8.
- Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005 г.: что нового в вопросах фармакотерапии? *Consilium medicum* 2006;8(5):251-4.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом. *Российский кардиологический журнал* 2005;(4):68-72.