

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НИТРОГЛИЦЕРИНА В КУПИРОВАНИИ АСТМАТИЧЕСКИХ АНГИНОЗНЫХ ПРИСТУПОВ

Терещенко С.Н., Жиров И.В.  
ГОУ ВПО МГМСУ, Москва

За последние несколько десятилетий достигнуты впечатляющие результаты в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Внедрение в арсенал кардиолога новых лекарственных средств позволило значительно уменьшить заболеваемость и смертность от ИБС. Вместе с тем, ситуация еще далека от идеальной. Количество пациентов со стабильной стенокардией остается очень высоким, что требует оптимизации плановой лекарственной терапии у данного контингента.

За счет того, что нитраты обладают способностью препятствовать появлению ишемии миокарда или уменьшать ее выраженность, они с успехом применяются для купирования ангинозных приступов или предотвращения их возникновения. В исследовании КИАП (Кооперативная программа по изучению антиангинальных препаратов) показано, что нитраты по эффективности у больных стабильной стенокардией I и II функционального класса (ФК) по крайней мере не уступают бета-адреноблокаторам и антагонистам кальция. При назначении нитратов больным стабильной стенокардией напряжения улучшается переносимость физической нагрузки, снижается количество приступов стенокардии, значимо повышается качество жизни больных.

Однако эффективность нитратов изучалась преимущественно у пациентов с «классическим» течением стабильной стенокардии, приступы которой проявляются загрудинной болью. Но, как известно, существуют другие клинические варианты, в числе которых особое место отводится астматическому.

Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности различных форм коротко-действующих нитратов для купирования астматического варианта ангинозного приступа у пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса.

### Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса, у которых ангинозные приступы манифестировали в астматическом варианте. Методом случайных чисел пациенты разделялись на две группы: в первой для купирования ангинозной симптоматики использовали форму коротко-действующих нитратов в виде спрея («Нитроминт», Фармацевтический завод Эгис, Венгрия, 0,4 мг в одной дозе), во второй — таблетки нитроглицерина (Фармамед, Россия, 0,5 мг в таблетке).

В исследование отбирались амбулаторные пациенты, являвшиеся на диспансерный визит по программам добровольного медицинского страхования. Учитывая тот факт, что ряд параметров определялся самими пациентами, отбор проводился из числа лиц, способных к пониманию и тщательному соблюдению инструкций врача. Вследствие того, что первые 46 пациентов, вошедших в исследование, являлись мужчинами, для исключения возможных гендерных различий и сохранения однородности выборки по половому признаку исследователями было принято решение о дальнейшем исключении женщин.

Наличие ИБС определялось по характерным жалобам, анамнезу, результатам ЭКГ-теста с физической нагрузкой. В исследование не включались пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, клапанными пороками, бронхиальной астмой, другими клинически значимыми состояниями, известной аллергией или непереносимостью к нитратам, открытоугольной глаукомой.

Критериями астматического варианта приступа стенокардии являлись: резко выраженное затруднение вдоха, возникающее при физическом, эмоциональном напряжении или воздействии неблагоприятных метеоусловий (ветер, холодная температура), отсутствие боли или ощущения нерезкого давления/жжения за грудиной, уменьшение клинической симптоматики на фоне приема нитратов или уменьшения активности пациента.

Инструктаж пациента состоял из объяснения целей исследования, выдачи препарата, обучения определению основных показателей: доз лекарственного средства, необходимого для купирования приступа, времени до полного купирования приступа, количества приступов в неделю, побочных эффектов от приема нитратов. Пациенту выдавалась форма для записей в виде дневника, в котором фиксировалось время начала и окончания приступа, провоцирующие его факторы, количество доз принятого препарата, возникновение побочных эффектов. Срок лечения составил 2 месяца. После окончания лечения результаты доводились до исследователей при повторном посещении или по телефону.

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний назначалась следующая стандартная схема терапии ИБС: ацетилсалициловая кислота (125 мг/сут), метопролола тартрат (начальная доза 25 мг/сут с последующим титрованием на 25 мг/сут до достижения

Таблица 1

## Исходная характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Группа 1 (n=25), %	Группа 2 (n=25), %
Средний возраст, годы	52,6±2,8	53,1±3,0
Мужчины	100	100
Курение, %: в прошлом - в настоящее время	32-68	28-64
ФК стенокардии, % II-III	78-32	74-36
Перенесенный инфаркт миокарда, %	4	8
Сахарный диабет, %	24	20
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8±0,6	30,4±1,1
Артериальная гипертензия, %	96	92
Фибрилляция предсердий, %	4	4
Дислипидемия (ЛПНП > 160 мг/дл), %	78	81
Раннее развитие ИБС у родственников первой линии (< 55 лет), %	24	32
Сопутствующая терапия, %:		
ИАПФ	28	32
бета-блокаторы	32	28
аспирин	20	24

**Обозначения:** ФК – функциональный класс, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

целевых значений 100 мг/сут), симвастатин (20 мг/сут). При наличии артериальной гипертензии и сахарного диабета лечение корректировалось соответствующим образом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. В случае представления данных в виде  $M \pm m$ ,  $M$  соответствует среднему арифметическому,  $m$  – стандартной ошибке среднего. При нормальном распределении выборок по гистограмме частот, критериям Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, по эксцессу и асимметрии достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента, при ненормальном – по ранговому критерию Вилкоксона. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таким образом, достоверные различия между группами по какому-либо из параметров отсутствовали. Обращает на себя внимание распространенность курения, превышающая показатели для общей популяции, а также частота артериальной гипертензии, достигающая почти 100%. У всех пациентов имелось как минимум два фактора риска (ИБС), у 52% – 3 фактора риска, у 16% – 4 фактора риска.

Несмотря на наличие несомненных признаков ИБС, адекватную антиангинальную терапию получали далеко не все пациенты – исходная частота применения бета-адреноблокаторов была незначительной, при этом наиболее часто использовались атенолол и

пропранолол в недопустимо низкой дозировке.

На рис. 1 представлены данные о времени до достижения полного терапевтического эффекта (купирование астматического ангинозного приступа).

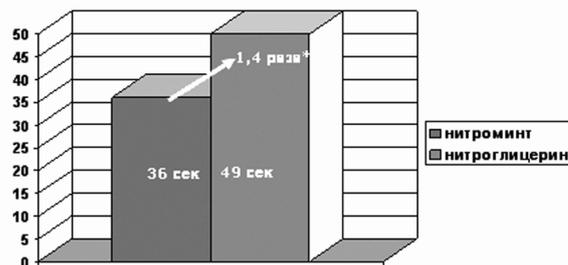
Среднее время до полного купирования ангинозного приступа в группе нитроминта составило  $36,1 \pm 0,8$  с, в группе нитроглицерина –  $49,2 \pm 1,2$  с ( $p < 0,05$ ).

Достоверные различия также были выявлены в отношении количества доз, необходимых для полного терапевтического эффекта (рис. 2).

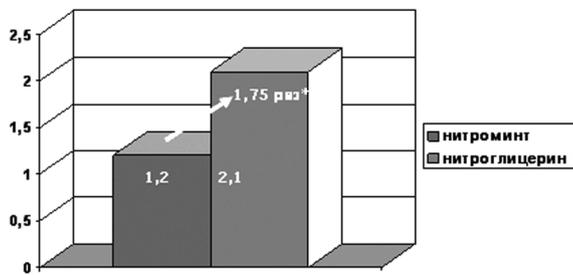
Для полного купирования астматического ангинозного приступа в группе нитроминта потребовалось  $1,2 \pm 0,2$  дозы (нажатия), в группе нитроглицерина –  $2,1 \pm 0,4$  дозы (таблетки) ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, средняя совокупная доза нитроглицерина, необходимая для купирования приступа стенокардии составила в группе спрея  $0,6 \pm 0,16$  мг, а в группе пероральной формы –  $1,05 \pm 0,41$  мг ( $p < 0,01$ ).

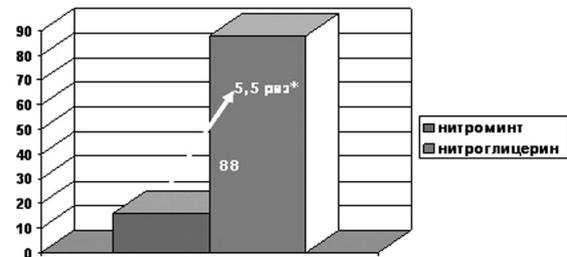
Число пациентов, у которых значимое улучшение (определяемое по мнению пациента) наступило пос-



**Рис. 1.** Время до достижения полного терапевтического эффекта (купирование астматического ангинозного приступа).



**Рис. 2.** Количество доз, необходимое для полного купирования астматического ангинозного приступа.



**Рис. 3.** Частота побочных эффектов.

ле использования одной дозы препарата составило 88% в группе нитроминта и 64% в группе нитроглицерина.

Учитывая порядковый характер переменных «функциональный класс стенокардии», «курение», «артериальная гипертензия», «сахарный диабет» и «количество использованных доз препарата» для более полного изучения различных взаимосвязей проводился линейный регрессионный анализ. При анализе проводилось сравнение средних величин для каждого порядкового значения шкалы. Кривые регрессии подбирали по наибольшей величине достоверности аппроксимации данных на применяемую линию тренда.

Получены данные о наличии высокодостоверной прямой линейной связи между количеством доз препарата в группе нитроглицерина и наличием сахарного диабета (коэффициент аппроксимации 0,7564), артериальной гипертензии (коэффициент аппроксимации 0,6475), фактом курения (коэффициент аппроксимации 0,7745) и обратной линейной связи с фактом исходного использования бета-адреноблокаторов (коэффициент аппроксимации 0,6128).

В группе нитроминта выявлено, что прямая линейная взаимосвязь по всем указанным выше параметрам обладала средней и слабой степенью достоверности, высокодостоверная обратная взаимосвязь (коэффициент аппроксимации 0,8430) выявлена для факта использования бета-адреноблокаторов.

При изучении побочных эффектов получены следующие данные. Обще количество пациентов, у которых на фоне приема нитратов развивались субъективно неприятные ощущения, составило 16% в группе нитроминта и 88% в группе нитроглицерина ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Наиболее часто это были головная боль, тахикардия, головокружение. Выявлена высокодостоверная линейная взаимосвязь между фактом появления побочных эффектов и совокупной дозой, принятой больным (коэффициент аппроксимации 0,7004).

Из дополнительных факторов, указываемых пациентами в группе нитроминта, следует отметить гигие-

ничность и удобство применения препарата. Тогда как в группе нитроглицерина 16% пациентов указали на недостатки связанные с этими параметрами – выпадение таблеток из контейнера, возникновение приступа во время работы, связанной со значимым загрязнением рук (смена колеса у автомобиля, оклейка обоев и т.д.).

Первое применение нитратов в кардиологии было описано W.Murrell в 1879 г. Приблизительно с этого же времени они прочно заняли свое место в арсенале антиангинальных средств, несмотря на появление бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и других лекарственных средств. Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах и снижается преднагрузка на сердце, снижается диастолическое давление, степень механического стресса на стенки желудочков и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Необходимо помнить, что нитраты эффективны только при правильном алгоритме их назначения.

При стенокардии напряжения I-II ФК обычно нет необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким пациентам нитраты короткого действия назначают в качестве «профилактики» перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии (например, физические или психоэмоциональные перегрузки) [2,3].

Следует отметить, что для нашей выборки была характерна неудовлетворительная исходная терапия стабильной ИБС. Это особенно показательно по факту крайне низкого использования бета-блокаторов или применения неадекватных доз этих средств. Вместе с тем, нами получена высокодостоверная обратная взаимосвязь между применением бета-блокаторов и требуемой дозой нитратов.

С чем же связаны достоверные различия в скорости наступления эффекта и дозе между различными формами нитратов? При применении спрея площадь поверхности, с которой происходит всасывание неизмеримо больше, а сам процесс совершается быстрее и интенсивнее. При этом полностью исключается эф-

факт прохождения препарата через печень, что еще больше увеличивает биодоступность лекарственного средства [1-3].

Дополнительные преимущества спрея (гигиеничность, удобство) в ряде случаев являются весьма значимыми, как например, это происходило в нашей работе.

Еще раз подчеркнута важность коррекции артериальной гипертензии, необходимость борьбы с курением и лечения сахарного диабета у пациентов со стабильными формами ИБС.

Основными побочными эффектами нитратов следует считать явления, связанные с реакцией мозговых сосудов. Это головная боль, реже – головокружения, тошнота. У некоторых больных эти симптомы исчезают или значительно уменьшаются по мере привыкания к нитратам через несколько дней после начала

лечения. В редких случаях приходится прибегать к назначению анальгетиков. Уменьшение общей дозы, необходимой для купирования приступа, снижает частоту возникновения побочных явлений и повышает приверженность пациента к лечению [1-3].

#### **Заключение**

Астматический вариант ангинозного приступа у пациентов со стабильной ИБС успешно купируется нитроглицерином, выпускаемым в виде спрея. Использование этой формы имеет неоспоримые преимущества, связанные с её большей клинической эффективностью, а также лучшей переносимостью. Это существенно влияет на приверженность пациента к лечению по сравнению с таблетированным нитроглицерином.

#### **Литература**

1. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца// Сердце 2003, 2, 88-90.
2. Данковцева Е. Н., Затеишиков Д. А., Сидоренко Б. А. и др. Применение нитратов в медицине// Фарматека, 2002, 5, 55-62.
3. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1; 76-83.

*Поступила 13/03-2006*