

Фармакотерапия

© ЗАСЛАВСКАЯ Р.М., ЖУМАБАЕВА Т.Н., 2022

Заславская Р.М.¹, Жумабаева Т.Н.²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

¹Институт космических исследований Российской академии наук, 117485, Москва, Россия

²Западно-Казахстанский медицинский университет, Актобе, Республика Казахстан

Статья посвящена исследованию сравнительной эффективности терапии препаратами антагонистов кальция пролонгированного действия дилреном и алтиаземом РР больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II–III функциональных классов пожилого возраста. Установлена большая эффективность дилрена в отношении клинических симптомов, показателей гемодинамики и их циркадианной хроноструктуры. Это проявилось более значимым антиангинальным, антиишемическим и вазодилатирующим эффектами дилрена по сравнению с таковыми у алтиазема РР. Более существенным оказались увеличение толерантности к физической нагрузке, повышение насосной функции миокарда под влиянием дилрена, а также тенденция к нормализации циркадианной организации параметров гемодинамики.

Ключевые слова: антагонисты кальция пролонгированного действия; дилрен; алтиазем РР; гемодинамика; циркадианная организация; ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия II–III функционального класса.

Для цитирования: Заславская Р.М., Жумабаева Т.Н. Сравнительная эффективность антагонистов кальция пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией. *Клиническая медицина*. 2022;100(11–12):551–554

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-551-554>

Для корреспонденции: Заславская Рина Михайловна — e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

Zaslavskaya R.M.¹, Zhumabaeva T.N.²

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CALCIUM ANTAGONISTS OF PROLONGED ACTION IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

¹Institute of Space Research of the Russian Academy of Sciences, 117485, Moscow, Russia

²West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

The article is devoted to investigation the comparative efficacy of therapy with drugs of calcium antagonists with prolong action — dilren and altiasem PP in old patients, suffering from ischemic heart disease, stable stenocardia 2–3 functional class. There were established more efficacy of therapy with dilren then altiasem PP in the relation to clinical symptoms, hemodynamical parameters and their circadian chronostructure. These data manifested by more essential antianginal, antiischemic and vasodilated effects of dilren then of altiasem PP. There were more essential the increase of tolerance to physical loading, promotion of pumping myocardial function under the influence of dilren and tendency to normalization in circadian organization of hemodynamic parameters.

Key words: calcium antagonists of prolong action; dilren, altiasem PP; hemodynamics; circadian organization; ischemic heart disease; stable stenocardia 2–3 functional class.

For citation: Zaslavskaya R.M., Zhumabaeva T.N. Comparative effectiveness of calcium antagonists of prolonged action in patients with stable angina pectoris. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(11–12):551–554.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-551-554>

For correspondence: Rina M. Zaslavskaya — e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.05.2022

Среди антагонистов кальция в клинической практике дилтиазем стал применяться с 1971 г. По своим свойствам дилтиазем занимает промежуточное положение между верапамилом и нифедипином. Основные фармакологические свойства дилтиазема:

- кардиодепрессивное действие (отрицательные хроно-, дромо- и инотропные эффекты), что обуславливает его сходство с верапамилом;

- вазодилатирующее действие с меньшей вазоселективностью по сравнению с другими дигидропиридинами.

В последнее время при лечении стенокардии предпочтение отдают ретардным формам дилтиазема. Для ретардных форм дилтиазема частота побочных эффектов снижается в 2 раза по сравнению с обычными лекарственными формами. Ретардные формы предотвращают

возникновение внезапной смерти и снижают частоту «немой» ишемии. К новым лекарственным формам дилтиазема пролонгированного действия относится алтиазем РР. Он представляет собой растворимые капсулы с лекарственным веществом, эквивалентным 180 мг дилтиазема основе рацината. Его фармакокинетика не отличается от фармакокинетики простой лекарственной формы дилтиазема. Он успешно применяется при гипертонической болезни (ГБ). Установлено, что наиболее благоприятное гемодинамическое обеспечение гипотензивного действия препарата отмечается при его приеме в 07:00, 10:00, 20:00, менее благоприятное в 13:00, 16:00, 19:00. Отмечена его эффективность при сочетании ГБ и ишемической болезни сердца (ИБС) с сахарным диабетом. В исследовании Ю.Б. Белоусова и соавт. [1] при лечении 14 больных ИБС, стенокардией II–III ФК препарат назначали однократно утром ежедневно. Улучшение наступало сразу с 1-го дня приема алтиазема РР. Достоверно снижались ЧСС, САД, ДАД. Отмечалось выраженное субъективное улучшение общего состояния больного. Его антиишемический эффект в острой пробе коррелировал с концентрацией дилтиазема в плазме крови, в то время как при его длительном приеме такой корреляции не отмечено.

Другим препаратом дилтиазема пролонгированного действия является дилрен, который выпускается в капсулах в дозе 300 мг. Продолжительность его антигипертензивного, антиангинального действия составляет 24 ч. Дилрен характеризуется хорошей переносимостью. Дилрен, как и алтиазем РР, эффективен при лечении ГБ. Р.М. Заславской, Д.Е. Дорбаевой [2] было изучено влияние дилрена на показатели центральной и периферической гемодинамики, а также на характеристики их циркадианных ритмов у больных ГБ 2-й стадии. Гипотензивный эффект осуществлялся благодаря снижению ОПСС и УПСС. Клиническая симптоматика улучшалась со 2-х суток от начала лечения. Отмечено также, что после 10-дневного курса лечения дилреном исчезала циркадианная ритмичность гемодинамических показателей, которая обнаруживалась до лечения. Была высказана гипотеза о влиянии дилрена в терапевтических концентрациях в течение суток на все фазы циркадианных ритмов показателей гемодинамики и «подавлении» их амплитуд. По данным Л.И. Ольбинской и соавт. [3], под влиянием дилрена отмечался рост толерантности к физической нагрузке, уменьшение двойного произведения (ДП), снижение ОПСС, выявлялась тенденция к увеличению фракции выброса.

Материал и методы

Под наблюдением находились 80 больных ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК. Средний возраст составил $82,45 \pm 1,12$ года. Среди них было 40 мужчин и 40 женщин. Указания на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе были у 39 человек. Кроме общепринятого клинического обследования всем больным до начала и по окончании курса лечения было проведено ЭКГ-мониторирование по Холтеру, ЭхоКГ. Изучались

следующие показатели: систолическое артериальное давление (САД); диастолическое артериальное давление (ДАД); среднее артериальное давление (АДср); ударный объем сердца (УОС); ударный индекс (УИ); минутный объем сердца (МОС); сердечный индекс (СИ); общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС); удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС); мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ); двойное произведение (ДП); коэффициент рациональности энергетических затрат (Крац); конечный систолический объем (КСО); конечный диастолический объем (КДО); конечный систолический размер (КСР); конечный диастолический размер (КДР); объемная скорость выброса крови из левого желудочка (Ve); полезная работа левого желудочка (A).

Полученная информация была подвергнута статистическому анализу с использованием метода χ^2 и косинор-анализа по Ф. Халбергу.

Результаты

Сравнительный анализ данных по изучению динамики клинических симптомов, показателей гемодинамики и циркадианной хроноструктуры параметров кровообращения под влиянием дилрена и алтиазема РР в ран-

Таблица 1

Сравнительная эффективность монотерапии дилреном 300 мг и алтиаземом РР 180 мг в отношении клинической симптоматики и показателей гемодинамики (в % к исходному уровню)

Показатель	Монотерапия дилреном 300 мг	Монотерапия алтиаземом РР 180 мг
Число приступов стенокардии в сутки	–62,02	–34,12
Число таблеток НГ в сутки	–62,8	–37,5
Количество метров, проходимых больным до приступа стенокардии	+88,01	+50
САД, мм рт. ст.	–4,2	–1,75
ДАД, мм рт. ст.	–4,73	–5,37
АДср, мм рт. ст.	–4,41	–6,1
ЧСС, в мин	–4,25	–6,54
УОС, мл	+26,03	+27,08
МОС, л/мин	+22,2	+20,14
ОПС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$	–26,57	–19,05
УПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$	–25,48	–18,02
УИ, $\text{мл} / \text{м}^2$	+24,02	+27,12
СИ, $\text{л} \cdot \text{м}^2 / \text{мин}$	+20,05	+19,31
A, кгм	–3,61	–4,76
ДП, усл. ед.	–9,09	–8,48
КСО, мл	–11,43	–12,09
КДО, мл	+0,63	+0,12
КСР, см	–5,43	–4,04
КДР, см	+0,51	+0,37
ФВ, %	+25,29	+10,08

Таблица 2

«Косинор-анализ» биоритмологических данных до и после лечения дилреном и алтиаземом РР

Показатели	Дилрен		Алтиазем РР	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	ритм	ритм	ритм	ритм
ЧСС	–	–	–	–
САД	–	+	+	+
ДАД	–	+	+	+
АДср	–	+	+	+
УОС	–	–	–	–
МОС	–	+	–	–
УИ	–	–	–	–
СИ	–	–	–	–
ОПС	–	+	+	–
УПСС	–	–	–	–
А	–	–	–	+
МСЛЖ	+	–	–	–
Крац	–	+	–	+
Ve	+	–	–	–
ДП	–	–	–	–

Примечание: «–» — отсутствие ритма; «+» — наличие ритма.

домизированных группах больных ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК позволил установить некоторое преимущество дилрена (табл. 1).

Это преимущество заключалось в том, что под влиянием дилрена число приступов стенокардии в сутки сократилось на 62,02%, тогда как под влиянием алтиазема РР — на 34,12%. Также уменьшилось количество потребляемых таблеток нитроглицерина при лечении дилреном на 62,8%, а при лечении алтиаземом РР — на 37,5%, повысилась толерантность к физической нагрузке на 88,01% под влиянием дилрена, тогда как под влиянием алтиазема РР — на 50%. При применении этих препаратов снижение АД было обусловлено уменьшением ОПСС и УПСС. При лечении дилреном этот эффект достиг 26,57 и 25,49% соответственно, а при лечении алтиаземом РР 19,5 и 18,02% соответственно. Отмечается снижение САД и ДАД. Однако более существенно уменьшение ДАД. При этом более выражено снижение ДАД наблюдается при воздействии алтиазема РР (5,37%), тогда как под влиянием дилрена на 4,73%. ЧСС значительно снижается под влиянием алтиазема РР (6,54%), чем дилрена (4,25%). Оказались несущественными различия между показателями УОС, УИ, МОС, СИ, КСО, КДО, КСР, КДР (в %) по отношению к исходному уровню под влиянием дилрена и алтиазема РР. Несколько более выраженным было снижение ДП под влиянием дилрена (9,09%), тогда как при воздействии алтиазема РР на 8,48%. Фракция выброса увеличивается на 25,29% под влиянием дилрена, а под влиянием алтиазема РР на 10,08%. Сравнивая хроноструктуру циркадианных ритмов гемодинамических показателей до и после лечения дилреном и алтиаземом РР, можно было отметить несколько большую тенденцию к нормализации циркадианной хроноструктуры

под влиянием дилрена, чем под влиянием алтиазема РР (табл. 2).

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о большей эффективности дилрена по сравнению с алтиаземом РР. Это проявилось в более выраженном антиангинальном, антиишемическом эффектах, а также более существенным снижением периферического сосудистого сопротивления, увеличением толерантности к физической нагрузке, более значительным повышением насосной функции миокарда под влиянием дилрена. Кроме того, дилрен вызывает более выраженную тенденцию к нормализации хроноструктуры циркадианных ритмов гемодинамических показателей по сравнению с алтиаземом РР. Следует отметить существенное увеличение амплитуд ритмов и смещение их акрофаз под влиянием алтиазема РР, выявленное при использовании метода индивидуального косинор-анализа. После лечения дилреном циркадианные ритмы САД, ДАД, АДср, МОС, УПСС, Крац, которые не были установлены до лечения, появились после терапии. В тоже время исчезли ритмы МСЛЖ и Ve, которые имели место до лечения. Алтиазем РР не оказывал влияния на ритмы САД, ДАД, АДср, выявляемые до лечения алтиаземом РР, появились ритмы А и Крац, отсутствующие до лечения. Большая эффективность дилрена по сравнению с алтиаземом РР, по-видимому, обусловлена большей дозировкой этого препарата. При фиксированном времени приема препаратов алтиазема пролонгированного действия (алтиазема РР и дилрена) в 08:00 более благоприятное клиническое и гемодинамическое действие оказывает дилрен.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Алтиазем — новая лекарственная форма дилтиазема длительного действия. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996;5(3):35–36. [Belousov Yu.B., Leonova M.V. Altiazem — a new dosage form of long-acting diltiazem. *Clinical pharmacology and therapy*. 1996;5(3):35–36. (In Russian)].
2. Заславская Р.М., Дорбаева Д.Е., Тейблум М.М. Влияние дилрена на показатели гемодинамики у больных гипертонической болезнью. *Клиническая медицина*. 2000;12:47–49. [Zaslavskaya R.M., Dorbaeva D.E., Tejblum M.M. The effect of dilren on hemodynamic parameters in patients with hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2000;12:47–49. (In Russian)].

3. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная и антиишемическая активность дилрена — антагониста кальция пролонгированного действия. *Терапевтический архив*. 1994;12:13–16. [Olbinskaya L.I. Vartanova O.A., Khapaev B.A. Antihypertensive and anti-ischemic activity of dilren — calcium antagonists of prolonged action. *Therapy archive*. 1994;12:13–16. (In Russian)].

Поступила 17.05.2022

Информация об авторах/Information about authors

Заславская Рина Михайловна (Zaslavskaya Rina M.) — д-р мед. наук, профессор, главный специалист Института космических исследований Российской академии наук

Жумабаева Тилекиш Набиевна (Zhumabaeva Tilekshi N.) — канд. мед. наук, терапевт, ассистент кафедры общей врачебной практики, Западно-Казахстанский медицинский университет, Республика Казахстан, Актобе