

На правах рукописи

ВОВЧЕНКО ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ
И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЛТИАЗЕМА
В СРАВНЕНИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ИНФАРКТ МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННЫЙ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2003

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ
Тепляков Александр Трофимович

Научный консультант: доктор медицинских наук
Нестеров Юрий Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Мордовин Виктор Федорович
доктор медицинских наук, профессор
Белобородова Эльвира Ивановна

Ведущая организация: Новосибирская Государственная медицинская академия.

Защита состоится «___» _____ 2003 года в «__» час. на заседании диссертационного совета Д 001.036.01 при НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН по адресу: 634012, г.Томск, ул. Киевская, 111а

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2003 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ворожцова И.Н.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АК	антагонисты кальция
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ВЭМ	велозргометрия
Д	дилтиазем
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КПН	критерии прекращения нагрузки
ЛЖ	левый желудочек
ОИМ	острый инфаркт миокарда
СМАД	суточное мониторирование АД
СН	сердечная недостаточность
СПН	суточная потребность в нитроглицерине
СУП	скорость утреннего подъема
ФК	функциональный класс
Э	эналаприл
Cl _t	общий клиренс препарата
C _s	стационарная (токсическая) концентрация препарата в крови
C _{эф}	эффективная концентрация препарата в крови
C _о	начальная концентрация препарата в крови
D _{нач}	начальная доза
D _{под}	поддерживающая доза
k ₀₁	константа скорости адсорбции препарата
k _{эл}	константа скорости элиминации препарата путем экскреции и биотрансформации
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
S	площадь под кривой
t _{1/2}	период полувыведения препарата
t _{max}	время максимальной концентрации препарата в крови
V _d	объем распределения препарата
τ	показатель времени дозирования препарата

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Широкая распространенность и высокая смертность пациентов, страдающих ИБС, требуют неотложного принятия комплексных мер эффективной вторичной профилактики этого социально опасного заболевания. В связи с этим проблема восстановительного лечения больных, перенесших ИМ, представляется исключительно актуальной и социально важной. Основное направление в современной кардиологии – воздействие на процесс поражения сосудистой стенки (атеросклероз) путем модификации факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; коррекция их должна быть максимально ранней и по возможности полной (Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention, 1998).

Повышенное АД, даже в форме «мягкой» АГ, рассматривается современными кардиологами как один из наиболее мощных факторов повреждения сосудистой стенки (Stamler R., 1989, Collins R., 1990). Известно, что лечение «мягкой» АГ (I-II степени) следует начинать одним препаратом в эффективных минимальных дозах (Арабидзе Г.Г., 1997). В настоящее время в медикаментозном лечении АГ явно укрепляют свои позиции ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция (АК) (HOT Study Group, 1998; NORDIL Study Group, 1997; INSIGHT Study Group, 1999). Вопросы применения АК, обладающих гипотензивным и антиангинальным действием у больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени, заслуживают пристального внимания.

Актуальной является также коррекция факторов риска ИБС у пациентов с нарушениями углеводного обмена, так как распространенность инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) II типа постоянно растет, достигая масштабы пандемии (King H., Aubert R.E., Herman H.E., 1999). Больные СД II типа, перенесшие ИМ, имеют менее благоприятный долгосрочный и краткосрочный прогноз по сравнению с

больными без СД (Aronson D., Rayfield E.J., Chesebro J.Y., 1997; FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group, 1998). По данным литературы есть основания полагать, что АК улучшают прогноз сердечно-сосудистых осложнений у больных СД II типа с изолированной систолической АГ (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Интерес в плане лечения пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ, представляет бензотиазепиновый АК - дилтиазема гидрохлорид (Д), оказывающий вазодилатирующее и кардиотропное действие. Новизну представляет также комплексная оценка клинических и фармакокинетических аспектов его применения, так как данные о фармакокинетике дилтиазема у категории больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ и нарушениями углеводного обмена, отсутствуют. Необходимо добавить, что известные исследования фармакокинетики Д проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, являющейся трудоемкой и дорогостоящей методикой. Использование методики инверсионной вольтамперометрии позволяет успешно решить эту проблему (Ивановская Е.А., 1999).

Цель исследования. Изучить антиишемическую и антигипертензивную эффективность бензотиазепинового АК дилтиазема и ингибитора АПФ эналаприла в восстановительном лечении больных с постинфарктной дисфункцией сердца, отягощенной артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ антиангинального и антиишемического эффектов бензотиазепинового АК дилтиазема и ингибитора АПФ эналаприла при однократном приеме и при 4-недельной курсовой терапии у пациентов ИБС с постинфарктной дисфункцией сердца, отягощенной АГ.
2. Провести анализ антигипертензивной эффективности бензотиазепинового АК дилтиазема и ингибитора АПФ эналаприла по показателям суточного мониторинга артериального давления при 4-

недельной курсовой терапии у пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени.

3. Изучить закономерности фармакокинетики и фармакодинамики дилтиазема у больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени.

4. Выявить особенности клинической, антигипертензивной и гемодинамической эффективности дилтиазема у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией левого желудочка, отягощенной АГ I-II степени нарушениями углеводного обмена.

5. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические особенности бензотиазепинового АК дилтиазема, предложить рациональные рекомендации по его использованию у пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени и наличием нарушений углеводного обмена.

Научная новизна. Новыми являются результаты сравнения клинических испытаний бензотиазепинового АК дилтиазема и ингибитора АПФ эналаприла в селективной популяции больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени. Впервые проведены фармакокинетические исследования дилтиазема с использованием метода инверсионной вольтамперометрии у категории пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени и нарушениями углеводного обмена. Впервые установлены предикторы субтоксической концентрации Д в крови, а именно наличие нарушений углеводного обмена и сердечной недостаточности у данной категории больных.

Практическая значимость. На основании полученных данных предложены рациональные рекомендации по использованию дилтиазема и эналаприла у пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ. Установлено влияние нарушений углеводного обмена и СН на концентрацию дилтиазема в крови у исследованной группы больных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ (среди которых: 1- изобретение, 1- статья в центральной печати).

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, кафедры госпитальной терапии Сибирского Государственного Медицинского Университета.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Антигипертензивная эффективность бензотиазепинового АК дилтиазема и ингибитора АПФ эналаприла у пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка, отягощенной АГ I-II степени, практически одинакова; антиишемическая эффективность выше у дилтиазема.
2. По данным исследования фармакокинетики дилтиазема установлена большая вариабельность величин его концентрации в крови. Показано, что ведущее значение по влиянию на концентрацию дилтиазема в крови имеет факт нарушений углеводного обмена: у больных с сахарным диабетом II типа и нарушением толерантности к глюкозе чаще регистрировалась так называемая «субтоксическая» концентрация препарата (то есть $C_{cp} \geq C_s$, тогда как в норме должно быть: $C_s > C_{cp} > C_{эф}$). Для нее характерно: замедление выведение препарата, уменьшение степени захвата препарата тканями из плазмы крови и увеличение начальной концентрация препарата в крови.
3. У пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка, ассоциированной с АГ I-II степени и нарушениями углеводного обмена, антигипертензивная и антиишемическая эффективность дилтиазема значительно ниже ($p < 0,05$), а количество побочных реакций выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена.

Апробация диссертации. Основные материалы работы доложены на: «Международном конгрессе «Науки о человеке» (Томск, 2000), заседании экспертного семинара НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН (Томск, 24 июня 2003).

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 139 листах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических

рекомендаций, списка использованной литературы (182 источника), иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных проводилась в отделении сердечной недостаточности НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН (руководитель, – доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ, действительный член Международной академии Информатизации, профессор Александр Трофимович Тепляков).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследованных групп

Клинические данные, единицы измерения	Д, n=65	Э, n=61
Средний возраст, M±m лет	53,2±1,1	53,4±1,2
Давность ОИМ, M±m лет	2,2±0,1	2,1±0,2
Первичный ОИМ, n (%)	53 (81,5)	50 (81,9)
Повторный ОИМ, n (%)	12 (18,5)	11 (18)
Манифестация ИБС с ОИМ, n (%)	40 (61,5)	36 (59)
Стенокардия до ОИМ менее 1 года, n (%)	15 (23,1)	12 (19,7)
Стенокардия до ОИМ более 1 года, n (%)	9 (13,8)	8 (13,1)
Стенокардия до ОИМ более 2 лет, n (%)	3 (4,6)	3 (4,9)
Стенокардия напряжения, I ФК, n (%)	5 (7,7)	5 (8,2)
Стенокардия напряжения, II ФК, n (%)	23 (35,4)	22 (36,1)
Стенокардия напряжения, III ФК, n (%)	35 (53,8)	32 (52,5)
Коронарное шунтирование после ОИМ, n (%)	23 (33,4)	21 (34,4)
Баллонная ангиопластика после ОИМ, n (%)	9 (13,8)	8 (13,1)
СН, II ФК по NYHA, n (%)	35 (53,8)	33 (54,1)
СН, III ФК по NYHA, n (%)	7 (10,8)	5 (7,2)
Сахарный диабет II типа, n (%)	16 (24,6)	15 (24,6)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	19 (29,2)	21 (34,4)
Ожирение, n (%)	9 (13,8)	10 (16,4)
Продолжение курения, n (%)	49 (75,4)	46 (75,4)
Хронический бронхит, n (%)	52 (80)	49 (80,3)
Хронический холецистит, n (%)	47 (72,3)	45 (73,8)
Хронический пиелонефрит, n (%)	19 (29,2)	13 (21,3)

Примечание: Д- группа больных, получавших дилтиазем; Э – эналаприл.

Объектом данной работы, явились 2 группы мужчин, перенесших крупноочаговый ИМ давностью более 6 месяцев и сопутствующей АГ I-II

степени в 126 (100%) случаев (табл.1). Почти половина 61 (48%) пациентов была подвергнута хирургической коррекции коронарного русла (АКШ, МКШ и БАП) за год до начала исследования. Все пациенты имели СН II-III ФК (NYHA).

Методы исследования. Общеклиническое обследование пациентов сочеталось с комплексом инструментальных и параклинических исследований, необходимых для установления корректного диагноза: эхокардиография, рентгеноконтрастная коронарная ангиография и левая вентрикулография, сцинтиграфия миокарда с ^{199}Tl хлоридом. Комплексное обследование проводилось в тесном сотрудничестве с другими подразделениями НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, в частности, с лабораторией радионуклидных методов исследований (руководитель – член-корр. РАМН Лишманов Ю.Б.), лабораторией функциональных методов исследования (руководитель – проф. Дудко В.А.), рентгенодиагностическим отделением (руководитель – к.м.н. Федоров А.Ю.), клинικο-диагностической лабораторией.

В качестве специальных методов исследования использовались: нагрузочные велоэргометрические тесты, метод суточного мониторирования АД, метод инверсионной вольтамперометрии (фармакокинетические исследования Д проводились под руководством доктора фармацевтических наук Ивановской Е.А. и доктора медицинских наук Нестерова Ю.И.).

Дизайн исследования. Открытое клинически контролируемое рандомизированное исследование методом параллельных групп сравнения.

Характеристика назначаемого лечения. В I группе пациентов, получавших дилтиазем (Д) (Кардил фирмы ORION, Финляндия) 240 мг/сут, было 65 человек, во II, принимавших эналаприл ((Э) Энап фирмы KRKA, Словения)) 20 мг/сут, наблюдался 61 пациент. В качестве базовой терапии ИБС пациенты получали аспирин в дозе 125 мг/сут и нитроглицерин для купирования приступов стенокардии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности Д и Э с подбором эффективных доз проводилась методом парных ВЭМ. Установлено, что однократный прием Д способствовал повышению физической толерантности на 40%, а Э – на 29%; в результате курсового лечения прирост ТФН в группе Д составил 84%, а Э –52% ($p < 0,02$) (рис.1). После 4-недельного лечения Д суточное количество приступов стенокардии сократилось ($p < 0,01$) в 7 раз (с $4,7 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,1$), тогда как в группе Э частота стенокардии снизилась в 1,8 раз (с $4,8 \pm 0,2$ до $2,7 \pm 0,06$) (рис.2). Снижению частоты и тяжести стенокардии сопутствовало явное ($p < 0,01$) уменьшение суточной потребности в нитроглицерине. На фоне курсового лечения Д - в 7,9 раз (с $4,4 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,2$ табл./сут), а после лечения Э - в 1,5 раза (с $4,1 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,1$ табл./сут) (рис.3). Клинически этот факт отражал регресс коронарной недостаточности.

Таким образом, более выраженные антиишемический и антиангинальный эффекты можно отметить при курсовой терапии Д, чем Э.

При изучении параметров центральной гемодинамики обнаружено следующее: ЧСС в условиях покоя Д снижал сильнее на 9%, систолическое АД Э снижал сильнее на 7%, УО Д повышал сильнее на 8%. На высоте пороговой нагрузки при применении Д более выраженное увеличение УИ на 9,5%, сердечного индекса на 11,8%, УО на 6%, МО на 5%.

Оценка антигипертензивной эффективности проводилась методом СМАД. При использовании как Э, так и Д наблюдались лишь тенденции к снижению средних (по группам) величин САД и ДАД (суточного, дневного, ночного). Однако достоверную динамику при использовании препаратов можно было наблюдать в показателях «нагрузки давлением» (табл. 2), которые используются для количественной оценки эпизодов повышения АД и отражают гипербарическую нагрузку на «органы - мишени». Практически все индексы времени и нормированные индексы площади под кривой значительно ($p < 0,05$) уменьшились на 25-50%.

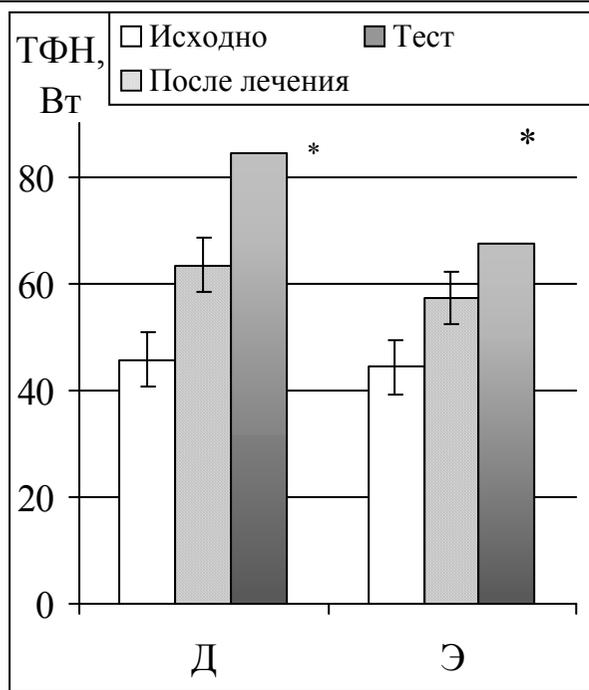


Рис.1. Динамика физической толерантности при проведении острого фармакологического теста с 60 мг Д и с Э 10 мг и курсового 4-недельного лечения, Вт. * - $p < 0,05$.

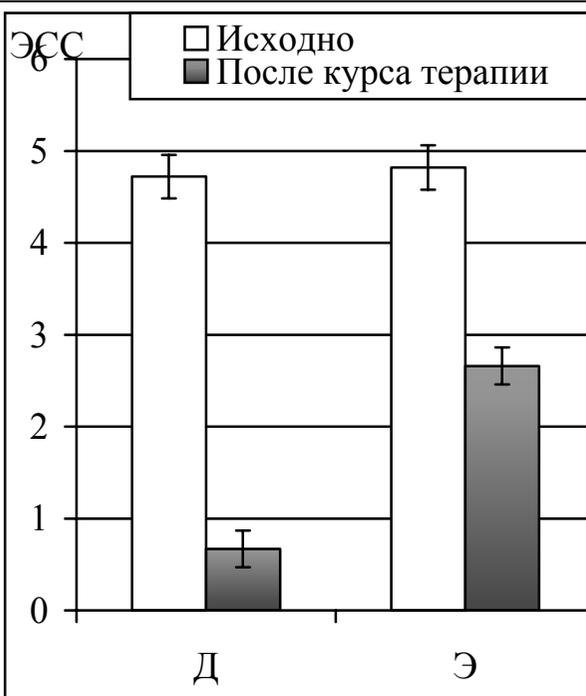


Рис. 2. Динамика частоты эпизодов стенокардии в сутки (ЭСС) при курсовом лечении Д и Э, $M \pm m$. * - $p < 0,05$ в группах, ^^ - $p < 0,05$ между группами.

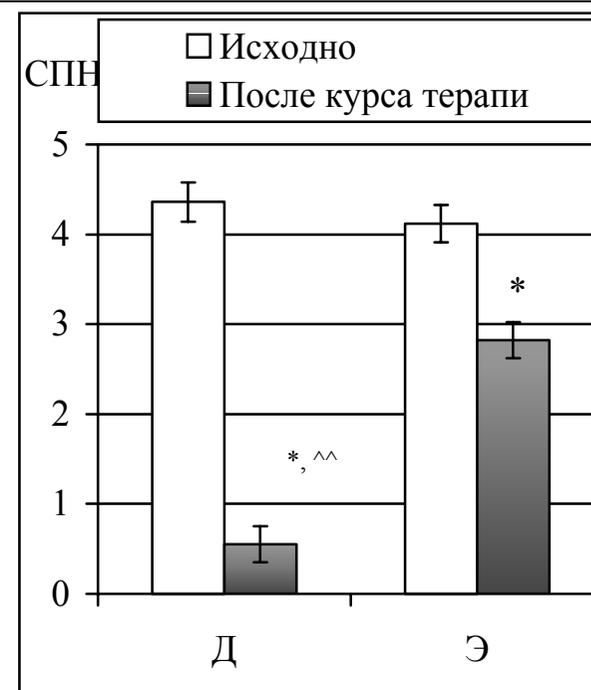


Рис.3. Динамика суточной потребности в НТГ (СПН) при курсовом лечении Д и Э, $M \pm m$. * - $p < 0,05$ в группах, ^^ - $p < 0,05$ между группами.

Таблица 2

Изменение показателей «нагрузки давлением» у больных, перенесших ИМ, ассоциированный АГ при 4-недельной курсовой терапии (M±m)

Показатель	Дилтиазем			Эналаприл			P _{д-э}
	Исходно	Курс	ΔM, %	Исходно	Курс	ΔM, %	
ИВСАДсут, %	69,4±8,8	51,3±6,7	-26,0*	70,5±9,0	47,9±8,4	-32,0*	Нд
ИВДАДсут, %	60,9±7,5	40,3±6,8	-33,9*	66,5±7,8	43,7±8,6	-34,3*	Нд
НИПСАД, мм рт ст	14,9±3,2	8,5±1,6	-43,1*	16,3±3,1	8,1±2,6	-50,6*	Нд
НИПДАД, мм рт ст	8,8±2,0	4,4±1,1	-49,5*	9,9±1,9	5,8±1,8	-41,6*	Нд
ИВСАДд, %	66,2±8,2	49,0±6,6	-25,9*	65,9±9,0	44,7±8,2	-32,1*	Нд
ИВДАДд, %	60,2±6,9	42,2±6,7	-29,9*	64,6±7,9	45,4±9,0	-29,8*	Нд
НИПСАДд, мм рт ст	14,5±2,7	7,2±1,4	-50,3*	14,6±2,9	9,9±3,0	-32,6*	Нд
НИПДАДд, мм рт ст	8,8±2,0	4,3±1,0	-51,0*	9,9±1,9	7,2±2,5	-27,4*	<0,05
ИВСАДн, %	84,0±9,1	49,9±8,4	-40,5*	80,1±9,4	53,8±9,3	-32,8*	Нд
ИВДАДн, %	68,9±8,2	44,1±8,0	-36,0*	69,7±9,2	45,2±7,9	-35,2*	Нд
НИПСАДн, мм рт ст	21,7±3,5	9,6±2,4	-55,9*	19,7±3,7	6,5±2,1	-67,2*	Нд
НИПДАДн, мм рт ст	9,7±2,3	4,5±1,3	-53,4*	10,0±1,8	3,6±1,0	-64,3*	Нд

Примечание:* - p<0,05 между исходным значением и значением после курсовой терапии, ИВ- индекс времени, НИП – нормированный индекс площади, С- систолическое, Д - диастолическое, АД – артериальное давление, д - день, н - ночь.

Достоверные отличия между группами наблюдались в степени снижения НИПДАД (нормированного индекса площади диастолического АД днем): эффект Д при этом оказался более выраженным.

Таким образом, динамика показателей «нагрузки давлением» более наглядно иллюстрирует эффективность курсового применения препаратов у больных с АГ I-II степени.

В обеих группах имелась тенденция к увеличению количества «dipper» ($10\% < СИ < 20\%$) пациентов за счет уменьшения количества «non-dipper» ($0\% < СИ < 10$). Необходимо отметить тенденцию более выраженный (хотя и статистически недостоверному) эффект при приеме Э.

При курсовом лечении получены практически одинаковые эффекты Д и Э на: 1) средние показатели АД, 2) показатели «нагрузки давлением», 3) вариабельность АД, 4) суточный индекс. Весьма важным во вторичной профилактике ИБС и постинфарктной дисфункции эффектом этих препаратов является значительное снижение показателей «нагрузки давлением», так как гипербарическая нагрузка на миокард, несомненно, ухудшает прогноз заболевания для этой группы пациентов.

Переносимость препаратов при курсовом лечении оценивалась путем сравнения числа случаев отмены препаратов или снижения их доз (рис 4, 5). Основными причинами отмены Д (21%) были: тремор, слабость – 6 (9,2%) человек, тошнота – 3 (4,6%) человек чувство жара, гиперемия лица и головная боль - у 4 (6,1%). Основными причинами снижения дозы Д являлись: гипотоническая реакция у 17 (26,1%) пациентов. В группе больных, получавших эналаприл, снижение дозы потребовалось у 3 (4,9%) человек вследствие чрезмерного снижения АД. Таким образом, нельзя не отметить значительно лучшую переносимость Э по сравнению с Д.

Учитывая высокий процент отмены препарата и необходимость снижения дозы у группы больных, получавших Д, возникла необходимость в исследовании изучения особенностей фармакокинетики дилтиазема у этой группы больных.

Фармакокинетические исследования Д проводились посредством

инверсионной вольтамперометрии (методом стандартных добавок). Установлены значительные индивидуальные колебания проанализированных показателей D в крови у больных. Эти колебания обусловлены тем, что в ряде случаев концентрация D в крови оказалась выше C_s (стационарная (токсическая) концентрация в крови), несмотря на то, что пациентам давалась клинически эффективная разовая доза, подобранная при парном ВЭМ-тесте. Клинически этот факт отражает частоту побочных эффектов. Однако разброс средних величин не должен превышать 1-2 стандартных отклонений по строгой выборке. В связи с этим, возник закономерный вопрос: какие факторы влияют на появление D в крови в терапевтической или субтоксической концентрации? Для решения этой задачи нами проведен регрессионный анализ, с целью выяснить наиболее значимые предикторы концентрации D в крови.

В статистическую регрессионную модель были включены фармакокинетические параметры D , лабораторные и все клинические показатели. В результате обнаружено, что 2 клинических фактора - это уровень гликемии после углеводной нагрузки и ФК СН (по NYHA) имели статистически достоверное влияние на концентрацию D в крови, посредством изменения основных фармакокинетических параметров: C_0 - начальной концентрации препарата в крови, V_d - объема распределения препарата (характеризующий степень захвата препарата тканями из плазмы крови) и Cl_t - общего клиренса препарата (характеризующий скорость «очищения» организма от лекарственного вещества).

Влияние уровня гликемии после углеводной нагрузки и ФК СН (по NYHA) на один из основных фармакокинетических показателей - (V_d). Чем выраженнее сердечная недостаточность ($r = -0,95$ при $p = 0,001$) и выше уровень гликемии после углеводной нагрузки ($r = -0,73$ при $p = 0,025$), тем ниже объем распределения препарата в тканях (V_d) (рис. 6). Подобная закономерность наблюдалась и для величины Cl_t . Концентрации D в крови положительно коррелировали с C_0 ($r = 0,74$ при $p = 0,02$ для C_s , $r = 0,83$ при $p = 0,006$ для C_{cp} , $r = 0,94$ при $p = 0,0001$ для C_{ef}), т.е. при увеличении C_0

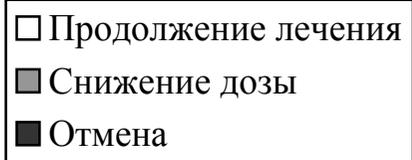
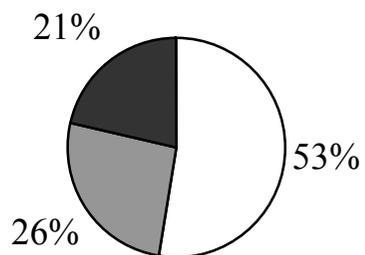


Рис. 4. Диаграммы долей случаев отмены, снижения дозы и оконченого 4-недельного курсового приема дилтиазема.

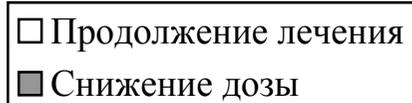
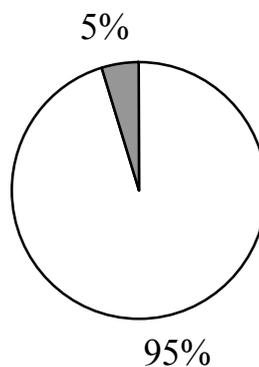


Рис. 5. Диаграммы долей случаев отмены, снижения дозы и оконченого 4-недельного курсового приема эналаприла.

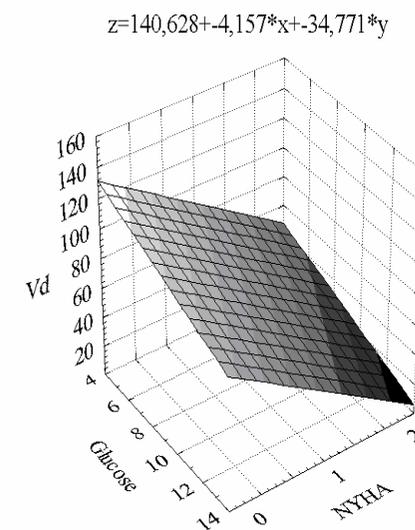


Рис. 6. Взаимосвязь объема распределения препарата (Vd) Д с ФК СН по NYHA и уровнем гликемии через 2 часа после углеводной нагрузки. Разными оттенками серого цвета представлены значения Vd/л.

показатели токсической (C_s), минимальной эффективной (C_{ef}) и (C_{cp}), соответственно увеличивались. При увеличении C_{cp} , уменьшении величин V_d и Cl_t можно прогнозировать «выход» C_{cp} за верхний предел «коридора безопасности» (Соловьев В.Н. и соавт., 1980), ограничивающийся по верхнему уровню значением C_s и по нижнему уровню значением C_{ef} .

Следовательно, два патогенетических фактора ИБС, в частности, нарушение углеводного обмена и выраженность СН имели однонаправленное и доминирующее влияние на изменение фармакокинетических параметров и характеризовались угнетением дилтиазем-транспортной функции крови, что определяло появление высоких концентраций Д в крови.

Наши результаты показывают, что предикторами субтоксической концентрации Д в крови при назначении эффективной дозы (подобранной при парном ВЭМ-тесте) является в первую очередь наличие нарушений углеводного обмена (по данным нагрузочного теста с глюкозой), при условии одного класса СН (по NYHA) у пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Особенности фармакокинетики дилтиазема в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена ($M \pm m$)

Показатель	I, n=7	II, n=6	p
$t_{1/2}$, ч	4,70±0,30	4,00±0,13	0,06
T_{max} , ч	3,55±0,29	3,19±0,23	0,22
$K_{эл}$,	0,22±0,02	0,24±0,01	0,46
K_{01} ,	0,87±0,14	1,37±0,23	0,36
D_H , мг	66,5±2,15	99,15±6,34	0,05*
$D_{под}$, мг	29,48±3,47	55,95±7,28	0,05*
% $D_{под}$ от D_H	44,42±2,38	56,30±2,54	0,06
$C_s \cdot 10^{-7}$, г/мл	14,09±1,59	10,70±1,40	0,03*
$C_{cp} \cdot 10^{-7}$, г/мл	13,05±1,49	4,19±0,13	0,03*
$C_{ef} \cdot 10^{-7}$, г/мл	6,38±0,67	3,97±0,21	0,05*
$C_{max} \cdot 10^{-7}$, г/мл	14,26±1,85	12,69±1,47	0,62
$C_0 \cdot 10^{-7}$, г/мл	7,04±0,76	2,78±0,15	0,01*
V_d	47,32±4,45	104,03±5,98	0,05*
Cl_t	10,37±1,39	24,70±1,72	0,02*

Примечание: I- подгруппа больных ИБС с нарушениями углеводного обмена, II- подгруппа больных ИБС без нарушений углеводного обмена.

При этом в группе пациентов с нарушениями углеводного обмена показатели $C_{ср}$ и C_0 превышает в 2,5-3 раза, а показатели объема распределения препарата в тканях (V_d) и общего клиренса препарата (Cl_t) ниже в 2-2,5 раза, чем у пациентов в группе без нарушений углеводного обмена. Соответственно этому расчетные показатели начальной (D_n) и поддерживающей дозы ($D_{под}$) в группе больных с нарушениями углеводного обмена ниже в 1,5-2 раза.

В связи с этим, оказалось весьма целесообразным рассмотреть клиническую эффективность D в зависимости от состояния углеводного обмена. Учитывая это, из группы пациентов с постинфарктной дисфункцией, ассоциированной с АГ, получавших D , нами были выделены 2 подгруппы, различных по наличию нарушений углеводного обмена. Достоверных отличий в частоте встречаемости различных ФК СН по NYHA в указанных подгруппах не было. Первую подгруппу (I), основную, составили 35 (54%) пациентов с нарушениями углеводного обмена (из них с НТГ – 19 (29,2%) человек и 16 (24,6%) пациентов с СД II типа, I-II степени). Вторую подгруппу (II), подгруппу сравнения, составили 30 (46%) человек без нарушений углеводного обмена.

Необходимо отметить, что почти все случаи отмены (13 человек, - 37,1%) D произошли в подгруппе больных с НТГ и СД, лишь один случай отмены препарата отмечен в подгруппе II. Случаи необходимости снижения дозы из-за гипотонической реакции были в обеих подгруппах, но у больных с нарушениями углеводного обмена достоверно ($p < 0,05$) чаще – у 15 (43%), в то время как в подгруппе сравнения - у 2 (7%).

В результате курсового лечения D средние значения физической толерантности в исследованных подгруппах достоверно возросли. В I подгруппе ТФН повысилась на 40% (с $44,3 \pm 0,1$ Вт до $62,4 \pm 0,3$ Вт), а во II подгруппе на 125% (с $40,5 \pm 0,2$ Вт до $90,1 \pm 0,4$ Вт), что на 85% выше, чем в подгруппе больных с нарушениями углеводного обмена (рис. 7, 8, 9).

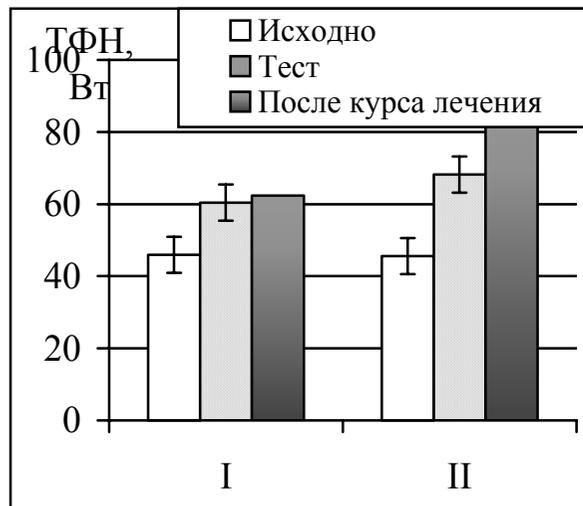


Рис. 7. Динамика ТФН при проведении острого фармакологического тестирования с Д у больных с нарушением углеводного обмена (I), и без изменений углеводного обмена (II); * - $p < 0,05$

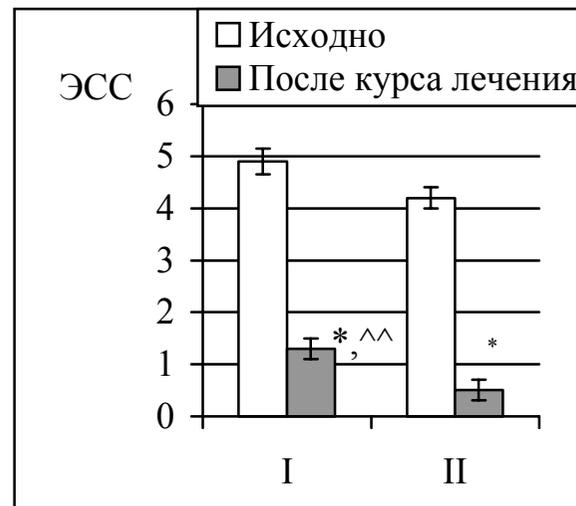


Рис. 8. Динамика суточной частоты стенокардии при 4-недельном курсовом лечении Д в дозе 240 мг/сут у больных с нарушением углеводного обмена (I), и нормальным углеводным обменом (II), * - $p < 0,05$ в подгруппах, ^^ - $p < 0,05$ между подгруппами I и II.



Рис. 9. Динамика суточной потребности в НТГ при 4-недельном курсовом лечении Д в дозе 240 мг в сутки у больных с нарушением углеводного обмена (I), и нормальным углеводным обменом (II). * - $p < 0,05$ в подгруппах, ^^ - $p < 0,05$ между подгруппами I и II.

После 4-недельного курсового применения Д количество приступов стенокардии в сутки у пациентов обеих подгрупп ($p < 0,01$) снизилось, но у пациентов с наличием нарушений углеводного обмена в ($p < 0,01$) меньшей степени: у пациентов I подгруппы в 3 раза (с $4,9 \pm 0,01$ до $1,3 \pm 0,01$ приступов), тогда как у больных II подгруппы почти в 8 раз (с $4,2 \pm 0,02$ до $0,51 \pm 0,02$) эпизодов в сутки). Суточная потребность в нитроглицерине у больных I подгруппы уменьшилась ($p < 0,05$) в 2,5 раза (с $4,4 \pm 0,2$ до $2,1 \pm 0,2$), а во II подгруппе - в 9 раз (с $4,1 \pm 0,1$ до $0,45 \pm 0,2$ табл./сут). При курсовом лечении Д у пациентов с нарушением углеводного обмена в меньшей степени уменьшились ($p < 0,05$) в покое такие показатели гемодинамики, как: ЧСС, САД, АДср, ОПСС, ДП а также в меньшей степени увеличились УО, МО, УИ. Такая же динамика отмечалась и на высоте нагрузочной пробы.

По результатам СМАД почти все показатели «нагрузки давлением» отличались, причем у пациентов без нарушения углеводного обмена наблюдалась ($p < 0,05$) положительная динамика всех показателей, тогда как у пациентов с нарушениями углеводного обмена не наблюдалось положительной динамики ИВСАДсут, ИВДАДсут, НИПСАДсут, ИВСАДд (табл. 4). Исходно у пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени, а также с наличием нарушений углеводного обмена $10\% < СИ < 20\%$ («dipper») встречались реже, чем у таких же больных, но без нарушений углеводного обмена. После 4-недельной терапии их количество еще уменьшилось до 59%, но так как у части из них препарат был отменен, то это повлияло на процент. В то же время у больных II подгруппы 4-недельная курсовая терапия Д способствовала возрастанию пациентов «dipper» с 80 до 93%.

Согласно вышеизложенному, у пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени и нарушениями углеводного обмена, динамика показателей СМАД при курсовой терапии Д оказалась менее благоприятной, чем у таких же больных, но без нарушений углеводного обмена.

Таблица 4

Показатели «нагрузки давлением» у больных исследованных подгрупп при курсовой терапии (M±m)

Показатель	I подгруппа			II подгруппа			P _{I-II}
	Исходно	Курс	ΔM, %	Исходно	Курс	ΔM, %	
ИВСАДсут, %	58,5±9,3	58,2±8,1	+0,5	68,7±7,6	38,1±24,6	-44,6*	<0,05
ИВДАДсут, %	40,7±7,7	43,4±8,5	+6,6	63,0±8,2	33,9±24,2	-46,1*	<0,05
НИПСАД, мм рт ст	11,8±2,5	10,8±2,2	-8,4	15,8±3,0	5,6±3,6	-64,7*	<0,05
НИПДАД, мм рт ст	4,3±1,3	5,1±1,4	+17,6*	9,8±2,3	3,3±4,5	-66,1*	<0,05
ИВСАДд, %	59,4±8,5	54,7±7,7	-8,0	62,3±7,7	36,8±27,0	-40,9*	<0,05
ИВДАДд, %	42,6±7,4	48,6±8,0	+14,1*	59,5±9,6	31,3±25,0	-47,3*	<0,05
НИПСАДд, мм рт ст	12,7±2,3	8,4±1,9	-34,0*	14,0±2,7	6,2±4,8	-55,7*	Нд
НИПДАДд, мм рт ст	4,4±1,2	5,3±1,3	+20,0*	9,4±2,5	3,0±3,2	-68,3*	<0,05
ИВСАДн, %	62,3±11,5	55,0±11,0	-11,7*	82,4±8,5	39,8±26,4	-51,7*	<0,05
ИВДАДн, %	44,3±9,2	49,5±10,2	+11,8*	69,5±9,5	32,0±22,7	-54,0*	<0,05
НИПСАДн, мм рт ст	13,9±3,1	12,2±3,1	-12,3*	20,0±4,4	3,1±1,8	-84,6*	<0,05
НИПДАДн, мм рт ст	4,8±1,6	5,5±1,7	+14,0*	10,8±2,4	1,6±1,6	-85,4*	<0,05

Примечание: I – подгруппа больных с нарушением углеводного обмена, II - подгруппа больных без нарушений углеводного обмена, * - p<0,05 между исходным значением и значением после курса, ИВ- индекс времени, НИП – нормированный индекс площади, С- систолическое, Д- диастолическое, АД – артериальное давление, д- день, н- ночь.

ВЫВОДЫ

1. У больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени, профилактическая 4-недельная курсовая терапия бензотиазепиновым АК Д в суточной дозе 240 мг обеспечивает положительные антиишемический и антигипертензивный эффекты, снижая частоту стенокардии в 7 раз, суточную потребность в нитроглицерине в 8 раз, увеличивая физическую толерантность на 84,2%, снижая ОПСС и ЧСС на 32% и 10% соответственно.
2. Антиишемическая и антигипертензивная эффективность ингибитора АПФ эналаприла в суточной дозе 20 мг при 4-недельной курсовой терапии эффективна в 95% случаев при восстановительном лечении больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени.
3. У пациентов, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени и СД II типа, антиишемическая и антигипертензивная эффективность Д проявляется меньшим (в 2,2 раза) снижением частоты стенокардии и суточной потребности в нитроглицерине (в 4,5 раза), повышением физической толерантности (на 26%), уменьшением скорости утреннего подъема АД (на 33%), по сравнению с пациентами, перенесшими ИМ, но без нарушений углеводного обмена.
4. По данным фармакокинетического исследования дилтиазема отмечалась большая вариабельность величин у больных, перенесших ИМ, ассоциированный с АГ I-II степени. Ведущее значение по влиянию на фармакокинетические параметры дилтиазема в крови имели выраженность нарушений углеводного обмена и ФК СН (по NYHA): теснота корреляции между классом СН (по NYHA), уровнем гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой и средней концентрацией Д ($r = 0,72$; $p < 0,05$ с уровнем гликемии; $r = 0,71$; $p < 0,05$ для СН (по NYHA)), с V_d Д ($r = -0,91$ при $p = 0,001$ с уровнем гликемии и $r = -0,87$ при $p = 0,006$ для СН (по NYHA)), общим клиренсом препарата ($r = -0,73$ при $p = 0,025$ с уровнем гликемии и $r = -0,95$ при $p = 0,001$ для СН (по NYHA)).

5. У пациентов с постинфарктной дисфункцией миокарда, ассоциированной с АГ I-II степени и нарушениями углеводного обмена, переносимость Д значительно ниже (в 37,1% случаев - необходимость отмены препарата, в 42,9% случаев – снижение дозы), по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (3,4% случаев – отмены препарата, 6,7% случаев – снижение дозы).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с АГ I-II степени и со II ФК СН (по NYHA) для достижения оптимального антигипертензивного и антиишемического эффектов следует назначать Д в начальной дозе не превышающей 100 мг, поддерживающей дозе - 56 мг (или 56% от начальной дозы), суточной дозе не выше 335 мг.
2. С целью эффективной вторичной профилактики ишемической дисфункции ЛЖ, ассоциированной с АГ I-II степени, протекающей на фоне нарушенной толерантности к глюкозе или СД II типа, предпочтительней и безопасней использовать ингибиторы АПФ (в частности, Э в дозе, подобранной индивидуально до 20 мг/сут. При необходимости назначения Д пациентам этой группы начальная доза Д не должна превышать 66,5 мг, поддерживающая - 30 мг (или 44% от начальной дозы), в суточной дозе не выше 180 мг.
3. В качестве критериев эффективной антигипертензивной медикаментозной терапии у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с АГ I-II степени следует отдавать предпочтение показателям «нагрузки давлением» и величине утреннего подъема АД по результатам СМАД, снижающихся не менее чем на 25-50%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Количественное определение эналаприла. – Рос. Патент. № 2175128. – от 26.05.2000г. (Соавт. Ивановская Е. А., Гусакова А.М., Карбоинов Ю.А.)
2. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики кардила 60 мг у больных ИБС, перенесших ИМ, с сопутствующей артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена. // Сборник статей молодых ученых по материалам конгресса «Науки о человеке». – Томск. - 2000. – С.54-55 (Соавт. Гусакова А.М.)
3. Эффективность малых доз Д при контроле терапевтической концентрации в крови у больных, перенесших ИМ, с сопутствующей АГ. // Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины: Матер. молодеж. науч. конф. СО РАМН. – Новосибирск. – 2000. – С.84-85 (Соавт. Гусакова А.М.)
4. Фармакокинетические исследования кардила у больных с ИБС и АГ. // Химико-фармацевтический журн. – 2000. – Том 34, № 11. – С.3-4 (Соавт. Ивановская Е.А., Тепляков А.Т., Гусакова А.М.)
5. Влияние блокаторов АТ₁-рецепторов ирбесартана на суточный профиль АД и физическую толерантность у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ. // Тез. докл. конф. «Острый коронарный синдром: проблема патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии». – Томск, март 2001г. – С.169-170 (Соавт.: Тепляков А.Т., Иванникова О. А.)
6. Влияние кардила на коронарную недостаточность и суточный профиль АД у больных, перенесших ИМ с сопутствующей АГ. // Тез. докл. конф. «Острый коронарный синдром: проблема патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии». – Томск, март 2001г. – С.154-155 (Соавт.: Тепляков А.Т., Иванникова О.А., Аптекарь В.Д.)