

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛИКАРДА 40 РЕТАРД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ.

А.Л.Раков, В.Л.Янышин

Кафедра терапии Государственного института усовершенствования врачей Министерства Обороны РФ, Москва

Одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии продолжают оставаться острые коронарные синдромы, в том числе – нестабильная стенокардия (НС). Это обусловлено значительной распространенностью указанной патологии в популяции, высокой частотой инвалидизации и смерти в случае развития инфаркта миокарда.

В настоящее время можно выделить три основных направления лечения НС: устранение последствий разрыва атеросклеротической бляшки; симптоматическая терапия; профилактика разрывов атеросклеротических бляшек [1]. В последние годы мы стали свидетелями появления новых классов лекарственных средств, способных активно вмешиваться в течение НС: блокаторов GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, низкомолекулярных гепаринов, гирудинов. Однако эти препараты не полностью оправдали возлагавшиеся на них надежды и, будучи максимально эффективными в ограниченном числе клинических ситуаций, не смогли существенно образом изменить сложившуюся схему рутинного лечения НС [2]. Таким образом, основными ее компонентами по-прежнему продолжают оставаться аспирин, гепарин, нитраты и β -адреноблокаторы [3].

По-прежнему актуальной остается адекватная симптоматическая терапия НС, позволяющая купировать болевой синдром, устранить или уменьшить ишемию миокарда. Это направление лечения немыслимо без применения препаратов нитроглицерина. Возможно ли повышение эффективности использования нитропрепаратов у больных НС? По видимому, эффективно управлять симптомами заболевания можно только при помощи лекарственных средств, которые сами по себе хорошо контролируются. В случае внутривенных инфузий нитроглицерина добиться управляемости достаточно легко – необходимо тщательно титровать дозу вводимого препарата при помощи инфузионной помпы. Более сложен подбор дозы пероральной лекарственной средства. Если существуют однозначные рекомендации по использованию внутривенного нитроглицерина, то для пероральных нитратов таких рекомендаций нет [4]. Выбор препарата, как правило, осуществляется эмпирически, исходя из собственного опыта врача.

В отечественной практике часто препаратом выбора оказывается изосорбид динитрат (ИСД). Однако достичь высокой степени управляемости при исполь-

зовании ИСД невозможно, что обусловлено особенностями его фармакодинамики. Прием ИСД сопровождается мощным эффектом «первого прохождения», снижающим его биодоступность до 20%. Следует учитывать так же и тот факт, что метаболизм ИСД приводит к образованию трех действующих веществ, различающихся по кинетике и сосудорасширяющим эффектам [5]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость применения высоких доз препарата, что может вести к развитию толерантности.

Новые возможности в достижении управляемости применения пероральных нитратов открываются при использовании препаратов нового поколения – ретардных форм изосорбид-5-моонитрата. Хорошо известным представителем этой группы лекарственных средств является Оликард (Solvay Pharma). Характерная особенность препарата – наличие микрогранулята внутри желатиновых капсул. Каждая из гранул (микросфер) содержит ядро из активного вещества, покрытое дозирующей мембраной. Такая форма препарата позволяет длительно поддерживать эффективную концентрацию в сыворотке крови со снижением ее через 19 часов до минимума и возникновением практически свободного от нитратов интервала, препятствующего развитию толерантности. Этот интервал возникает в часы минимальной физической активности и не влечет возникновение приступов стенокардии [6, 7].

Имеющиеся многочисленные данные о высокой эффективности оликарда в лечении стабильной стенокардии позволяют предположить, что его использование при НС окажется столь же полезным для контроля над ее клинической симптоматикой.

Материал и методы

В отделениях кардиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко нами обследованы 70 мужчин. Средний возраст пациентов составил $68,5 \pm 8,6$ лет.

Диагноз НС установлен 47 (67,1%) пациентам (IIb класса по классификации Е. Braunwald у 13 больных, IIb класса – у 34). Инфаркт миокарда диагностировался у 23 (32,8%) больных. У всех пациентов, переносивших инфаркт миокарда, его течение осложнялось развитием постинфарктной стенокардии. Таким образом, все обследованные нами больные страдали НС в той или иной форме.

При изучении анамнестических данных установлено, что до настоящего обострения коронарной болезни

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=31)
Диагноз:		
НС ст., в том числе:	27 (69,2%)	20 (64,5%)
IIВ класса	5 (12,8%)	8 (25,8%)
IIIВ класса	22 (56,4%)	12 (38,7%)
Постинфарктная стенокардия	12 (30,8%)	11 (35,5%)
Сопутствующие заболевания:		
Стенокардия напряжения, в том числе	33 (84,6%)	28 (90,3%)
I ФК	7 (17,9%)	8 (25,8%)
II ФК	17 (43,6%)	12 (38,7%)
III ФК	9 (23,1%)	8 (25,8%)
Постинфарктный кардиосклероз	16 (41%)	17 (54,8%)
Недостаточность кровообращения, в том числе	29 (74,4%)	22 (71,0%)
I ст.	18 (46,2%)	14 (45,1%)
II ст.	11 (38,2%)	8 (25,8%)
Артериальная гипертензия	30 (76,9%)	26 (73,9%)

61 (87%) больной страдал стенокардией напряжения I – III ФК, 33 (47,1%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 51 (72,9%) – имели недостаточность кровообращения I – II ст. Более двух третей обследованных больных страдали артериальной гипертензией.

Для решения задач исследования пациенты были разделены на две группы: основную (n=39) и контрольную (n=31). Группы не различались по клиническим показателям (табл. 1).

При поступлении в отделение 35 (89,7%) больным основной группы и 25 (80,6%) – контрольной было начато внутривенное введение нитроглицерина (перлинганит), продолжительность которого составляла от 1 до 6 суток (в это число входили все больные НС IIВ класса и инфарктом миокарда). После отмены инфузий нитроглицерина, больным основной группы назначался оликард 40 ретард по 1 капс. утром, контрольной – ИСД (нитросорбид) по 60 – 80 мг в день в 3 – 4 приема. У остальных пациентов применение оликарда и ИСД было начато непосредственно после поступления в стационар. С учетом индивидуальных показаний назначались препараты других фармакологических групп (все

больные получали гепарин и аспирин, 68% – β -адреноблокаторы, 51% – ингибиторы АПФ, 30% – мочегонные).

Клиническое течение заболевания на фоне приема оликарда или ИСД изучалось путем оценки частоты, длительности и тяжести ангинозных приступов. С целью объективизации данных о приступах стенокардии использовалась шкала, в соответствии с которой выделялись следующие градации ангинозных приступов:

0 баллов – боли отсутствуют;

1 балл – боли продолжительностью менее 20 мин без динамики ЭКГ;

2 балла – боли продолжительностью менее 20 мин с динамикой ЭКГ;

3 балла – боли продолжительностью 20 или более мин. без динамики ЭКГ;

4 балла – боли продолжительностью 20 или более мин. с динамикой ЭКГ, а также сопровождающиеся симптоматикой острой сердечной недостаточности.

При выписке больных из стационара проводился опрос с целью определения количества пациентов, чувствовавших себя комфортно на фоне проводимого лечения, испытывающих временные эпизоды дискомфорта и считавших лечение недостаточным.

Результаты и обсуждение

В процессе наблюдения за больными основной и контрольной групп установлено, что в первую неделю лечения полностью отсутствовали ангинозные приступы у 69,2% больных лечившихся оликардом и у 45,2% – ИСД. У 23,1% и 48,4%, соответственно, тяжесть их соответствовала 1 – 3 баллам (табл. 2). У трех пациентов основной группы и у 2-х – контрольной рецидивировали тяжелые приступы стенокардии, послужившие основанием для их перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации и возобновления инфузионной терапии перлинганитом (указанные больные в дальнейшем исследовании не участвовали). На второй неделе, на фоне расширения режима физической нагрузки, количество пациентов основной группы, не испытывавших приступов стенокардии, уменьшилось до 55,6%, контрольной – до 31,0%. У остальных пациентов их тяжесть соответствовала 1 – 3 баллам. В этот период у двух больных основной группы удалось уменьшить тяжесть ангинозных приступов на один балл путем кратковременного (на 1 – 2 дня) увеличения дозы оликарда. При этом назначалась одна капсула препарата утром и одна

Таблица 2

Характеристика приступов стенокардии у обследованных больных

	1 неделя		2 неделя		3 неделя		4 неделя	
	Основная группа (n=39)	Контр. группа (n=31)	Основная группа (n=36)	Контр. группа (n=29)	Основная группа (n=36)	Контр. группа (n=29)	Основная группа (n=36)	Контр. группа (n=29)
0 баллов	27 (69,2%)*	14 (45,2%)*	20 (55,6%)*	9 (31,0%)*	14 (38,9%)	10 (34,5%)	14 (38,9%)	11 (38%)
1 балл	5 (12,8%)	6 (19,4%)	12 (33,3%)	13 (44,8%)	12 (33,3%)	10 (34,5%)	12 (33,3%)	9 (31,0%)
2 балла	4 (10,3%)	8 (25,8%)	4 (11,1%)	6 (20,7%)	10 (27,8%)	9 (31,0%)	10 (27,8%)	9 (31,0%)
3 балла	0	1 (3,2%)	0	1 (3,5%)	0	0	0	0
4 балла	3 (7,7%)	2 (6,4%)	0	0	0	0	0	0

Примечание: * - $p < 0,05$

Таблица 3

Оценка больными проводимого лечения

Оценка лечения	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=29)
Позволяет чувствовать себя комфортно	27 (75%)	16 (55,2%)
Остаются эпизоды дискомфорта	5 (13,9%)	9 (31,0%)
Лечение недостаточно	4 (11,1%)	4 (13,8%)

в обед. Еще у двух больных лучшего эффекта удалось достичь переносом приема оликарда с утренних часов на обеденные. Различия в эффективности приема оликарда и ИСД в отношении предупреждения и уменьшения тяжести ангинозных приступов в первую и вторую неделю наблюдения были статистически достоверны.

Различия в тяжести и частоте ангинозных приступов между группами нашли отражение и в различии в среднем недельном количестве принимаемого нитроглицерина. Больные основной группы принимали в среднем 15 таблеток нитроглицерина в первую неделю, 20 – во вторую, 13 – в третью и 14 – в четвертую. Пациенты контрольной группы – 24 в первую, 29 – во вторую, 20 – в третью и 17 – в четвертую. Различия в количестве принимаемого нитроглицерина были статистически

достоверны на 1, 2 и 3 неделе ($p < 0,05$). Следует отметить, что основанием для приема нитроглицерина в некоторых случаях служили не только ангинозные приступы, но и чувство дискомфорта, не расцениваемое как боль.

При предвыписном опросе большинство пациентов обеих групп оценили лечение, как позволяющее чувствовать себя комфортно в условиях соблюдения рекомендованного режима физических нагрузок. При этом таких пациентов было больше в основной группе (табл. 3).

За время исследования побочных эффектов Оликарда не отмечено, при приеме ИСД 4 больных отмечали небольшой интенсивности головные боли, быстро купированные приемом ненаркотических анальгетиков.

Таким образом, в первые недели лечения применение Оликарда позволяло более эффективно, чем назначение ИСД, контролировать симптоматику стенокардии, что нашло отражение в уменьшении частоты и тяжести ангинозных приступов, в снижении потребности в нитроглицерине, лучшей субъективной оценке проводимого лечения. Указанные различия, по нашему мнению, объясняются свойствами Оликарда, позволяющего быстро создавать и длительно поддерживать эффективную концентрацию действующего вещества в плазме крови. Отсутствие различий между группами в более поздние сроки объяснялось наращиванием дозы ИСД и β -адреноблокаторов, большим ограничением физических нагрузок у больных контрольной группы, переносивших ангинозные приступы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. II. Современное состояние проблемы лечения. Кардиология 1997; 37:8 – 23.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST. Антитромботическое лечение. Кардиология 2000; 40:12 – 25.
3. Chai A.U., Crawford M.H. «Traditional» medical therapy for unstable angina. How important? How to use? Cardiol. Clin. 1999; 17:359 – 72.
4. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am. Coll. Cardiol. 2000; 36:970 – 1062.
5. Chasseaud L.F. Isosorbide dinitrate plasma concentrations and bioavailability in human subjects after administration of standard oral and sublingual formulations. J Pharm. Sci. 1984; 73: 699 – 701.
6. Major R.M., Taylor B.S., Chasseaud L.F., Darragh A. Isosorbide-5-mononitrate kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 35:653 659.
7. Марцевич С.Ю., Метелица В.И., Сластникова И.Д. и др. Новый антиангинальный препарат – изосорбид-5-мононитрат. Кардиология 1990; 10:44 – 46.

Поступила 24.01.2001