

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОСОРБИД-5-МОНОНИТРАТА НА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Изучена антиангинальная активность изосорбид-5-мононитрата по клиническим показателям, его влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов, страдающих стенокардией напряжения.

Введение

Лечение стабильной стенокардии напряжения направлено на устранение дисбаланса между поступлением крови и кислорода к сердцу и его метаболическими потребностями путем улучшения кровоснабжения сердечной мышцы или уменьшения ее потребности в кислороде. В настоящее время для лечения стенокардии напряжения применяются несколько групп антиангинальных препаратов, которые предназначены для улучшения коронарного кровотока: β -блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, активаторы калиевых каналов [1].

Несмотря на очень длительный период использования в кардиологии и появление новых эффективных антиангинальных средств, нитраты по-прежнему занимают прочную позицию в фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС). Многолетняя практика использования органических нитратов в лечении больных стенокардией создала новую проблему: наблюдается снижение эффективности нитратов при их длительном непрерывном приеме [2, 3]. В связи с этим в последнее время возрос интерес к пролонгированным средствам. Прием этих препаратов с 12- или 24-часовым перерывом позволяет избежать толерантности при длительной терапии и позволяет эффективно контролировать коронарный кровоток. Высокая биодоступность, благодаря которой при небольших дозах можно добиться хорошего эффекта, делает выбор препаратов, относящихся к изосорбид-5-мононитратам, более предпочтительным [4].

В литературе имеется много сообщений об эффективности изосорбид-5-мононитрата [5, 6], однако некоторые моменты не имеют достаточного, на наш взгляд, отражения. Целью нашего исследования было изучение антиангинальной активности этого препарата по клиническим показателям, влияния его на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов, страдающих стенокардией напряжения.

Материал и методы

В условиях диагностического отделения Межрегионального клинико-диагностического центра (МКДЦ) г. Казани осуществляется интенсивная диагностика больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Больным

ИБС в течение определенного периода (до трех суток) проводится диагностический поиск по алгоритму, адаптированному к условиям МКДЦ. Алгоритм обследования при ИБС включает ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ, изучение липидного спектра, нагрузочные пробы (тредмил-тест, велоэргометрия, шестиминутный тест). После установления диагноза «стабильная стенокардия напряжения» возникает необходимость выбора тактики лечения. С целью подбора эффективной терапии проводится динамическое наблюдение за больными, получающими антиангинальные препараты различных групп. Среди больных, которым были назначены пролонгированные нитраты, нами выделена группа пациентов, которым был назначен изосорбид-5-мононитрат длительного действия, предназначенный для длительной терапии больных с ИБС с целью предупреждения и ослабления тяжести приступов стенокардии [7].

Под наблюдением находился 31 больной ($n = 31$), средний возраст пациентов составил 56 лет. Среди обследуемых было 12 женщин (средний возраст 59 лет) и 19 мужчин (средний возраст 54 года). У всех больных была стенокардия напряжения, клинически и инструментально подтвержденная: у 13 – II ФК (41,9 %), у 18 – III ФК (58,1 %). У 17 (54,8 %) пациентов в анамнезе был документально и инструментально подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда давностью от 1 года до 12 лет. Артериальная гипертензия I–II степени была выявлена у 10 больных (32,3 %). У 13 (41,9 %) пациентов при суточном мониторировании ЭКГ выявлена желудочковая экстрасистолия с частотой от 35 до 367 в час, у 3 (9,7 %) больных были зарегистрированы эпизоды безболевой ишемии миокарда. Клиническая характеристика обследованных больных приведена в табл. 1.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных больных ($n = 31$)

| Показатель | Число больных, % |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|
| СН II ФК | 13 (41,9 %) |
| СН III ФК | 18 (58,1 %) |
| Постинфарктный кардиосклероз | 17 (54,8 %) |
| Артериальная гипертензия | 10 (32,3 %) |
| Сахарный диабет II типа | 3 (9,7 %) |
| Нарушения ритма | 13 (41,9 %) |
| Безболевая ишемия миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ) | 3 (9,7 %) |
| ХСН I ФК | 3 (9,7 %) |
| ХСН II ФК | 18 (58,9 %) |
| ХСН III ФК | 10 (32,3 %) |
| Принимали ранее нитраты | 28 (90,3 %) |
| Принимали нитроглицерин при болях | 28 (90,3 %) |
| Принимали нитросорбид перед нагрузкой | 18 (58,1 %) |
| Принимали пролонгированные нитраты | 12 (38,7 %) |
| Плохая переносимость нитратов в анамнезе (переносимые головные боли) | 10 (32,2 %) |

На время обследования пролонгированные нитраты отменялись. Решалось использование нитроглицерина при приступах стенокардии.

После обследования и установления диагноза ИБС изосорбит-5-мононитрат назначался в суточной дозе 40 мг один раз в день. Контрольное обследование больных № 1 (КО № 1) проводились через 10 дней от начала приема препарата, контрольное обследование № 2 (КО № 2) через 20 дней. Во время КО № 1 проводилась оценка клинических показателей: количество приступов стенокардии за сутки, количество применяемого нитроглицерина. Для определения качества жизни использовался адаптированный Сиэтловский опросник. Из него было выбрано восемь вопросов для оценки физической активности пациентов и определения толерантности к нагрузке (табл. 2). Ограничение в действиях, обусловленное приступами стенокардии, оценивалось по следующей шкале: 4 – значительно ограничено; 3 – ограничено; 2 – незначительно ограничено; 1 – слегка ограничено; 0 – не ограничено. Максимальное количество баллов (32) свидетельствовало о выраженном снижении толерантности к нагрузке, а минимальное (0) об отсутствии каких-либо ограничений в физической активности. Положительным считалось уменьшение баллов в ходе лечения.

Таблица 2

Опросник для оценки качества жизни

| Действия | Баллы |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| Самостоятельное одевание | |
| Мытье под душем, принятие ванны | |
| Прогулки вне дома по ровной дороге | |
| Ходьба в гору или подъем на один пролет лестницы без остановки | |
| Работа на приусадебном участке, уборка с пылесосом, закупка продуктов | |
| Бег или прыжки | |
| Подъем или перемещение тяжестей, например мебели, детей | |
| Занятия спортом, например плавание, теннис | |
| Итого в баллах | |

После приема препарата в течение 20 дней в ходе КО № 2 вновь оценивалось качество жизни пациентов в баллах и проводилось инструментальное обследование в динамике с назначением нагрузочных проб (тредмил-тест, шестиминутный тест ходьбы). Нагрузочная проба подбиралась индивидуально в зависимости от функциональных возможностей пациентов. Тредмил-тест проводился на аппарате фирмы Shiller. Сократительная способность миокарда оценивалась по значению фракции выброса (ФВ), которая определялась по результатам доплерэхокардиографии на аппарате Sonos 5500 фирмы Philips. Больным, у которых при первичном обследовании выявлялись эпизоды безболевой ишемии, проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппарате Shiller. В ходе наблюдения больные вели дневник, где отражались самочувствие, количество и время возникновения приступов стенокардии, количество принятых таблеток нитроглицерина, время приема препарата «Оликард», возникновение побочных эффектов. При обработке результатов использовались стандартные методы статистики (Excel 97). Для оценки достоверности применяли критерий *t* Стьюдента для парных измерений и показатель достоверности *p*. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ динамики клинических проявлений ИБС показал, что на фоне приема препарата в течение 20 дней отмечается достоверное уменьшение количества приступов стенокардии за сутки – с $3,4 \pm 0,6$ до $0,44 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), снижается потребность в приеме дополнительных таблеток нитроглицерина – с $2,9 \pm 1,1$ до $0,125 \pm 0,01$ таблетки за сутки ($p < 0,05$). Оценка качества жизни по приведенному опроснику показала увеличение физической активности, появление у больных на фоне лечения изосорбид-5-мононитратом возможности выполнять нагрузку, которая была ранее невозможна из-за возникновения приступов стенокардии напряжения.

Результаты нагрузочных проб, проведенные через 20 дней лечения изосорбид-5-мононитратом, подтвердили субъективные указания больных о повышении переносимости физических нагрузок. Это выразилось в увеличении времени переносимой нагрузки (по результатам нагрузочной пробы на толерантность) с $5,3 \pm 1,5$ до $7,6 \pm 1,2$ мин ($p < 0,05$) и в тенденции к увеличению двойного произведения (ДП) с $179,5 \pm 12,0$ до $220 \pm 43,7$. Отмечено большее количество пройденных метров при проведении шестиминутного теста ходьбы – $406 \pm 42,3$ м (прежний показатель $315 \pm 23,0$ м; $p < 0,05$). ЭХО-КС, проведенная на фоне непрерывной терапии изосорбид-5-мононитратом, выявила тенденцию к улучшению сократительной функции миокарда с повышением фракции выброса с $56,7 \pm 4,3$ до $59,2 \pm 4,0$ %. Тем больным, у которых при суточном мониторинге выявлялась безболевая ишемия миокарда ($n = 3$), проводилось повторное мониторирование. У двух из них больше эти эпизоды на фоне лечения изосорбид-5-мононитратом регистрировались. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Таблица 3

Основные клинические и инструментальные показатели, контролируемые при приеме изосорбид-5-мононитрата ($n = 31$)

| Показатели | До лечения | КОН № 1 | КОН № 2 | Норма | p_{1-2} | p_{2-3} | p_{1-3} |
|---------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|--------|-----------|-----------|-----------|
| Количество приступов стенокардии в сутки | $3,4 \pm 0,6$ | $1,6 \pm 0,4$ | $0,44 \pm 0,1$ | 0 | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ |
| Количество принятых таблеток нитроглицерина | $2,9 \pm 0,3$ | $0,69 \pm 0,1$ | $0,125 \pm 0,01$ | 0 | $<0,05$ | $<0,05$ | $<0,05$ |
| Качество жизни в баллах | $23,7 \pm 4,4$ | $20,7 \pm 4,1$ | $18,5 \pm 3,5$ | 0 | $<0,05$ | $<0,05$ | $<0,05$ |
| ФВ, % | $56,7 \pm 4,3$ | | $59,2 \pm 6,0$ | >55 | | | $>0,05$ |
| Шестиминутная ходьба, м | $315 \pm 23,0$ | | $406 \pm 42,3$ | >550 | | | $<0,05$ |
| ДП | $179,5 \pm 12,0$ | | $220 \pm 43,7$ | | | | $>0,05$ |
| Время нагрузки, мин | $5,3 \pm 1,5$ | | $7,6 \pm 1,2$ | | | | $<0,05$ |

Изосорбид-5-мононитрат большинством больных ($n = 28$, 90 %) хорошо переносился. Отмечалась незначительная терпимая головная боль в первые два–три дня лечения препаратом, которая проходила в последующие дни и не требовала назначения анальгетиков или отмены препарата.

Трое пациентов (10 %) отказались от приема препарата в связи с сильными головными болями, которые начались сразу после начала лечения и не прекращались в течение пяти–шести дней. Этим больным препарат был отменен, хотя отмечалось ослабление тяжести и уменьшение количества приступов стенокардии. Следует отметить, что у этих же больных изначально имелись указания на плохую переносимость нитратов (нитросорбид, нитроглицерина). Другие больные, у которых ранее имелись указания на плохую переносимость нитратов, отметили лучшую переносимость изосорбид-5-мононитрата.

Заключение

Наблюдение и обследование в динамике больных в условиях диагностического отделения МКДЦ, которым был назначен изосорбид-5-мононитрат с целью предупреждения приступов стенокардии, показало, что препарат обладает хорошей антиангинальной активностью. Это выражается в уменьшении приступов стенокардии на 53 % через 10 дней и на 87 % через 20 дней лечения. В результате сокращается потребность в дополнительном приеме нитроглицерина на 77 % через 10 дней и на 95,7 % через 20 дней лечения. Уменьшение количества применяемого нитроглицерина в большей степени свидетельствует о том, что не все приступы стенокардии требуют дополнительного применения нитратов, т.е. уменьшается их тяжесть и выраженность. Эти позитивные сдвиги в течении заболевания ведут к улучшению качества жизни. Субъективное улучшение самочувствия больных на фоне приема изосорбид-5-мононитрата подтверждено результатами инструментальных исследований. Это выражается в увеличении толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочных проб. Отмеченная тенденция к улучшению систолической функции левого желудочка и увеличению двойного произведения по результатам нагрузочных проб требует дальнейшего изучения в динамике.

Список литературы

1. **Окороков, А. Н.** Лечение болезней внутренних органов / А. Н. Окороков. – М., 1997. – Т. 3. – Кн. 1. – С. 62
2. **Марцевич, С. Ю.** Проблемы неэффективности длительной терапии антиангинальными препаратами у больных ишемической болезнью сердца / С. Ю. Марцевич // Кардиология. – 1996. – № 3. – С. 27–34.
3. **Метелица, В. И.** Профилактическая фармакология в кардиологии / В. И. Метелица, Р. Г. Оганов. – М. : Медицина, 1988. – С. 144.
4. **Метелица, В. И.** Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца / В. И. Метелица. – М. : Инсайт, 1999. – С. 69.
5. **Марцевич, С. Ю.** Применение изосорбид-5-мононитрата для лечения ишемической болезни сердца / С. Ю. Марцевич // Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 87–89.
6. **Ольбинская, Л. И.** Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом / Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова, А. В. Ушакова // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 29–32.
7. Новый антиангинальный препарат изосорбид-5-мононитрат / С. Ю. Марцевич, В. И. Метелица, И. Д. Сластикова [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 10. – С. 44–46.