

Изобретение относится к медицине, в частности к кардиологии, и может быть использовано в амбулаторных и стационарных условиях, преимущественно для лечения стенокардии покоя.

Известен способ лечения стенокардии (Метелица В.И. и соавт. // Кардиология. - 1996. - №2 - С.4 - 16) - прототип, включающий назначение максимально переносимых доз пролонгированных нитратов перорально.

Недостатком известного способа является то, что при длительном применении нитратов развивается толерантность к их антиангинальному эффекту - через 8 недель полная или частичная толерантность по выраженности эффекта наступает у 58% больных стенокардией. В свою очередь неэффективные дозы препаратов вызывают усугубление миокардиальной ишемии, а повышение их доз приводит к развитию побочных явлений. Авторы известного решения предполагают связь толерантности к нитратам с отсутствием прироста концентрации цГМФ (циклического гуанозинмонофосфата) в тканях в динамике проводимой терапии.

Следует заметить, что в отдельных случаях возможно развитие парадоксального вазоконстрикторного эффекта нитратов. Большие дозы нитратов у этих больных способны вызвать необратимый коронарный спазм, природа которого не известна.

Задача изобретения - достижение достаточного антиангинального эффекта путем повышения достоверности определения толерантности к нитратам.

Для решения поставленной задачи авторами предложен способ лечения стенокардии, включающий назначение нитратов и определение содержания цГМФ в динамике лечения, при этом цГМФ определяют в тромбоцитах до и после лечения нитратами. При увеличении содержания цГМФ до 50% относительно его исходного значения судят о толерантности к нитратам и дополнительно назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в средней терапевтической дозе.

Отличительными признаками изобретения являются:

- Содержание цГМФ определяют в тромбоцитах до и после лечения нитратами в течение 7 дней.

- При увеличении содержания цГМФ до 50% относительно его исходного значения судят о толерантности к нитратам.

- Дополнительно назначают ИАПФ в средней терапевтической дозе.

По заявляемому способу проводят биохимическое исследование крови путем определения содержания цГМФ в тромбоцитах, что обусловлено ролью тромбоцитов в поддержании гемостатического гомеостаза, то есть они являются клетками-мишенями нейрогуморальных эффектов нитратов (Чекман І.С. і співавт. // Лікарська справа. - 1995. - №5 - 6. - С.36 - 40). Недостаточный прирост концентрации цГМФ в динамике лечения нитратами свидетельствует о толерантности к ним (Кириченко Л.Л. и соавт. // Кардиология. - 1992. - №4. - С.8 - 10). Дальнейшее увеличение дозы нитратов дает временный эффект, вызывает

тахифилаксию к повышенной дозе и приводит к развитию побочных эффектов.

Дополнительное к нитратам назначение ИАПФ обусловлено их способностью повышать концентрацию цГМФ в тромбоцитах. Сочетание нитратов и ИАПФ позволяет получить потенцирующий антиангинальный (антиишемический) эффект.

Исследования, проведенные в клинике Института Терапии АМН Украины на 46 больных стенокардией напряжения и покоя III и IV функциональных классов, показали, что в случаях недостаточного антиангинального эффекта после приема нитратов в течение 1 дней прирост концентрации цГМФ в тромбоцитах не превышал 50% относительно его исходного уровня.

Отличительные признаки изобретения соответствуют критерию "новизна" и требованиям изобретательского уровня.

Использование предложенного решения в медицинской практике позволяет повысить антиангинальный эффект- нитратов за счет своевременного достоверного определения толерантности к их действию, устранить развившуюся в процессе лечения тахифилаксию, снизить эффективные дозы нитратов и предупредить развитие побочных явлений.

Предложенный Способ осуществляют следующим образом:

1. Определяют в тромбоцитах крови содержание цГМФ радииммунологическим методом по известной методике.

2. Назначают больным стабильной стенокардией нитраты, например нитрограну-лонг в средней терапевтической дозе 30мг в сутки, в течение 7 дней.

3. Вторично определяют содержание цГМФ по п.1.

4. Судят о толерантности к нитратам при увеличении содержания цГМФ до 50% относительно его исходного уровня.

5. Дополнительно назначают ИАПФ, например эналаприла малеат, в средней суточной дозе 20мг при курсе лечения 3 недели.

6. Судят о чувствительности к нитратам при увеличении содержания цГМФ на 50% и более относительно его исходного уровня и продолжают лечение нитратами.

В табл.1 показано преимущественно заявляемого способа по сравнению с известным.

Количество приступов стенокардии в динамике лечения по заявляемому Способу снизилось на 77,5%, дополнительное потребление нитроглицерина (НГ) сократилось почти в 6 раз. Причем, у 4 (16,6%) больных отмечено полное исчезновение приступов стенокардии в течение первой недели, 10 (41,7%) больных не испытывали ангинозных приступов по окончании трехнедельного курса лечения и полностью прекратили дополнительный прием таблеток НГ.

Антиангинальный эффект лечения сочетался с повышением толерантности к физической нагрузке. В группе больных, получавших ИАПФ, достоверно повысились мощность пороговой нагрузки и общий объем выполненной работы.

Следует отметить, что терапия по известному способу также обеспечивала заметное антиангинальное действие, однако, показатели, характеризующие эффективность терапии, претерпевали изменения в гораздо меньшей

степени. Так, количество приступов стенокардии покоя сократилось на 54,8% (против 86,1% - в группе с применением ИАПФ), а дополнительный расход НГ уменьшился не более чем в 3 раза.

В динамике лечения по заявляемому способу выявлено достоверное снижение среднего суточного количества как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Наиболее выраженная положительная динамика эпизодов безболевой ишемии, повышающих опасность развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти, (уменьшение их частоты, продолжительности, амплитуды смещения сегмента ST) отмечалась в ночное время, когда, по данным Холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, регистрировалась максимальная "плотность" таких "немых" эпизодов. При этом антиишемическая эффективность лечения отмечена на фоне достоверного увеличения содержания цГМФ в тромбоцитах. Указанная динамика показателей не была характерна для терапии по известному способу.

Более того, в процессе лечения с применением ИАПФ ни у одного больного не возникла необходимость увеличения дозы нитратов для достижения желаемого антиангинального эффекта, в отличие от больных, получавших нитраты, средняя суточная доза которых по окончании курсового лечения возросла в 1,4 раза.

Возможность осуществления предложенного способа лечения стенокардии подтверждается примером.

Больной М., 55 лет (история болезни №718)

Диагноз: ИБС, стабильная стенокардия напряжения и покоя IV функциональный класс, атеросклеротический и постинфарктный (1993г.) кардиосклероз, НК II ФК. Гипертоническая болезнь II ст.

Поступил в инфарктное отделение клиники Института терапии с жалобами на приступообразные интенсивные сжимающие боли за грудиной, иррадиирующие в левое плечо и лопатку, возникающие при незначительной физической нагрузке (ходьбе в среднем темпе до 200м) и в покое, 8 - 10 раз в сутки. Боль уменьшалась после приема НГ, суточный расход которого составлял 8 - 12 таблеток.

Из анамнеза известно: страдает гипертонической болезнью около 10 лет, антигипертензивные препараты принимал нерегулярно. В 1994г. перенес крупноочаговый задний инфаркт миокарда, после чего появились и в дальнейшем рецидивировали приступы стенокардии. Несмотря на регулярный прием нитратов пролонгированного действия (сустак, нитронг, сустонит, нитрогранулонг) в течение полугода, толерантность к физической нагрузке прогрессивно снижалась. В связи с неэффективностью амбулаторного лечения, для подбора адекватной терапии больной госпитализирован.

Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена. Курил более 30 лет.

Объективно. Общее состояние средней тяжести. Видимые слизистые с цианотичным оттенком. Кожные покровы бледные, влажные. Дыхание жесткое. Частота дыхательных движений 19мин<sup>-1</sup>.

Левая граница относительной тупости сердца смещена на 1см кнаружи от левой среднеключичной линии, остальные - в пределах нормы. ЧСС 76мин<sup>-1</sup>, акцент II тона на аорте. АД 160 и 90мм рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

Симптом Пастернацкого отрицательный. Периферические отеки не определяются.

Результаты дополнительных методов обследования.

ЭКГ-признаки субэндокардиальной ишемии миокарда в перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка (депрессия сегмента ST до 2мм в V<sub>2</sub> - V<sub>6</sub>).

Рентгеновизуализация: сердце - умеренное увеличение левого желудочка, глыбчатый кальциноз левой коронарной артерии.

Данные общеклинических исследований (клинические анализы крови и мочи, глюкоза крови, активность ферментов АСТ и АЛТ) в пределах нормы.

Результаты других дополнительных методов исследования в динамике лечения по заявляемому способу представлены в табл.2.

Больному в первый же день пребывания в клинике Института был назначен нитрогранулонг в суточной дозе 41,6мг, а также с целью купирования рецидивирующего ангинозного синдрома и предупреждения развития острого инфаркта миокарда, назначено внутривенное капельное введение НГ 1% раствора 1,0мл, предварительно разбавленного 200,0мл физиологического раствора со скоростью 100мкг/мин.

В течение недели самочувствие больного несколько улучшилось - уменьшилась частота приступов стенокардии напряжения и покоя, однако сохранялся высокий дополнительный суточный расход таблеток НГ, что позволило предположить толерантность к антиангинальному действию нитратов.

Исследование цГМФ в тромбоцитах показало, что содержание его в клетках в динамике проводимой терапии практически не изменилось (повысилось лишь на 17%).

Дополнительное назначение ИАПФ - энала (20мг в сутки) способствовало не только существенному повышению антиангинальной эффективности терапии, но и сопровождалось более чем двукратным увеличением содержания цГМФ в тромбоцитах. При этом положительную динамику претерпевали показатели ХМ ЭКГ, характеризующие степень выраженности миокардиальной ишемии - болевой и безболевой, а также гемодинамические параметры - нормализовалось артериальное давление (АД) без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС), характерного для нитратов. Такая динамика показателей выявлена на фоне существенного уменьшения потребности в дополнительном приеме таблеток нитроглицерина и снижении суточной дозы нитратов.

Вывод: Лечение стенокардии по заявляемому способу позволило повысить антиангинальный эффект, устранить тахифаласию к нитратам, предотвратить развитие побочных эффектов и снизить дозу нитратов.

Контрольные показатели	Заявляемый		Показатель			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	после лечения	после лечения
Антиангинальный эффект:			Количество приступов стенокардии			
Количество приступов стенокардии			- в неделю	48		
- в неделю	42,3±7,6		- из них в покое	18		
- из них в покое	16,6±3,1		Дополнительный расход НГ в неделю, таблетки	55		
Дополнительный расход НГ в неделю, таблетки	35,6±6,8		Суточная доза нитратов, мг	41,6		
Средняя суточная доза нитратов, мг	35,7±3,9		АД сист., мм рт.ст.	150		
Толерантность к физической нагрузке по результатам велоэргометрии:			АД диаст., мм рт.ст.	90		
- Мощность пороговой нагрузки, Вт	41,5±3,1		ЧСС, мин <sup>-1</sup>	76		
- Общий объем выполненной работы, кДж	10,2±1,9		Суммарная продолжительность ишемии, мин/сут	89		
Антиишемический эффект по результатам Холт, мониторингирования ЭКГ			Суточное количество эпизодов ишемии			
- Суммарная продолжительность ишемии, мин/сут	69,8±8,8		- безболевая	8		
Среднее суточное количество эпизодов ишемии			- болевая	6		
- безболевая	8,8±1,2	5,0±0,7**	Содержание цГМФ в тромбоцитах, пмоль/10 <sup>9</sup> тр.	5,3		
- болевая	6,3±0,8	2,8±0,3***				
Содержание цГМФ в тромбоцитах, пмоль/10 <sup>9</sup> тр.	5,93±0,81	12,8±2,32**				

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.