

# ПРОЛОНГУВАННЯ АНТИАНГІНАЛЬНОГО ЕФЕКТУ НІТРОПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ІІІ ФК ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ АНТИОКСИДАНТА МЕКСИКОРУ

Зозуляк Н.В.

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, м. Івано-Франківськ, Україна  
Обласний клінічний кардіологічний диспансер, м. Івано-Франківськ, Україна

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, нітраторезистентність, Мексикор.

**Вступ.** Незважаючи на швидкий розвиток фармацевтичної індустрії та появу нових класів препаратів, нітрати і надалі залишаються важливими засобами для лікування стабільної стенокардії. Численні дослідження доказують високу клінічну ефективність та безпечність тривалого призначення нітратів у хворих на стабільну стенокардію [2, 6].

У зв'язку із відсутністю великих рандомізованих досліджень, які досліджували б ефект пролонгованих нітратів, дана група препаратів належить до симптоматичних засобів, з рівнем рекомендації І С.

Беззаперечно, найефективнішими методами лікування стенокардії є ревазуляризаційні заходи: черезшкірне коронарне втручання з ангіопластикою та стентуванням. Проте в ряді випадків дані методи неможливо застосувати у зв'язку із наявністю коморбідної патології. Окрім того існує значна когорта населення, у яких після проведеної ревазуляризації відновлюються симптоми через прогресування атеротромбозу або рестенозу стентованої артерії. Не є винятком і біодеградуючі стенти, що входять в клінічну практику. Нітрати і на сьогоднішній день залишаються важливою зброєю в боротьбі із стабільною стенокардією [1, 2, 5].

Важливим недоліком нітратотерапії є те, що з часом виникає звикання до даних препаратів, і для досягнення попереднього ефекту необхідні значно вищі дози нітрату, ніж на початку лікування [2, 6, 7, 9, 10].

Найефективнішим способом подолання нітраторезистентності на сьогоднішній день вважають дотримання так званих “без нітратних проміжків” – 8-10 год перерв між вживанням нітропрепаратів. Проте у хворих на СС ІІІ-ІV ФК дотримання даного проміжку є некоректним. Окрім того, існує ризик розвитку “симптому рикошету”.

На сьогоднішній день існує безліч теорій розвитку нітраторезистентності. Насправді даний процес є комплексним, та включає в себе багато ланок: ендотеліальну дисфункцію, перекисну оксидацію рецепторів, деактивацію ендо- та екзогенного оксиду азоту, гіперактивацію РААС, нейрон-гуморальну активацію, збільшення рівня

об'єму циркулюючої крові. Проте найвагомішою ланкою в даному процесі є оксидний стрес [2, 7, 9, 10].

Одним із перспективних засобів для пролонгування антиангінальної ефективності нітратів та зниження ймовірності розвитку нітраторезистентності є препарат Мексикор, який володіє вираженими антиоксидантними властивостями.

**Мета:** підвищення ефективності лікування хворих на стабільну стенокардію ІІІ ФК із артеріальною гіпертензією шляхом пролонгування антиангінального ефекту нітратів з допомогою антиоксиданта мексикору.

**Матеріали та методи дослідження:** Обстежено 63 хворих на СС ІІІ ФК з АГ, які знаходились на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Середній вік хворих становив 56,5 ( $\pm 1,8$ ) роки. Серед них чоловіків було 36 хворих (57,1 %), жінок – 27 (42,9%). В дослідження було включено також 20 здорових осіб для контролю нормального значення показників. Хворі були поділені на дві групи: Хворі І групи (БТ, 32 хворих) отримували комплексну терапію антиангінальними засобами (пролонговані нітрати, бета-адреноблокатори), антигіпертензивними середниками (іАПФ або БРА ІІ), антитромбоцитарними засобами (аспірин), ліпідознижуючими препаратами (статири). Хворі ІІ групи (БТ+М, 31 хворий), окрім засобів базової терапії отримували препарат Мексикор – по 2,0 мл 5% розчину довенно, краплинно, розвівши попередньо в 150 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на день на протязі 10 днів, з переходом на капсули по 100 мг 3 рази на день протягом 1-го місяця.

Збереження чутливості до нітратів оцінювали за динамікою клінічних показників (кількості нападів стенокардії та додатково вжитих таблеток нітрогліцерину за тиждень), показників велоергометрії, рівня САVI, тесту з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer, K.E. Sorensen (1992), рівня маломолекулового альдегіду, ендотеліну-1 та загального оксиду [4].

ВЕМ проводили на велоергометрії “Кардіо +” з реєстрацією ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях. Виконували пробу натще (І проба), та через 2,5 год після вживання

10 мг моносану (II проба) [1]. Критерієм ефективності нітратотерапії вважали приріст часу виконання другої проби в порівнянні із першою на 120 с та більше. Якщо приріст часу становив менше 120 с, пробу повторювали через 2,5 год після вживання 20 мг моносану.

Визначення САVI та ШПІХ проводили за допомогою комп'ютерної реографії та обчислювали за формулою:  $CAVI = 2c \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2 / \Delta P$ , де PWV - швидкість поширення пульсової хвилі, Ps-систолический тиск крові, Pd - діастолічний тиск крові,  $\Delta P$ -пульсовий тиск крові, c-в'язкість крові.

$PWV = L/T$ , де L-віддаль в см на відрізьку плече-гомилка, а t-різниця між кровонаповненням плечової і гомілкової артерії [8].

Судинорухову функцію плечової артерії визначали за допомогою дуплексного ультразвукового сканування шляхом проведення проби з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація - ЕЗВД) з використанням ультразвукового апарату "Hitachi EUB-7000" (Токуо, Японія) за методикою, описаною D. Celermajer, K.E.Sorensen (1992).

Вивчення стану вільнорадикального окислення ліпідів проводили за показниками вмісту кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів – малонового альдегіду в сироватці крові. Визначення рівня ендотеліну-1 у крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем "DRG" (USA). Рівень загального оксиду азоту визначали в сироватці крові методом,

основаним на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за допомогою реакції з реактивом Грісса.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з допомогою програми "Statistica 8,0". Вірогідність різниці визначали за t-критерієм Стьюдента та точним критерієм F-критерієм Фішера для параметричних даних. Статистично вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення:**

Важливим для оцінки ефективності лікування є такі скарги, як кількість приступів стенокардії та додатково вжитих таблеток нітрогліцерину (табл. 1). У результаті проведеного лікування у хворих обох груп спостерігалось достовірне зменшення кількості нападів стенокардії та додатково вжитих таблеток НГ, проте кращого результату вдалося досягти у групі БТ+М, в якій кількість нападів стенокардії зменшувалась на 61,5 % ( $p < 0,001$ ), а додатково вжитих таблеток – на 58,0 % ( $p < 0,001$ ) проти 51,6 % ( $p < 0,001$ ) і 48,1 % ( $p < 0,001$ ) в групі БТ відповідно.

Одним із достовірних методів оцінки антиангінальної ефективності терапії та чутливості до нітропрепаратів є проби із дозованим фізичним навантаженням (табл. 2).

Із табл. 2 видно, що час виконання фізичного навантаження до появи ознак ішемії під час виконання I проби (виконувалась натще) через 1 місяць лікування в групі базової терапії зростає на 21,8 % ( $p < 0,001$ ), а у групі БТ+М – на 31,2 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 1

**Динаміка кількості нападів стенокардії та додатково вжитих таблеток нітрогліцерину у хворих на стабільну стенокардію III ФК із артеріальною гіпертензією під впливом базової терапії та її комбінації із мексикором**

Показник, од. виміру	Час спостереження	БТ (n=32)	БТ+М (n=31)
Кількість нападів стенокардії за тиж.; $\Delta$ , %; p	до лікування	18,8±0,33	18,7±0,38
	через 1 місяць	9,1±0,96	7,2±0,89
		-51,6 <0,001	-61,5 <0,001
Кількість додатково вжитих таблеток НГ за тиж.; $\Delta$ , %; p	до лікування	21,4±0,32	21,2±0,28
	через 1 місяць	11,1±0,65	8,9±0,72
		-48,1 <0,001	-58,0 <0,001

**Примітки:** 1. p – достовірність різниці даних у порівнянні з величинами до лікування;  
2.  $\Delta$  – відсоток зміни показника в порівнянні з величинами до лікування.

Таблиця 2

**Динаміка тривалості виконаного фізичного навантаження до появи ознак ішемії за даними парної велоергометрії у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією під впливом базової терапії та її комбінації із мексикором**

Показник, од. виміру	Час спостереження	БТ (n=32)	БТ+М (n=31)
I проба (натще), с; $\Delta$ , %; p1	до лікування	232,5±7,0	236,1±7,3
	через 1 місяць	283,1 ±10,16	309,7 ±12,47
		+21,8 <0,01	+31,2 <0,001
II проба (через 2,5 год після прийому моносану), с; $\Delta$ , %; p2	до лікування	386,3±6,6	387,1±7,79
	через 1 місяць	365,6±16,5	406,5±18,4
		+66,2 <0,001	+64,0 <0,001
		+29,1 <0,001	+31,3 <0,001

**Примітки:** 1. Вірогідність різниці показників у порівнянні: p1 – I проби з величинами до лікування; p2 – II проби з I;  
2.  $\Delta$  – відсоток зміни показника в порівнянні з величинами до лікування.

За допомогою пВЕМ вдалося встановити, що в обох групах хворих з плином часу зменшується ефективність нітропрепаратів. На початку лікування приріст тривалості виконання фізичного навантаження під час виконання другої пВЕМ у групі БТ становив 66,2 % (p<0,001), а через 1 місяць – лише на 29,1 % (p<0,001). У групі БТ+М аналогічні показники становили: 64,0 % (p<0,001), та 31,3 % (p<0,001). Тобто до початку лікування групи були приблизно однаковими за рівнем даного показника. Після проведеного лікування найбільша втрата антиангінального ефекту нітратів спостерігалась у групі базової терапії.

Для верифікації хворих із нітраторезистентністю використовували метод парної велоергометрії (пВЕМ). Одним із критеріїв ефективності дії антиангінального препарату був приріст тривалості виконання фізичного навантаження під час виконання другої пВЕМ (ДТ) на 120 с та більше. Другу пВЕМ проводили через 2,5 год після вживання тієї дози моносану, яка була ефективною на початку лікування. Якщо ж приріст становив менше 120 с, констатували розвиток нітраторезистентності. Таким чином через 1 місяць терапії було виявлено 14 (43,8 %) хворих із ознаками нітраторезистентності в I групі та 8 (25,8 %) хворих в II групі.

Для об'єктивної оцінки ефективності дослідних схем лікування, було досліджено динаміку основних гемодинамічних та біохімічних предикторів нітраторезистентності, виокремлених нами в попередніх дослідженнях [4].

Щодо САVI, то через 1 місяць лікування не вдалося досягти достовірних змін у жодній із груп (табл. 3). Даний показник зменшувався у групі БТ на 5,2 % (p>0,05) та 11,4 % (p>0,05) у групі БТ+М.

ЕЗВД достовірно зростала в обох групах, проте краші зміни спостерігались у групі, де хворі додатково вживали мексикор (Д+52,4 %, p<0,001).

Рівні малонового альдегіду достовірно знижувались у групі мексикору на 13,7 % (p<0,05), чого не спостерігалось у групі БТ.

У обох групах достовірно знижувався рівень ендотеліну-1 та зростав – загального оксиду азоту. У групі мексикору зниження ендотеліну-1 сягало 15,7 % (p<0,001), а зростання загального NO – на 16,3% (p<0,001) проти 12,1 % (p<0,001) та 13,5 % (p<0,01) у групі БТ відповідно.

Частота розвитку нітраторезистентності відрізняється у багатьох дослідженнях. За даними Коваленко В.Н. (2008) постійне вживання таблеток ізосорбиду динітрату по 10–40 мг 4 рази на день на протязі місяця супроводжується повною втратою антиангінального ефекту в 10–15% хворих на стабільну стенокардію, у 60–70 % – ефективність лікарського засобу суттєво знижується і у решті 10–15 % – ефективність залишається стабільною. Згідно нашого дослідження, через 1 місяць лікування мононітратом на тлі базової терапії спостерігався розвиток нітраторезистентності у 14 (43,8 %) хворих в групі БТ та лише у 8 (25,8 %) хворих групи БТ+М, що може бути обумовлено антиоксидантною дією мексикору. Можна припустити, що в основі зазначених вище антиангінальних ефектів є здатність мексикору продовжувати “життя” екзогенного (що надходить із пролонгованих нітратів) та ендогенного NO, а також перешкоджати перекисній модифікації ендотеліальних NO-рецепторів.

**Висновки:**

1. Включення до комплексної терапії хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією препарату мексикор дозволяє покращити клінічний перебіг захворювання, зменшити кількість нападів стенокардії та додатково вжитих таблеток нітрогліцерину, підвищує толерантність до фізичних навантажень, покращує показники субклінічного пошкодження артерій, ендотеліальної функції та оксидного стресу.

2. Препарат мексикор у складі базової терапії стабільної стенокардії III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією здатен посилювати антиангінальний ефект пролонгованих нітратів, а також значно зменшувати

Таблиця 3

**Динаміка предикторів нітраторезистентності у хворих на стабільну стенокардію III ФК із артеріальною гіпертензією під впливом базової терапії та її комбінації із мексикором**

Показник, од. виміру	БТ (n=32)		БТ+М (n=31)	
	до лікування	через 1 місяць	до лікування	через 1 місяць
САVI; Δ, %; p	9,69 ±0,4	9,19±0,5 -5,2 >0,05	9,49 ±0,53	8,41±0,62 -11,4 >0,05
ЕЗВД, %; Δ, %; p	3,67±0,21	5,2±0,37 +41,7 <0,01	3,95±0,23	6,02±0,49 +52,4 <0,001
Малоновий альдегід, нмоль/мл; Δ, %; p	5,77±0,16	5,41 ±0,15 -6,2 >0,05	5,69±0,19	4,91±0,2 -13,7 <0,05
Загальний NO, мкмоль/л; Δ, %; p	31,51±1,0	35,8±0,88 +13,5 <0,01	31,75±1,24	36,9±0,88 +16,3 <0,01
Ендотелін-1, пг/мл; Δ, %; p	8,63±0,15	7,6±0,21 -12,1 <0,001	8,48±0,23	7,15±0,2 -15,7 <0,001

**Примітки:** 1. p – достовірність різниці даних у порівнянні з величинами до лікування;  
2. Δ – відсоток зміни показника в порівнянні з величинами до лікування.

ймовірність розвитку нітраторезистентності у таких хворих.

Перспективним є дослідження впливу мексикору на ендотеліальну функцію, а також дослідження ефективності препарату в довгостроковому періоді.

Рецензент: чл.-кор. НАМН України, д.мед.н.,  
професор Нетяженко В.З.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Дядык А.И. Нитраты в современной кардиологии: научный форум / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – К., 2005. – 36 с.
2. Бабушкина А.В. Проблема толерантности к нитратам. Молсидомин / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 2 (82). – С. 45–48.
3. Жиров И.В. Значение нитратов в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Кардиология. – 2006. – №6. – С. 92–95.
4. Зозуляк Н.В. Проблема розвитку нітраторезистентності у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією та шляхи її діаг-

ностики / Н.В. Зозуляк // Архів клінічної медицини. – 2012. – Том 18, №2. – С. 42–45.

5. Корж А.Н. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца / А.Н. Корж // Здоров'я України. – 2008. – №5/1. – С.1–4.

6. Лутай М.И. Органические нитраты в лечении стенокардии / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 3(12). – С. 18–20.

7. Сидорова Н.Н. Современные подходы к использованию нитратов при наиболее распространенных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Проблема толерантности / Н.Н. Сидорова // Український медичний вісник / Therapia. – 2006. – №2. – С. 38–41.

8. CAVI as a novel indicator of vascular function / M. Takata, A. Shimakura, K. Shirai [et al.] // Nikkei Medical custom publishing, Inc., Japan. – 2011 – p. 42.

9. Munzel T. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance / T. Munzel, A. Daiber, A. Mulsch // Circ Res. – 2005. – V. 97(7). – P. 612–628.

10. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance / A. Daiber, P. Wenzel, M. Oelze [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – V. 97(1). – P. 12–20.

### ПРОЛОНГИРОВАНИЯ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ЭФФЕКТА НИТРОПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ III ФК С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОМОЩЬЮ АНТИОКСИДАНТА МЕКСИКОРА

Зозуляк Н.В.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина  
Областной клинический кардиологический диспансер, г. Ивано-Франковск, Украина

**Резюме:** Целью нашего исследования было повышение эффективности лечения больных стабильной стенокардией III ФК с артериальной гипертензией путем пролонгирования антиангинального эффекта нитратов с помощью антиоксиданта (Мексикор). Обследовано 63 больных стабильной стенокардией III ФК с сопутствующей артериальной гипертензией. Все больные были разделены на две группы. Больные I группы получали базовую терапию, больные II группы – кроме базовой терапии получали Мексикор. Эффективность антиангинальной терапии оценивали по динамике клинических показателей, толерантности к физическим нагрузкам, показателей эндотелиальной функции и уровня оксидного стресса. Под влиянием мексикора динамика клинических, гемодинамических и биохимических предикторов нитраторезистентности была лучше, чем под влиянием только базовой терапии.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, нитраторезистентность, Мексикор.

### PROLONGATION OF NITRATS ANTIANGINAL EFFECT IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA FUNCTIONAL CLASS III WITH CONCOMITANT HYPERTENSION WITH ANTIOXIDANT MEXICOR

Zozuliak N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
Regional Clinical Cardiology Clinic, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Summary:** The aim of our study was to improve the treatment of patients with stable Angina Pectoris functional class III with Hypertension by prolongation of antianginal effects of nitrates with antioxidant (Mexicor). The study involved 63 patients with stable angina pectoris FC III with concomitant Hypertension. All patients were divided into two groups. Patients of I group received basic therapy, patients of group II – except basic therapy received Mexicor. The effectiveness of antianginal therapy was assessed by dynamic of clinical indicators, tolerance to physical activity, endothelial function and the level of oxidative stress. Influenced by Mexicor patients better upgraded clinical, hemodynamic and biochemical predictors of nitratoreistance compare with the influence of only basic therapy.

**Keywords:** stable angina, hypertension, nitratoreistance, Mexicor.