

УДК 615.272+616-005.4+616.127+616.127-005.8

Т.В.Передрук

ВПЛИВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ АНТИАНГІНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ТА ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА БЕЗБОЛЬОВУ ІШЕМІЮ МІОКАРДА

Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. – проф. Н.М.Середюк)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Безбольова ішемія міокарда (БІМ) є особливою формою ІХС, яка характеризується атеросклеротичним ураженням коронарних артерій та виникненням ішемії міокарда, при якій інтенсивність еферентної ноцицептивної стимуляції не досягає рівня, достатнього для виникнення відчуття болю. У патогенезі БІМ водночас відзначають менший ступінь вираженості атеросклеротичних та ішемічних змін порівняно зі стабільною стенокардією напруги. Безбольова ішемія міокарда відзначається збільшенням рівня β-ендорфінів у сироватці крові, що є показником ступеня ішемізації

міокарда. Важливість цього показника визначається відсутністю у хворих больових відчуттів. Водночас існують різні стратегії лікування безбольової ішемії міокарда. У проведеній нами роботі відзначено позитивний вплив лівообертаючого ізомеру амлодипіну на ступінь ішемії міокарда за даними холтеровського моніторингу ЕКГ та на рівень β-ендорфінів у хворих на БІМ, що свідчить про необхідність перегляду існуючого підходу до лікування таких осіб.

Ключові слова: безбольова ішемія міокарда, β-ендорфіни, S-амлодипін.

Вступ. Безбольова ішемія міокарда – захворювання, яке не супроводжується клінічною маніфестацією, не характеризується чітко окресленими скаргами і тому важко піддається ранній діагностиці. Необхідність використання високотехнологічних методів обстеження утруднює верифікацію та диференційну діагностику цієї патології [3, 4, 5, 12]. На сьогодні залишаються не розробленими стандарти лікування БІМ, що, в основному, пов'язане з відсутністю достатньої доказової бази в цій сфері [4].

Atenolol Silent Ischemia Study Trial (ASIST) – перше рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження, в якому доказана здатність β-адреноблокаторів знижувати частоту виникнення епізодів безбольової ішемії міокарда та покращувати прогноз таких пацієнтів [9].

Блокатори кальцієвих каналів покращують прогноз у постінфарктних пацієнтів, як показано в дослідженні DAVIT II для верапамілу, та при аналізі підгрупи пацієнтів без ознак СН у розвідці MDPIT для дилтіазему. Дослідження INTERCEPT продемонструвало тенденцію до зниження вихідних точок: коронарної смерті, нефатального повторного інфаркту міокарда, рефрактерної ішемії міокарда та значне зниження частоти ревазуляризації серед постінфарктних пацієнтів, які лікувалися дилтіаземом, порівняно з плацебо. БКК є також ефективними антигіпертензивними препаратами, які не володіють перевагами над іншими аналогічними засобами за клінічними результатами в цілому. Однак застосування деяких із них пов'язують із зростанням ризику серцевої недостатності. Стосовно ніфедипіну, дослідження ACTION при стабільній стенокардії з оцінкою пролонгованого ніфедипіну та плацебо впродовж 4,9 року спостереження не показало переваг застосування пролонгованого ніфедипіну порівняно з плацебо щодо комбінова-

них кінцевих точок, включаючи смерть, ІМ, рефрактерну стенокардію, інсульт та СН. Однак у цьому дослідженні продемонстровано значну ефективність терапії ніфедипіном у пацієнтів із підвищеним рівнем АТ. У дослідженні CAMELOT доведено, що антиангінальні ефекти амлодипіну порівняно з плацебо призводять до значного зниження частоти госпіталізації з приводу стенокардії [1, 9, 10]. У дослідженні CAPE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) повідомлено про значне зниження частоти нападів стенокардії (70 проти 44 %) та суттєве зменшення вживання необхідності застосування нітрогліцерину (67 проти 22 %) протягом 10 тижнів терапії амлодипіном порівняно з плацебо [9, 10].

У дослідженні TIBET (Total Ischemic Burden European Trial) порівнювались ефекти атенололу, ніфедипіну та їх комбінації при спровокованій фізичним навантаженням ішемії міокарда та загальному ішемічному навантаженні в подвійному сліпому проекті з паралельними групами. Обидва препарати в монотерапії та в комбінації зумовлювали значне покращання параметрів толерантності до навантаження та суттєве зниження рівня показників ішемії міокарда протягом доби порівняно з плацебо. Проте не відзначено вірогідної різниці між групами щодо інших параметрів ішемії міокарда. Випадки припинення лікування значно частіше мали місце в групі ніфедипіну через розвиток побічних ефектів порівняно з групами атенололу та комбінації ніфедипіну й атенололу [9, 10].

Результати рандомізованих клінічних досліджень вказують на важливість лікування безбольової ішемії міокарда, хоча єдиного підходу до тактики ведення таких осіб немає. У наведених вище клінічних дослідженнях не вивчалось питання комбінації метопрололу з амлодипіном та вплив антиагрегантної терапії на перебіг БІМ, хоча існують патогенетичні передумови для ком-

бінованої антиішемічної та антитромбоцитарної терапії при БІМ для покращання прогнозу перебігу цього захворювання.

Таким чином, досі не отримано відповіді на питання, якою має бути стандартна терапія хворих на БІМ.

Мета дослідження. Встановити взаємозв'язки між ступенем активації антиноцицептивної системи та особливостями перебігу БІМ на тлі застосування базової терапії та її комбінації з лівообертаючим ізомером амлодипіну.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 82 пацієнти з верифікованим діагнозом безболівої ішемії міокарда та 45 осіб контрольної групи, в яких не виявлено ознак ішемії міокарда. Вік хворих коливався в межах 40-70 років. Для верифікації діагнозу проведені холтеровське моніторування ЕКГ, велоергометрія. Всім пацієнтам визначали рівень ендотеліну-1 та β -ендорфінів у сироватці крові до початку лікування та після курсу антиангінальної терапії.

Велоергометрію проводили до і після проведеного лікування з метою встановлення наявності латентної ішемії міокарда та визначення толерантності до фізичного навантаження на велоергометрії моделі ВЕО-2 вранці, через 1,5-2 години після легкого сніданку, за східцеподібною методикою. Початкове фізичне навантаження становило 25 Вт. Його поступово збільшували на таку ж величину кожні 3 хв з відпочинком між навантаженнями 5 хв. Критеріями зупинки ВЕМ-проби вважали досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС), появи типового ангінозного нападу, депресії/елевації сегмента ST ≥ 1 мм, інверсія зубця Т, задишка (ЧД > 30 /хв), підвищення САТ > 220 мм рт. ст., відмова виконувати пробу.

Холтеровське цілодобове моніторування ЕКГ проводили за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва фірми «ХАІ-МЕДИКА» (м.Харків, Україна). Оцінювали наступні показники Холтер-ЕКГ-моніторингу: добову тривалість ішемії міокарда, кількість епізодів депресії чи елевації сегмента ST, тривалість ішемічного епізоду, максимальний ступінь депресії сегмента ST. Імуноферментне дослідження полягало у визначенні концентрації в сироватці крові ендотеліну-1 (ЕТ-1) та β -ендорфінів. Імуноферментний аналіз проводили за допомогою імуноферментного мікроплашкетного ридера Stat Fax 303+ з використанням реактивів "Peninsula Laboratories" (USA) для відкритих систем.

Залежно від особливостей лікування хворих з виявленою безболівою ішемією рандомізовано на дві групи. Пацієнти першої групи (n=34) отримували базову терапію (БТ), яка включала в себе метопролол-сукцинат 25 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту 100 мг/добу та аторвастатин 20 мг/добу. Пацієнтам другої групи (n=48) окрім базової терапії додатково призначали лівообертаючий ізомер S-амлодипіну (азомекс) у дозі 5 мг/добу.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладного пакета комп'ютерних програм "Microsoft Excel" з визначенням t-критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції.

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізовано показники холтеровського моніторування ЕКГ у пацієнтів першої та другої груп до початку та після призначення антиангінальної терапії. Отримані результати засвідчили достовірне покращання антиангінального ефекту при комбінації базової терапії з амлодипіном. При аналізі показників девіації сегмента ST до початку курсу антиангінальної терапії у хворих на БІМ встановлено: елевацію сегмента ST виявлено в чотирьох осіб, характер елевації – горизонтальний. Діапазон висоти елевації коливався в межах від 1 мм до 3 мм, при середньому значенні показника $2,3 \pm 0,12$ мм. Середня тривалість добової елевації дорівнювала $4,3 \pm 0,22$ хв. При аналізі часу виникнення епізодів ішемії, встановлено, що у всіх пацієнтів елевація спостерігалася у період між 10:00 та 15:00 год, що, ймовірно, асоційовано з фізичним навантаженням.

Депресія сегмента ST виявлена у 78 осіб. Діапазон глибини депресії знаходився в межах 1-3 мм при середньому значенні в групі $1,8 \pm 0,08$ мм, Середня тривалість ішемічного епізоду становила $5,4 \pm 0,24$ хв. При аналізі часу виникнення депресії сегмента ST встановлено, що більшість (64 %) епізодів припадали на активний період (6:00-22:00) та лише 36 % спостерігалися вночі. Проведено аналіз показників активності антиноцицептивної системи перед початком лікування в пацієнтів основної та контрольної груп. За основний показник активності прийнято концентрацію β -ендорфінів у крові хворих. Імуноферментний аналіз показав, що у всіх хворих на БІМ спостерігалася достовірно вища концентрація β -ендорфінів порівняно з контрольною групою. Так, середній рівень β -ендорфінів у основній групі до початку лікування дорівнював $15,3 \pm 0,67$ нг/мл, (норма 9-10,8 нг/мл), що перевищував аналогіч-

Таблиця 1

Концентрація β -ендорфінів та ендотеліну-1 у плазмі крові хворих залежно від особливостей антиангінальної терапії

Рівень показника	β -ендорфіни (нг/мл)		Ендотелін-1(пг/мл)		P
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Базова терапія	$15,2 \pm 0,47$	$11,9 \pm 0,54$	$6,1 \pm 0,28$	$5,1 \pm 0,15$	$p < 0,05$
Базова терапія + S-амлодипін	$15,43 \pm 0,34$	$9,3 \pm 0,42$	$6,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,13$	$p < 0,05$

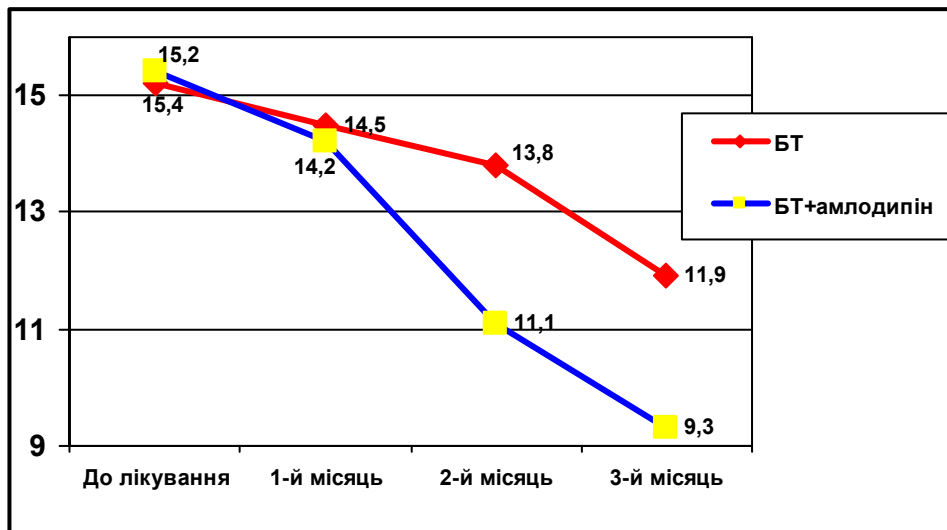


Рис. 1. Динаміка зміни концентрації β-ендорфінів з урахуванням особливостей антиангінальної терапії

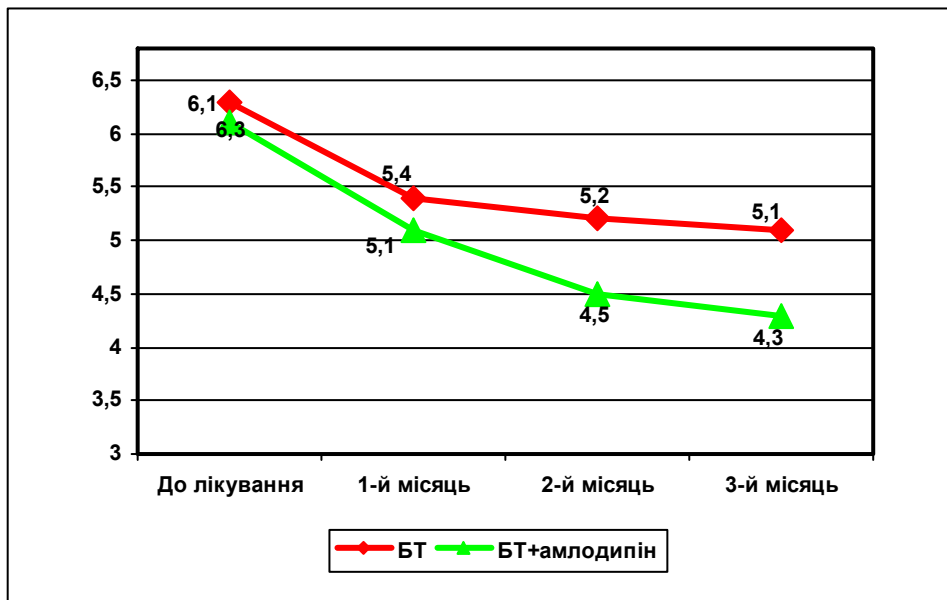


Рис. 2. Динаміка зміни концентрації ендотеліну-1 у хворих на БІМ залежно від особливостей антиангінальної терапії

Таблиця 2

Динаміка показників дев'яці сегмента ST у хворих на БІМ під впливом лікування базовою терапією та її комбінації з S-амлодипіном

Показник	Базова терапія (n=34)		Базова терапія + S-амлодипін (n=48)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Step (частота виникнення епізодів ішемії), умов.од. Δ, %	6,8±0,53	4,6±0,16 Δ 32,3 p<0,01	7,1±0,8	3,5±0,6 Δ 50,7 p<0,01
Середня тривалість ішемічного епізоду, хв. Δ, %	7,3±1,1	5,8±1,1 Δ 20,5 p<0,01	8,4±0,42	4,9±0,7 Δ 41,7 p<0,01
Тривалість ішемії, хв/добу Δ, %	55,4±2,9	32,7±11,04 Δ40,9 p<0,05	62,7±3,9	19,6±2,04 Δ 68,7 p<0,05
STdep (середня глибина депресії), мм Δ, %	1,8±0,15	1,5±1,01 Δ 16,7 p<0,01	1,76±0,26	1,3±0,8 Δ 26,1 p<0,01

ний показник у контрольній групі майже вдвічі. У пацієнтів без ознак БІМ концентрація β -ендорфінів становила $9,3 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,05$). Отримані результати імуноферментного аналізу свідчать про наявну еферентну ноцицептивну стимуляцію, пов'язану з ішемізацією міокарда у хворих на БІМ.

Проаналізовано вплив лікування на рівень β -ендорфінів у пацієнтів, що отримували базову терапію, та в осіб, яким крім базової терапії додатково призначався S- амлодипін. У групі базової терапії середня концентрація β -ендорфінів після шести місяців лікування знизилася до $11,9 \pm 0,54$ нг/мл. Водночас у групі амлодипіну середнє значення рівня β -ендорфінів після курсу антиангінальної терапії дорівнювало $9,3 \pm 0,42$ нг/мл (рис. 1).

Таким чином, додавання до БТ амлодипіну призвело до достовірного зниження β -ендорфінів у плазмі крові хворих на БІМ.

Проаналізовано також концентрацію ендотеліну-1 у пацієнтів основної та контрольної груп. Встановлено, що перед початком лікування рівень ендотеліну-1 в основній групі склав $6,23 \pm 0,3$ пг/мл, що достовірно вищий, ніж аналогічний показник у контрольній групі – $4,18 \pm 0,21$ пг/мл.

Аналіз концентрації ендотеліну-1 засвідчив, що перед початком лікування середній рівень ендотеліну-1 у хворих на БІМ групи БТ складав $6,1 \pm 0,28$ пг/мл, у групі з додаванням до базової терапії S-амлодипіну – $6,3 \pm 0,3$ пг/мл.

Після проведеного курсу антиангінальної терапії у групі БТ відзначено достовірне зниження показників концентрації ендотеліну-1 до $5,1 \pm 0,15$ фмоль/мл. У групі БТ + амлодипін концентрація ендотеліну-1 становила $4,3 \pm 0,13$ фмоль/мл, що свідчить про достовірно менший рівень цього показника порівняно з групою БТ (рис. 2).

Як видно з табл. 2, після лікування зафіксовано зменшення показників ішемії міокарда як у групі БТ, так і в групі БТ + S-амлодипін, проте при використанні S-амлодипіну інтенсивність зменшення цих показників була більшою.

Проведена нами робота засвідчила наявність чіткого впливу особливостей антиангінальної терапії на імуноферментні показники концентрації ендотеліну-1 та β -ендорфінів. Додавання блокатора кальцієвих каналів S-амлодипіну до базової терапії призвело до додаткового вазодилататорного ефекту, що зменшило інтенсивність прихованої ноцицептивної активності з одного боку, а з іншого – покращало функцію ендотелію.

Висновки

1. У пацієнтів без клінічних ознак ішемії міокарда спостерігалася достовірно вища концентрація β -ендорфінів у сироватці крові, що свідчить про тривалу еферентну ноцицептивну стимуляцію, викликану ішемією міокарда.

2. Виявлення під час Холтер-ЕКГ-моніторингу у хворих на безболіову ішемію міокарда епізодів значної девіації сегмента ST не означає, що відсутність боліових відчуттів при наявній

еферентній ноцицептивній стимуляції є ознакою відсутності ішемії та не свідчить про легший перебіг безболіової ішемії міокарда порівняно з клінічнотоманіфестними формами ішемічної хвороби серця.

3. Додавання до базової терапії безболіової ішемії міокарда амлодипіну призводить до достовірного зменшення ступеня депресії та елевації сегмента ST, зниження загальної кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда.

4. Включення S-амлодипіну до базової терапії безболіової ішемії міокарда призводить до зниження рівня β -ендорфінів, що свідчить про нормалізацію еферентної ноцицептивної стимуляції та є критерієм ефективності антиангінальної терапії.

5. Комбінована терапія метопрололом, ацетилсаліциловою кислотою, аторвастатином та амлодипіном чинить позитивний вплив на функцію ендотелію, критерієм якого є зменшення рівня концентрації ендотеліну-1.

6. Встановлено нагальну необхідність у роботі нових стандартів лікування безболіової ішемії міокарда з використанням β -адреноблокаторів, дезагрегантів, статинів та блокатора кальцієвих каналів амлодипіну.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальші дослідження, направлені на виявлення нових препаратів з вазодилататорним ефектом та меншою, ніж в амлодипіну антигіпертензивною дією, що дають змогу проводити ефективно лікування у хворих на БІМ на фоні гіпотензії. Перспективним у цьому плані можна вважати інгібітори фосфодіестерази III типу.

Література

1. Арсеньєва К.Е. S(-) амлодипін: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертонии / К.Е.Арсеньєва // Рус. мед. ж. – 2008. – № 21. – С. 16.
2. Бугаєнко В.В. Сравнительная характеристика методов диагностики безболевого ишемии миокарда / В.В.Бугаєнко // Лікар. справа. – 2005. – № 1-2. – С. 10-23.
3. Бугаєнко В.В. Частота выявления безболевого ишемии миокарда / В.В.Бугаєнко // Ліки України. – 2005. – № 4. – С. 73-79.
4. Бугаєнко В.В. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с болевой и безболевого ишемией миокарда / В.В.Бугаєнко // Ліки України. – 2005. – № 11. – С. 117.
5. Безболевого ишемия миокарда / Н.Т.Ватутин, Н.В.Калинкина, Е.В.Кетинг [и др.] // Прак. ангиология. – 2010. – № 1. – С. 38-42.
6. Дисфункция сосудистого эндотелия в оценке эпизодов ишемии миокарда при сахарном диабете 2-го типа / И.П.Татарченко, Н.В.Позднякова, А.Г.Мордовина [и др.] // Пробл. эндокринол. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 7-11.
7. Машковський В.Ю. Функціональний стан ендотелію судин при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця і наявності артеріаль-

- ної гіпертензії / В.Ю.Машковський // Львів. мед. часопис. – 2007. – Т. 13, № 1-2. – С. 29-31.
8. Мясников Г.В. Дигидропиридины в ряду антигипертензивных средств / Г.В.Мясников // Therapia. – 2007. – С. 50-52.
 9. Оганов Р.Г. Болезни сердца / Р.Г.Оганов, И.Г.Фомина. – Москва, 2006. – 563 с.
 10. S(-) амлодипин: новое решение проблемы лечения гипертензии и ишемической болезни сердца / Н.В.Хомяк, В.И.Мамчур, В.И.Опрышко [и др.] // Ліки України. – 2006. – № 102. – С. 42.
 11. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions / A.H.Ahmed, K.Shanka, H.Eftekhari [et al.] // Exp. Clin. Cardiol. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 189-196.
 12. Silent myocardial ischemia and cardiovascular responses to anger provocation in older adults / J.P.Brown, L.I.Katzel, S.A.Neumann [et. al.] // Ind. J. Behav. Med. – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 134-140.

ВЛИЯНИЕ ДИФФЕРЕНЦИОННОЙ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИШЕМИИ МИОКАРДА ТА ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

Т.В.Передрук

Резюме. Безболевая ишемия миокарда (БИМ) является особенной формой ИБС, которая характеризуется атеросклеротическим поражением коронарных артерий и возникновением ишемии миокарда, при которой интенсивность эфферентной ноцицептивной стимуляции не достигает уровня, достаточного для возникновения ощущения боли. В патогенезе БИМ, в то же время, отмечают меньшую степень проявления атеросклеротических и ишемических изменений по сравнению со стабильной стенокардией напряжения. Безболевая ишемия миокарда характеризуется увеличением уровня β-эндорфинов в сыворотке крови, которая является показателем степени ишемизации миокарда. Важность этого показателя определяется отсутствием у больных болевых ощущений. В то же время, существуют разные стратегии лечения безболевого ишемии миокарда. В проведенной нами работе отмечено позитивное влияние левовращающего изомера амлодипина на степень ишемии миокарда по данным холтеровского мониторинга ЭКГ и на уровень β-эндорфинов у больных с БИМ, что свидетельствует о необходимости пересмотра существующего подхода к лечению таких больных.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, β-эндорфины, S-амлодипин.

THE EFFECT OF DIFFERENTIATED ANTIANGINAL THERAPY ON THE PARAMETERS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA AND THE SPECIFIC FEATURES OF THE FUNCTIONING OF THE ANTINOCICEPTIVE SYSTEM IN PATIENTS WITH SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA

T.V.Peredruk

Abstract. Silent myocardial ischemia (SMI) is a special form of coronary heart disease (CHD) which is characterized by an atherosclerotic lesion of the coronary arteries and the onset of myocardial ischemia in case of which the intensity of an efferent nociceptive stimulation does not reach a level sufficient for the origination of the sensation of pain. A lesser degree of the marked character of atherosclerotic and ischemic changes is noted simultaneously in the pathogenesis of SMI as compared with exertional angina pectoris. SMI is marked by an increased blood serum level of β-endorphins, the latter being an indication of the degree of myocardial ischemization. The importance of this indicator is determined by the absence of pain sensations in patients. At the same time these exist different policies of treatment of SMI. A positive effect of the sinistrorotatory isomer of amlodipine on the degree of myocardial ischemia is underlined in the research carried out by us based on the findings of Holter's monitoring of ECG and on the level of β-endorphins in SMI patients, the latter being indicative of the necessity of a revision of the existing approach towards treating such persons.

Key words: silent myocardial ischemia, β-endorphine, S-amlodipine.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. С.В.Білецький

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 1 (57). – P. 182-186

Надійшла до редакції 4.02.2011 року