

УДК 616.127-005.4-085.225.1

АЛТИАЗЕМ РР И КУРАНТИЛ N В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.И. Дедуль, В.Н. СНИТКО

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Изучена эффективность современных форм дилтиазема и дипиридамола в комплексной терапии больных ИБС

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, дилтиазем, дипирида-мол, вазоспастический вариант стенокардии, толерантность к органическим нитратам.

The effectiveness of improved forms of diltiazem and dipiridamon in complex therapy of ischemic heart disease patients has been studied.

Key words: ischemic heart disease, stable tension angina pectoris, diltiazem, dipiridamol, vasospastic angina pectoris, tolerance to organic nitrates.

Цель лечения стабильной стенокардии напряжения – улучшить прогноз (профилактика инфаркта миокарда и внезапной смерти) и уменьшить выраженность симптомов заболевания. Для достижения этой цели применяют как немедикаментозные, так и медикаментозные методы коррекции. Немедикаментозное лечение подразумевает воздействие на факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС). Для устранения симптомов стабильной стенокардии напряжения используют три основные группы препаратов: нитраты, β -адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов, дополнительно назначают антиагреганты [5, 6].

До настоящего времени нитраты широко используются в клинической практике, однако главный недостаток длительной терапии нитратами – развитие толерантности к их действию. По современным представлениям [4], под толерантностью к нитратам понимают явления ослабления, вплоть до полного исчезновения, гемодинамических, антиишемических и антиангинальных эффектов этих препаратов, что способствует обострению ИБС, развитию инфаркта миокарда и различных нарушений сердечного ритма.

Выраженный антиангинальный эффект оказывают β -адреноблокаторы за счет снижения потребности миокарда в кислороде, путем уменьшения частоты сердечных сокращений, уменьшения ударного объема крови и АД. Однако к применению адреноблокаторов существует большое количество противопоказаний. К ним относятся: сердечная недостаточность, нарушение атриовентрикулярной проводимости, бронхиальная астма. С осторожностью следует подходить к назначению β -адреноблокаторов больным с обострением язвенной болезни, больным сахарным диабетом, беременным женщинам и т.д.

Антагонисты кальция широко применяются при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и у больных ИБС, страдающих стенокардией напряжения. Они являются мощными специфическими артериолярными вазодилататорами благодаря способности уменьшать трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток. Кроме того, антагонисты кальция вызывают расширение коронарных артерий и являются препаратами выбора при спазме коронарных артерий [2,3]. Данные препараты оказывают благоприятное влияние на ряд факторов, связанных с развитием атеросклероза. Они не изменяют липидного профиля плазмы крови, уменьшают агрегацию тромбоцитов благодаря снижению продукции тромбоксана и увеличению секреции простаглицина, уменьшают вязкость крови и тормозят факторы роста, связанные с тромбоцитами. В последние годы стали применяться пролонгированные формы антагонистов кальция. Ретардные формы антагонистов кальция в индивидуально подобранных дозах обеспечивают после однократного приема антиишемический и антиангинальный эффект через 4 часа, который сохраняется в течение 8-12 часов, что существенно повышает диапазон физических возможностей больного с болевым синдромом (принимая 1-2 раза в сутки, что оптимально для больного ИБС) [2, 3, 7]. Алтиазем РР (препарат фирмы «BERLIN CHEMIE») является ретардированной формой дилтиазема, селективным блокатором медленных кальциевых каналов из группы бензотиазепинов.

Профилактика сосудистых осложнений атеросклероза состоит в пожизненном применении и дезагрегантных препаратов. В странах СНГ, в том числе и Республике Беларусь, наиболее часто для этой цели используются ацетилсалициловая кислота (АСК), курантил и тиклид (тиклопидин).

Известно, что в основе действия препаратов АСК лежит подавление активности тромбоцитов, которое достигается путем блокирования активности специального фермента – циклооксигеназы – 1, регулирующего функцию не только самого тромбоцита, но и нормальную функцию ряда других органов: секрецию защитной слизи желудка, кровообращение в почках и функцию сосудистого эндотелия. Этим и объясняется появление при лечении АСК ряда серьезных осложнений, таких как язвы и эрозии желудка и 12-перстной кишки, внутренние кровотечения, осложнения со стороны крови. При этом следует помнить и о том, что язвообразование на фоне приема АСК часто носит малосимптомный и бессимптомный характер, особенно у лиц старшего возраста, при сахарном диабете, алкоголизме, системных заболеваниях соединительной ткани. Такие особенности препарата требуют особенно тщательного и регулярного врачебного наблюдения за состоянием пациентов, имеющих так называемые факторы риска язвообразования и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Это старший и пожилой возраст, курение, периодическое употребление алкоголя, заболевания желудочно-кишечного тракта или внутренние кровотечения в прошлом, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных или глюкокортикоидных препаратов, сердечная недостаточность. Не следует забывать и о том, что препараты АСК противопоказаны при сопутствующей бронхиальной астме, в первом триместре беременности, при нарушении функции печени, почек.

В этом смысле альтернативным и при этом наиболее безопасным антиагрегантом, способствующим профилактике тромбоза, для больных ИБС является широко известный уже почти 30 лет в нашей стране и за рубежом курантил и его новая форма курантил N (микронизированный).

Цель исследования – изучить эффективность сочетанного использования алтиазема РР и курантила N в комплексной терапии больных ИБС.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 32 больных со стабильной стенокардией напряжения функционального класса (ФК) II – III (20 мужчин и 12 женщин) в возрасте 45-65 лет, средний возраст $56,4 \pm 4,8$ года. Из них со стабильной стенокардией напряжения II – 12, ФК III – 20 больных. Длительность заболевания колебалась от 3 до 15 лет. Диагноз ИБС устанавливался на основании клинического обследования больных (жалоб, анамнеза заболевания, объективных данных) и данных дополнительных инструментальных методов исследования, включая ЭКГ, проведение велоэргометрической пробы (ВЭМ) и холтеровского мониторирова-

ния ЭКГ.

У 18 больных ИБС выявлена толерантность к нитратам, у 8 - противопоказания к назначению β -адреноблокаторов (сопутствующий обструктивный бронхит, гиперлипидемия и др.). Кроме того, у 6 пациентов преобладал вазоспастический вариант стенокардии, и у 10, по данным ВЭМ и холтеровского мониторирования ЭКГ, регистрировали эпизоды бессимптомной ишемии миокарда. В связи с длительным приемом аспирина у 15 больных выявлены симптомы ятрогенной гастропатии.

Все больные находились в стационаре, получали стол №10 по Певзнеру и фоновое лечение в виде папаверина. Кроме того, назначался алтиазем РР (дилтиазем) по 180 мг 2 раза в день и курантил N (дипиридамол) по 25 мг 3 раза в день. Комплекс исследований проводили в динамике: на 2-ой день поступления в стационар и через 2 недели приема препаратов.

Результаты и их обсуждение

На фоне проведенного лечения алтиаземом РР и курантилом N у пациентов отмечалось достоверное уменьшение количества приступов стенокардии. К концу стационарного лечения полное исчезновение приступов стенокардии отмечено у всех больных стенокардией ФК II и у 14 больных с ФК III. У 6 больных стенокардией ФК III приступы стенокардии сохранялись, однако их интенсивность и продолжительность были незначительными, в связи с чем количество принимаемых таблеток нитроглицерина в течение суток уменьшилось к концу стационарного лечения с $3,8 \pm 0,7$ до $1,4 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). У всех больных исчезли приступы стенокардии типа Принцметалла. Положительный эффект комплексной терапии подтвердился и результатом ВЭМ. До начала лечения пороговая мощность нагрузки составляла $114,0 \pm 11,2$ Вт. На фоне приема алтиазема РР и курантила N пороговая мощность увеличилась до $188 \pm 12,1$ Вт ($p < 0,01$). Выполнение работы увеличилось с 2824 ± 410 кг. м/мин до 5492 ± 674 ($p < 0,01$), что на 93% выше исходного показателя. В процессе лечения вышеуказанными препаратами выявлено и увеличение прироста потребления кислорода на высоте нагрузки на 58% (с $5,9 \pm 0,25$ МЕТ до $9,3 \pm 0,3$ МЕТ ($p < 0,05$)).

Бессимптомная ишемия миокарда является довольно опасным проявлением ИБС. Она может возникать даже при низкой частоте сердечных сокращений и незначительной физической нагрузке с максимальной выраженностью в ночное время и ранние утренние часы [8].

Среднее количество зарегистрированных эпизодов ишемии миокарда, в том числе и бессимптомных, составило до лечения алтиаземом РР и

курантилом $N 5,6 \pm 0,8$, а на фоне лечения уменьшилось и составило $1,5 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). Эпизоды бессимптомной ишемии миокарда полностью исчезли у больных стенокардией ФК II и на 60% уменьшились у больных стенокардией ФК III.

В этом отношении ретардная форма дилтиазема (алтиазем РР) является важным фактором круглосуточной защиты миокарда от возникновения ишемии, что, возможно, обеспечит предотвращение ряда случаев коронарных событий.

Несомненно, оптимизация антиишемического, антиангинального эффектов пролонгированных форм антагонистов кальция достигается сочетанным их приемом с дилтиазолом. Установлено [4], что курантил N - оптимизированная форма дилтиазида, является конкурентным ингибитором фосфодиэстеразы, усиливает энергетический резерв гладкой мускулатуры сосудов и миокарда, усиливает синтез эндогенного NO, обладает антиперекисным действием. Курантил повышает содержание аденозина и цАМФ в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, предотвращает инактивацию этих веществ. В свою очередь аденозин оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая ее расслабление. Препарат вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению сопротивления венечных и мозговых артерий на уровне мелких артерий и артериол, раскрытию нефункционирующих коллатералей, увеличению объемной скорости коронарного и церебрального кровотока, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, снижению конечного диастолического давления в левом желудочке и постнагрузки на сердце.

Кроме того выявлено [1], что курантил не только оказывает антиагрегантное и коронародилатирующее действие, но и является интерференогеном и влияет на фагоцитарную активность и пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток. Полученные данные позволили применять этот препарат для массовой профилактики гриппа. Этот факт заслуживает внимания, так как обострение ИБС после перенесенных аденовирусных заболеваний встречается довольно часто.

Необходимо отметить, что назначаемые препараты переносились пациентами хорошо, побочные эффекты не отмечались, в том числе и у больных с обструктивным бронхитом. Наоборот, симптомы язвенной гастропатии, которые отмечались у больных в момент поступления в стационар, после лечения алтиаземом РР и курантилом N исчезли. Не зарегистрировано и ухудшения показателей углеводного и липидного обменов. Действие вышеуказанных препаратов характеризу-

лось равномерным и длительным эффектом, при этом не отмечилось значительных колебаний АД и частоты сердечных сокращений. К концу стационарного лечения полностью восстановилась чувствительность к нитратам.

Выводы

1. Алтиазем РР и курантил N являются эффективными антиангинальными препаратами.

2. Алтиазем РР в суточной дозе 360 мг и курантил N в суточной дозе 75 мг являются препаратами выбора в лечении стабильной стенокардии в следующих случаях:

- при вазоспастическом варианте стенокардии,
- наличии противопоказаний к назначению в-адrenoблокаторов,
- бессимптомной ишемии миокарда,
- развившейся толерантности к нитратам,
- гастропатиях.

Литература

1. Кожухарова М.С., Слепушкин А.Н., Радева Х.Т. Оценка эффективности дилтиазида как средства профилактики острых респираторных вирусных заболеваний // Вопросы вирусологии. - 1987. - №3. - С.294 - 297.
2. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Пасхина О.Е. Новые лекарственные формы антагонистов кальция пролонгированного действия // Фармация. - 1995. - №4. - С.19 - 28.
3. Мазур Н.А., Сагиров А.М., Сумароков А.В. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности антагонистов кальция // Антагонисты кальция сегодня: Сб.матер. конф. - М.: Медицина, 1985. - С.26 - 27.
4. Манак Н.А., Карпова И.С., Кароза А.Е., Худолей С.И., Гемодинамические аспекты толерантности к органическим нитратам // Мед. новости. - 2001. - №3. - С.58 - 61.
5. Метелица В.И. Антиангинальные лекарственные средства // Кардиология. - 1994. - т.34, №1. - С.64 - 78.
6. Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарев Е.В. и др. Профилактическая фармакология в кардиологии: современное состояние // Кардиология. - 1996. - т.36, №2. - С.4 - 17.
7. Сумароков А.В. Антагонисты кальция в клинической практике // Клиническая фармакология и терапия. - 1992. - №1. - С.14 - 18.
8. Theroux P., Bard M., Juneau M., et al. Effect of diltiazem on symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life during exercise // Circulation, 1991. - №84. - P.15 - 22.

Resume

ALTAZEM PP AND CURANTIL N IN COMPLEX THERAPY OF ISCHEMIC HEART DISEASE

W.I.Dedul, V.N.Snitko

Grodno State Medical University

The combined use of altiazem and curantil in the daily dosage of 360 mg and 50 mg accordingly contributes to the optimization of anti-pectoral and anti-ischemic effects in patients with ischemic heart disease. These preparations have the maximum effect in the developed tolerance to organic nitrates in vasospastic angina pectoris in the absence of contraindications to beta-blockers and in asymptomatic ischemia and gastropathy.