

О.Н. Гирина

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Клинические и гемодинамические эффекты препарата ДИКОР ЛОНГ (изосорбида динитрат) у пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса



Гирина Ольга Николаевна, профессор кафедры общей практики – семейной медицины

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих странах и одним из наиболее значимых в практическом и социальном плане заболеваний

(Карпов Ю.А., 2011). Стенокардия, одно из основных проявлений ИБС, представляет собой клинический синдром, характеризующийся чувством дискомфорта или болью за грудиной, появляющейся внезапно при физической нагрузке или эмоциональном стрессе, после приема пищи. Боль возникает при одном и том же уровне нагрузки и проходит в течение 1–5 мин после ее прекращения (Кириченко А.А., 2014).

Стенокардия обусловлена преходящей ишемией миокарда, в основе которой — несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. В большинстве случаев причиной стенокардии является атеросклеротическое поражение коронарных артерий, однако приступы загрудинной боли могут возникать при аортальных пороках, гипертрофической кардиомиопатии, тяжелой артериальной гипертензии и ряде других заболеваний и состояний. В последнее время ввиду значительного увеличения количества больных с выполненными инвазивными вмешательствами врачи все чаще сталкиваются с возобновлением приступов стенокардии после коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования. По разным оценкам, в течение 1-го года после вмешательства 25–60% пациентов нуждаются в проведении антиангинального лечения (Карпов Ю.А., 2011).

В соответствии с методическими рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) по лечению стабильной ИБС выделяют две основных цели фармакологического лечения пациентов с данной патологией: уменьшение выраженности симптомов стенокардии и предотвращение сердечно-сосудистых осложнений (Task Force Members et al., 2013). Первое достигается посредством приема быстродействующих препаратов нитроглицерина, обеспечивающих немедленное облегчение симптомов стенокардии сразу после начала приступа или до их появления (немедленное лечение или профилактика стенокардии). Антиишемические препараты, а также изменение образа жизни, регулярные физические тренировки, обучение пациента, реваскуляризация играют роль в минимизации или ликвидации симптомов в течение длительного времени (долгосрочная профилактика). Усилия по предотвращению развития инфаркта миокарда и смерти от ИБС в первую очередь направлены на снижение частоты случаев острого тромбообразования и возникновения желудочковой дисфункции. Это достигается за счет фармакологических воздействий или изменения образа жизни и включает: снижение прогрессирования атеросклеротической бляшки; стабилизацию бляшки путем уменьшения воспаления; предотвращение тромбоза, способствующего разрыву или эрозии бляшки. У пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий, снабжающих большую площадь миокарда и имеющих высокий риск осложнений, сочетание фармакологической и реваскуляризирующей стратегий предлагает дополнительные возможности для улучшения прогноза за счет повышения перфузии миокарда или предоставления альтернативных путей перфузии (Лупанов В.П., 2014).

Органические нитраты, реализующие свое действие благодаря активному компоненту — оксиду азота, занимают основное место среди препаратов,

применяемых у пациентов с ИБС. Интерес к их применению у пациентов с ИБС не снижается, что подтверждено большим количеством публикаций, посвященных этой теме (Марцевич С.Ю., 2002; Лупанов В.П., 2006).

Благодаря снижению потребности миокарда в кислороде и увеличению притока крови к ишемизированной области органические нитраты (глицерола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и его природный активный метаболит изосорбида-5-мононитрат) сохраняют свои позиции среди основных антиангинальных лекарственных средств. Основным эффекторным субстратом нитратов является оксид азота, что обуславливает их способность частично восполнять его недостаток у пациентов с ИБС (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2005).

При применении в низких дозах нитропрепараты вызывают расширение преимущественно сосудов венозного русла, что приводит к депонированию крови в венах и снижению преднагрузки на сердце, давления в камерах сердца (в частности конечно-диастолического давления в полости левого желудочка), систолического напряжения его стенок. Вследствие этого потребность миокарда в кислороде снижается, а его перфузия улучшается, особенно в субэндокардиальных отделах. При применении в высоких дозах нитропрепараты влияют преимущественно на крупные артерии, включая коронарные сосуды сердца. Селективная дилатация именно крупных коронарных сосудов является важнейшим фактором оптимизации миокардиального кровотока в ишемизиро-



ванных зонах (Fox K. et al., 2006; Коваленко В.Н. (ред.), 2008; Лутай М.І. та співавтор., 2010).

Высокая антиангинальная эффективность позволяет применять органические нитраты практически при всех формах ИБС, в том числе стабильной стенокардии напряжения. При этом значительно уменьшается количество приступов стенокардии, повышается толерантность к физической нагрузке (ТФН).

Показаниями к применению нитратов являются купирование приступов стенокардии, длительное лечение ИБС, профилактика приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, терапия тяжелой хронической сердечной недостаточности (в комбинации с сердечными гликозидами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и/или диуретиками) (Лупанов В.П., 2006).

Объект и методы исследования

Нами проведено открытое клиническое исследование сравнительной оценки эффективности применения двух препаратов изосорбида динитрата — ДИКОР ЛОНГ («Микрохим», Украина) в таблетках по 60 мг и Кардикет® ретард («Schwarz Pharma AG», Германия) в таблетках по 60 мг у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества (Canadian Cardiovascular Society — CCS).

Участниками исследования стали 100 пациентов обоего пола в возрасте 30–65 лет, соответствовавшие следующим критериям включения:

- верифицированный диагноз ИБС;
- стабильная стенокардия напряжения II–III ФК (наличие не менее 2 типичных приступов в сутки);
- возникновение на электрокардиограмме (ЭКГ) на фоне пороговой нагрузки горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST не менее 1 мм в одном или нескольких стандартных отведениях;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Участников исследования распределили на две сопоставимые по возрасту и полу группы (табл. 1). Больные основной группы (n=50) принимали препарат ДИКОР ЛОНГ в дозе 60 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, пациенты контрольной группы (n=50) — референтный препарат Кардикет® ретард по той же схеме.

Таблица 1 Распределение участников исследования по полу и возрасту

Показатели	Группа	
	основная (n=50)	контрольная (n=50)
Возраст, лет	55,8±4,44	55,52±4,66
Пол (мужчины/женщины)	29/21	31/19

Из сопутствующих лекарственных средств пациенты получали ацетилсалициловую кислоту, статины и нитроглицерин для купирования приступов стенокардии. Прием блокаторов β-адренорецепторов и антагонистов кальция допускали лишь при условии их применения в постоянных дозах не менее 3 мес до начала исследования.

Критериями исключения из исследования были: выраженная артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия (до 3 мес от начала заболевания), эндоваскулярная/хирургическая реваскуляризация миокарда (до 6 мес от момента проведения процедуры), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, стеноз аортального/митрального клапана, застойная сердечная недостаточность.

Исследование включало следующие этапы: набор пациентов, распределение в группы лечения, лечение (14 дней) с регистрацией субъективных данных, результатов объективных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования по приведенной в табл. 2 схеме, систематизация и анализ полученных результатов.

На протяжении 7 дней до приема исследуемых препаратов и в течение 14 дней исследования участники отмечали суточное количество приступов стенокардии напряжения (при наличии — количество приступов стенокардии покоя),

а также суточное количество таблеток нитроглицерина, необходимых для купирования приступов. Дополнительно пациенты регистрировали среднее расстояние (в метрах), которое они могли пройти в среднем темпе до появления приступа стенокардии. Данные вносили в Дневник пациента.

Все полученные данные заносили в историю болезни (амбулаторную карту) и индивидуальную регистрационную форму больного.

Эффективность и переносимость сравниваемых препаратов оценивали при помощи:

- регистрации субъективных жалоб (количество приступов стенокардии в сутки, суточная потребность в приеме нитроглицерина (количество таблеток в сутки));
- данных клинического обследования (измерение ЧСС, АД, температуры тела, аускультация сердца);
- данных инструментальных методов исследования (ЭКГ в покое, ВЭМ);
- данных лабораторных методов исследования:
 - общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов);
 - общий анализ мочи (цвет, прозрачность, pH, удельный вес, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, цилиндры);

Таблица 2 Схема исследования пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК

Вид исследования	До начала исследования	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
	(–7–0 сутки)	лечения	лечения	лечения
Визит, №	1/1а	2	3	4
Сбор анамнеза и предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения	+	–	–	–
Получение письменного информированного согласия	+	–	–	–
Назначение лечения	+	–	–	–
Регистрация субъективных жалоб пациента (дневник): количество приступов стенокардии в сутки; суточная потребность в приеме нитроглицерина (количество таблеток в сутки)	+	+	+	+
Регистрация данных объективного обследования: измерение ЧСС, АД, объективный осмотр, ЭКГ	+	+	+	+
ВЭМ	+/+	+	+	+
Лабораторное обследование:				
общий анализ крови	+	–	–	+
общий анализ мочи	+	–	–	+
биохимический анализ крови	+	–	–	–
Регистрация возможных побочных эффектов	–	+	+	+
Оценка эффективности лечения	–	–	–	+
Оценка переносимости лечения	–	–	–	+

Здесь и далее: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ВЭМ – велоэргометрия.

Таблица 3 Шкала оценки общей эффективности

Эффективность	Описание категории
Высокая	Повышение ТФН – по мощности нагрузки не менее чем на 25 Вт и по продолжительности ВЭМ до появления на ЭКГ признаков ишемии не менее чем на 2 мин. Позитивная динамика показателей, учитывающая дополнительные критерии эффективности: • уменьшение суточного количества приступов стенокардии на 50%; • уменьшение суточного количества таблеток нитроглицерина, необходимых для купирования приступов стенокардии, на 50%
Умеренная	Повышение ТФН – по мощности нагрузки менее чем на 25 Вт и/или по продолжительности ВЭМ до появления на ЭКГ признаков ишемии менее чем на 2 мин. Позитивная динамика некоторых показателей из дополнительных критериев эффективности и/или улучшение соответствующих показателей менее чем на 50%
Низкая	Отсутствие значимой динамики показателей по основному и дополнительным критериям эффективности

- биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, креатинин, глюкоза, липиды, мочевины, калий, натрий).

Оценку эффективности лечения проводили на основании категориальной шкалы (табл. 3).

Результаты и их обсуждение

У пациентов оценивали количество приступов стенокардии в сутки, количество принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки в ходе визита 1 (за 7 дней до начала лечения), визита 3 (7-е сутки лечения) и визита 4 (14-е сутки лечения).

В ходе визита 3 в обеих группах отмечено существенное (в 2 раза) уменьшение количества приступов стенокардии в сутки — с $5,68 \pm 1,36$ до $2,86 \pm 0,9$ в основной и с $5,7 \pm 1,16$ до $2,54 \pm 0,81$ — в контрольной группе. В ходе визита 4 отмечено, что количество приступов стенокардии в сутки уменьшилось до $1,04 \pm 0,6$ и $0,82 \pm 0,46$ в основной и контрольной группе соответственно (табл. 4).

Нами проанализировано необходимое для купирования приступов стенокардии количество таблеток нитроглицерина в сутки в ходе визита 1 (до лечения) и последующих визитов (7-е и 14-е сутки лече-

ния). Установлено, что на 7-е сутки терапии (визит 3) количество таблеток нитроглицерина в сутки, принимаемое для устранения приступов стенокардии, уменьшилось с $5,72 \pm 1,4$ до $2,84 \pm 0,9$ в основной и с $5,7 \pm 1,16$ до $2,54 \pm 0,81$ — в контрольной группе.

На 14-е сутки лечения количество таблеток нитроглицерина в сутки, необходимое для купирования приступов стенокардии, уменьшилось до $1,04 \pm 0,6$ и $0,82 \pm 0,46$ соответственно (табл. 5).

Исходя из вышеприведенных данных, сделан вывод о положительном антиангинальном действии исследуемых препаратов.

Мощность пороговой нагрузки (Вт) при ВЭМ в начале исследования составляла $64 \pm 12,32$ в основной и $63 \pm 12,4$ — в контрольной группе. В течение всего исследования мощность пороговой нагрузки практически не изменялась. Продолжительность выполняемой нагрузки (мин) до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST ≥ 1 мм в ходе визита 1 составила $6,7 \pm 0,7$ в основной и $6,6 \pm 0,7$ — в контрольной группе. На 14-е сутки лечения этот показатель увеличился до $6,9 \pm 0,7$ и $7,06 \pm 0,8$ соответственно.

Длительность выполняемой нагрузки (мин) до развития ангинозной боли при первом проведении ВЭМ в основной группе составляла $9,16 \pm 1,18$, в контрольной — $9,2 \pm 1,3$.

В ходе заключительного визита при проведении ВЭМ этот показатель составил $10,8 \pm 1,8$ и $10,6 \pm 1,8$ соответственно. Исходя из этого сделан вывод, что изучаемые препараты оказывают положительное влияние на увеличение ТФН (мощность пороговой нагрузки, продолжительность выполняемой нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST ≥ 1 мм, продолжительность выполняемой нагрузки до развития ангинозной боли).

Пациенты не предъявляли жалоб и не испытывали каких-либо неприятных ощущений, которые можно было бы связать с действием изучаемых препаратов. По завершении исследования у пациентов обеих групп достоверных изменений АД, ЧСС и температуры тела по сравнению с исходным уровнем не отмечено.

Препараты не оказали негативного влияния на показатели лабораторных клинических и биохимических исследований крови и мочи, которые по завершении исследования не изменились относительно исходного уровня.

За 14-дневный период лечения серьезные побочные реакции, связанные с приемом препаратов, не зарегистрированы. Переносимость обоих препаратов у большинства пациентов основной и контрольной групп была хорошей.

Выводы

1. Применение изосорбида динитрата (препарат ДИКОР ЛОНГ) по 1 таблетке (60 мг) 1 раз в сутки в течение 14 дней у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК показало достаточный антиангинальный эффект у большинства пациентов. Лечебный эффект препарата при курсовом применении по указанной схеме выражался в снижении частоты и уменьшении выраженности приступов стенокардии, уменьшении количества таблеток нитроглицерина, принимаемых для купирования приступов ангинозной боли, а также повышении ТФН.

2. Отмечена хорошая переносимость препарата пациентами. Характер и частота побочных реакций в обеих группах были сопоставимы.

3. ДИКОР ЛОНГ по клинической эффективности (выраженность и количество ангинозных приступов за сутки/неделю, уменьшение количества таблеток нитроглицерина в сутки/неделю, принимаемых для купирования приступов ангинозной боли, повышение ТФН) и переносимости соответствовал референтному препарату Кардикет® ретард.

4. Результаты настоящего клинического исследования позволяют рекомендовать препарат ДИКОР ЛОНГ к применению у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по 1 таблетке (60 мг) 1 раз в сутки.

Список использованной литературы — www.umj.com.ua

Получено 04.07.2014

Таблица 4 Влияние терапии на количество приступов стенокардии в сутки в ходе 14-дневного лечения сравниваемыми препаратами

Этапы исследования	Количество приступов стенокардии в сутки	
	Группа	
	основная (n=50)	контрольная (n=50)
До лечения (визит 1)	$5,68 \pm 1,36$	$5,7 \pm 1,16$
7-е сутки лечения (визит 3)	$2,86 \pm 0,9$	$2,54 \pm 0,81$
После 14-дневного лечения (визит 4)	$1,04 \pm 0,6$	$0,82 \pm 0,46$

Таблица 5 Влияние терапии на количество принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки в ходе 14-дневного лечения сравниваемыми препаратами

Этапы исследования	Количество таблеток нитроглицерина в сутки	
	Группа	
	основная (n=50)	контрольная (n=50)
До лечения (визит 1)	$5,72 \pm 1,4$	$5,7 \pm 1,16$
7-е сутки лечения (визит 3)	$2,84 \pm 0,9$	$2,54 \pm 0,81$
После 14-дневного лечения (визит 4)	$1,04 \pm 0,6$	$0,82 \pm 0,46$

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников ДИКОР ЛОНГ

Р.с. № UA/11012/01/01, № UA/11012/01/02 и № UA/11012/01/03 от 21.09.2010 г.

Кардикет® ретард

Р.с. № UA/4491/01/01, № UA/4491/01/02 и № UA/4491/01/03 от 06.07.2011 г.

Состав. Таблетки пролонгированного действия, содержащие изосорбида динитрата 20; 40 или 60 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Вазодилаторы, применяемые в кардиологии. Органические нитраты. **Код АТС.** C01D A08. **Фармакологические свойства.** Изосорбида динитрат действует как донор оксида азота. Вызывает релаксацию гладких мышц сосудов, что ведет к вазодилатации. Расширение вен способствует венозному депонированию крови и уменьшает венозное возвращение к сердцу; таким образом снижается желудочковое конечное диастолическое давление и объем (преднагрузка). Действие на артерии, а при высших дозах – на артериолы приводит к снижению системного сосудистого сопротивления (постнагрузка). Это, в свою очередь, улучшает функцию сердца. Влияние как на преднагрузку, так и на постнагрузку приводит к уменьшению потребления сердцем кислорода. Изосорбида динитрат вызывает перераспределение кровотока к субэндокардиальным отделам сердца в условиях атеросклеротического поражения. Последний эффект, возможно, объясняется селективной дилатацией больших коронарных сосудов. Дилатация коллатеральных артерий, вызванная нитратами, может улучшить перфузию миокарда при стенозе сосудов. Кроме этого, противодействует появлению и устраняет коронарный спазм. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью улучшает гемодинамику в покое и при нагрузке. **Показания.** Лечение и профилактика стенокардии (в том числе после инфаркта миокарда); лечение тяжелой хронической сердечной недостаточности в комбинации с гликозидами, диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. **Побочные реакции.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: рефлекторная тахикардия, гипотензия в положении стоя, в том числе ортостатические реакции; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота; со стороны центральной нервной системы: головная боль, выраженность которой постепенно уменьшается при последующем применении препарата, головокружение, сонливость; общие: слабость и др.

С полной информацией о препаратах можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению.