

КОРЕКЦІЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК РОЗВИТКУ НІТРАТОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ІІІ ФК ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Н.В. Зозуляк

Івано-Франківський національний медичний університет

КОРРЕКЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ РАЗВИТИЯ НИТРАТОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ІІІ ФК С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.В. Зозуляк

Івано-Франковський національний медичинський університет

CORRECTION OF PATHOGENETIC LINKS OF NITRATORRESISTANCE IN PATIENTS WITH CLASS III STABLE ANGINA WITH CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

N.V. Zozuliak

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме: Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на стабільну стенокардію ІІІ ФК із артеріальною гіпертензією та попередження розвитку нітраторезистентності з допомогою антиоксиданта (Мексикор) та донатора NO (L-аргінін). Обстежено 63 хворих на стабільну стенокардію ІІІ ФК із супутньою артеріальною гіпертензією. Всі хворі були поділені на дві групи. Хворі І групи отримували базову терапію, хворі ІІ групи – окрім базової терапії отримували Мексикор та L-аргінін. Ефективність антиангінальної терапії оцінювали за допомогою показників ендотеліальної функції, рівня оксидного стресу та антиоксидантного захисту. Під впливом мексикору та L-аргініну ліпше покращувався стан ендотелію та системи «оксидний стрес – антиоксидантний захист», ніж під впливом лише базової терапії.

Ключові слова: стабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, нітраторезистентність.

Резюме: Целью нашего исследования было повышение эффективности лечения больных стабильной стенокардией ІІІ ФК с артериальной гипертензией и предупреждения развития нитраторезистентности с помощью антиоксиданта (Мексикор) и донатора NO (L-аргинин). Обследовано 63 больных стабильной стенокардией ІІІ ФК с сопутствующей артериальной гипертензией. Все больные были разделены на две группы. Больные І группы получали базовую терапию, больные ІІ группы - кроме базовой терапии получали Мексикор и L-аргинин. Эффективность антиангинальной терапии оценивали с помощью показателей эндотелиальной функции, уровня оксидного стресса и антиоксидантной защиты. Под влиянием Мексикора и L-аргинина лучше улучшалось состояние эндотелия и системы «оксидный стресс - антиоксидантная защита», чем под влиянием только базовой терапии.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, нитраторезистентность.

Summary: The aim of our study was to improve the treatment of patients with class III stable angina with hypertension and to prevent the Nitratoreistance using antioxidants (Mexicor) and donator NO (L-arginine). The study involved 63 patients with class III stable angina with concomitant hypertension. All the patients were divided into two groups. Patients of Group I received basic therapy, patients of Group II - received except basic therapy Mexicor and L-arginine. The effectiveness of antianginal therapy was assessed by changes of endothelial function, the level of oxide stress and antioxidant protection. The state of endothelial system and "oxide stress - antioxidant protection" system has been better improved under the influence of Mexicor and L-arginine than under the influence of the basic therapy.

Keywords: stable angina, arterial hypertension, nitratoreistance.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Нітрати є однією із груп препаратів, які застосовуються в медичній практиці найдовше. Незважаючи на появу нових, ефективних медикаментів та інтервенційних методик у практиці для подолання симптомів ішемії міокарду і до сьогодні широко використовуються нітропрепарати [1, 2, 4, 5].

Нітрати є донаторами потужного вазодилататора – оксиду азоту (NO). Препарати даної групи здатні збільшувати об'єм венозного руслу, зменшувати тиск в малому колі кровообігу, напруження стінок лівого шлуночка та знижувати потребу міокарду в кисні. Окрім того, нітрати здатні розширювати коронарні артерії, перерозподіляючи кровотік в сторону ішемізованого міокарду. І, хоча не доказано вплив нітратів на виживання пацієнтів, беззаперечним є те, що препарати даної групи значно покращують перебіг захворювання та якість життя хворих на ішемічну хворобу серця [3, 6].

Основною проблемою при тривалому вживанні нітратів є розвиток нітраторезистентності, що проявляється зниженням тривалості та вираженості їх ефекту [7]. Феномен нітраторезистентності тим більше виражений, чим довше підтримується концентрація препарату в організмі. Даний феномен є зворотним, після відміни препарату досить швидко

ко відновлюється чутливість до нього. Тому найефективнішим методом боротьби із нітраторезистентністю на сьогоднішній день є дотримання так званих «без нітратних проміжків» протягом 10-12 год. Проте в багатьох випадках це є проблематичним (стенокардія ІІІ-ІV ФК) або небезпечним у зв'язку із небезпекою розвитку «синдрому рикошету» [6].

Механізм, який лежить в основі розвитку нітраторезистентності, – комплексний. Слід відмітити, що нітраторезистентність відповідає всім критеріям судинної (ендотеліальної) дисфункції [9, 10].

На сьогодні доведено, що вирішальне значення в розвитку нітраторезистентності відіграє супероксидний «стрес». Встановлено, що утворення супероксиду спричиняє інактивізацію оксиду азоту із накопиченням високотоксичного проміжного метаболіту пероксинітриду, який в меншій мірі здатен активувати гуанілатциклазу в гладком'язевих клітинах, ніж NO. Збільшення концентрації супероксиду в судинах спричиняє гальмування базальної активності гуанілатциклази. Підвищене утворення супероксиду стимулює вивільнення вазоконстрикторних простагландинів F2 α і тромбоксану A2, що призводить до вираженої вазоконстрикції, а також до посилення агрегації тромбоцитів та

в'язкості крові [8]. Окрім того, супероксидний стрес може безпосередньо сприяти розвитку нітраторезистентності за рахунок окисного інгібування мітохондріальної альдегіддегідрогенази (АЛДГ-2), яка суттєво метаболізує нітрогліцерин *in vitro* та *in vivo*.

Таким чином, в розвитку резистентності до нітратів важливу роль відіграє окислювальний стрес. Окрім того, у хворих на стабільну стенокардію із артеріальною гіпертензією більш вираженою є ендотеліальна дисфункція, і, відповідно, вищою є ймовірність розвитку нітраторезистентності. Логічним виходом із даної ситуації є включення в лікування стенокардії напруги антиоксидантних препаратів (напр., мексикор) та субстратів для синтезу оксиду азоту (напр., L-аргінін).

Мета: підвищення ефективності лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК із артеріальною гіпертензією та попередження розвитку нітраторезистентності з допомогою антиоксиданта (Мексикор) та донатора NO (L-аргінін).

Матеріали і методи

Обстежено 63 хворих на СС III ФК та АГ, які знаходилися на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Середній вік хворих становив 53,4 ($\pm 1,7$) роки. Серед них чоловіків було 39 хворих (61,9%), жінок - 24 (38,1%). В дослідження було включено також 20 здорових осіб для контролю норм показників. Хворі були поділені на дві групи: Хворі I групи (БТ, 32 хворих) отримували комплексну терапію антиангінальними засобами (продлонговані нітрати, бета-адреноблокатори), антигіпертензивними середниками (іАПФ або БРА II), антитромбоцитарними засобами (аспирин), ліпідознижуючими препаратами (статиї). Хворі II групи (БТ+М+Т, 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 протягом 10 днів, з переходом на капсули по 0,1 г 3 рази на день протягом 1-го місяця та препарат Тівортін по 100,0 мл розчину (4,2 г L-аргініну) довенно, краплинно, 1 раз на день протягом 10 днів, з переходом на пероральну форму Тівортін Аспартат по 15 мл 2 рази на день протягом 1 місяця.

Збереження чутливості до нітратів оцінювали за динамікою антиоксидантних (глутатіон-пероксидаза та глутатіон-редуктаза) та прооксидантних (малоновий альдегід) показників, а також ступеня ендотеліальної дисфункції за рівнями ендотеліну-1 та загального оксиду азоту (NO).

Вивчення стану вільнорадикального окислення ліпідів проводили за показниками вмісту кінцевого продукту ПОЛ – малонового альдегіду (МА) в сироватці крові, а також показників антиоксидантної системи – глутатіон-пероксидази (ГПО) та глутатіон-редуктази (ГР) за допомогою спектрофотометричного методу.

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

Результати та їх обговорення

Важливим для оцінки ефективності лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією є стан системи «оксидний стрес-антиоксидант-

Таблиця 1. Динаміка показників оксидного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією під впливом базової терапії та її комбінації із мексикором та L-аргініном

Показник, од. виміру	Здорові (n=20)	БТ (n=32)		БТ+М+Т (n=31)	
		до лікування	через 1 місяць	до лікування	через 1 місяць
Малоновий альдегід, нмоль/мл, Δ , %, p	3,69 \pm 0,04	5,77 \pm 0,16	5,41 \pm 0,15 -6,2 >0,05	5,71 \pm 0,18	4,95 \pm 0,16 -14,2 <0,01
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв*мг, Δ , %, p	0,165 \pm 0,003	0,131 \pm 0,005	0,135 \pm 0,004 +3,1 >0,05	0,131 \pm 0,004	0,145 \pm 0,002 +10,7 <0,01
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв*мг, Δ , %, p	0,196 \pm 0,004	0,156 \pm 0,004	0,16 \pm 0,003 +2,6 >0,05	0,153 \pm 0,003	0,168 \pm 0,003 +9,8 <0,001

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

ний захист», як вагомої ланки в патогенезі розвитку нітраторезистентності. У табл. 1 та на рис. 1 представлена динаміка антиоксидантних та прооксидантних показників під впливом базової терапії, а такої її комбінації із мексикором та L-аргініном.

З табл. 1 видно, що навіть через місяць лікування в обох групах відзначався дисбаланс в системі оксидного стресу та антиоксидантного захисту. Показник оксидного стресу, малоновий альдегід (МА), виявився достовірно підвищеним порівнянні із здоровими і становив (5,41 \pm 0,15) нмоль/мл (p<0,001) в групі БТ та (4,95 \pm 0,16) нмоль/мл (p<0,001). Нижчими, порівняно із здоровими, виявилися також рівні глутатіон-пероксидази (ГПО) (p<0,001) та глутатіон-редуктази (ГР) (p<0,001) в обох групах.

У групі БТ через 1 місяць лікування рівні МА, ГПО та ГР змінювалися недостовірно, спостерігалася лише тенденція до нормалізації даних показників: зниження рівня МА на 6,2% (p>0,05) та підвищення рівнів ГПО та ГР на 3,1% та 2,6% відповідно (p>0,05). У групі БТ+М+Т вдалося досягти достовірних позитивних змін: МА знижувався на 14,2%

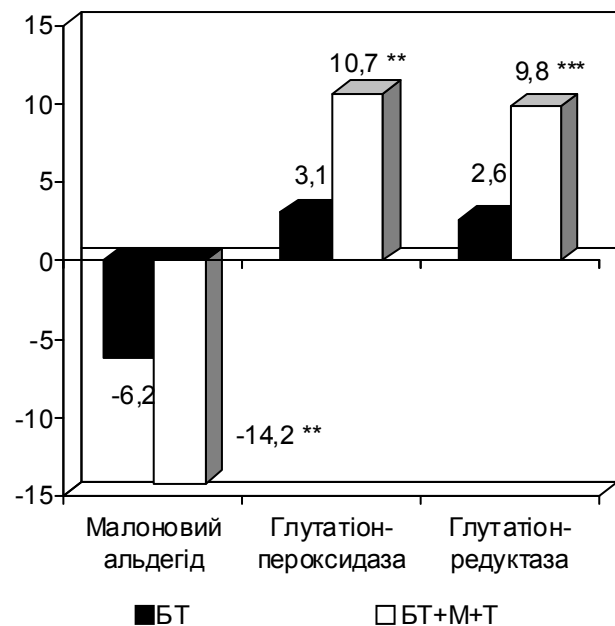


Рис. 1 Динаміка показників оксидного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією під впливом базової терапії та її комбінації із мексикором та L-аргініном.

Примітка: ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблиця 2. Динаміка рівнів ендотеліну-1 та загального оксиду азоту у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією під впливом базової терапії та її комбінації із мексикором та L-аргініном

Показник, од. виміру	Здорові (n=20)	БТ (n=32)		БТ+М+Т (n=31)	
		до лікування	через 1 місяць	до лікування	через 1 місяць
Загальний NO, мкмоль/л; Δ, %; p	38,82±0,38	31,51±1,0	35,75±0,88 +13,5 <0,01	31,96±1,36	38,6±0,41 +20,8 <0,01
Ендотелін-1, пг/мл; Δ, %; p	5,16±0,11	8,63±0,15	7,59±0,21 -12,1 <0,001	8,7±0,21	7,06±0,19 -18,9 <0,001

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

(p<0,01), ГПО та ГР зростали на 10,7 % (p<0,01) та 9,8 % (p<0,001) відповідно.

Для оцінки ендотеліальної функції досліджували рівні показників, які в значній мірі визначають динамічні властивості судинної стінки, - вазоконстриктора ендотеліну-1 та вазодилатора – загального оксиду азоту (табл. 2).

Існує достатня доказова база щодо значення ролі ендотеліну в розвитку нітраторезистентності. Продукція ендотеліну стимулюється як ангіотензином II, так і оксидним стресом у клітинах ендотелію та гладких м'язів [10]. Саме тому рівень ендотеліну можна вважати найбільш надійним показником ендотеліальної дисфункції з переважанням вазоконстрикторного ефекту, і, водночас, опосередкованим біохімічним критерієм нітраторезистентності

Рівні ендотеліну-1 як до лікування, так і через 1 місяць після лікування в обидвох групах були достовірно вищими, ніж у здорових осіб (p<0,001). У групі БТ рівні загального оксиду азоту до та після лікування були достовірно нижчими, ніж у здорових (p<0,001). Натомість, у групі БТ+М+Т через 1 місяць лікування рівень загального оксиду азоту достовірно не відрізнявся від нормальних показників і становив (38,6±0,41) мкмоль/л.

Рівень найпотужнішого вазоконстриктора, ендотеліну-1, через 1 місяць лікування знижувався в обох групах: на 12,1 % (p<0,001) в групі БТ та на 18,9 % (p<0,001) в групі БТ+М+Т.

Рівень загального оксиду азоту – один із показників вазодилататорної функції ендотелію також є біохімічним критерієм нітраторезистентності. Відомо, що молекула NO здатна регулювати судинний тонус, процеси проліферації та апоптозу, а також інтенсивність оксидантних процесів [7, 9].

В обох групах рівень загального оксиду азоту достовірно зростає: на 13,5 % (p<0,01) у групі БТ та на 20,8 % у групі БТ+М+Т.

Таким чином, у групі БТ порівняно із групою, в якій додатково застосовували мексикор та L-аргінін, не вдалося достовірно покращити стан системи «оксидний стрес – антиоксидантний захист». Також дана група характеризувалась більш вираженим дисбалансом ендотеліальної функції із переважанням рівня вазоконстрикторних речовин над вазодилаторними.

Отже, потенціювання базової антиангінальної та анти-

гіпертензивної терапії хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією антиоксидантом мексикором та донатором оксиду азоту – L-аргініном позитивно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку нітраторезистентності, що свідчить про можливість потенціювання стандартної терапії.

Висновки

1. Включення до комплексної терапії хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією мексикору та L-аргініну дозволяє покращити ендотеліальну функцію та стан системи «оксидний стрес – антиоксидантний захист».

2. Препарати Мексикор та L-аргінін у складі базової терапії стабільної стенокардії III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією здатен посилювати антиангінальний ефект пролонгованих нітратів, а також позитивно впливати на основні патогенетичні ланки розвитку нітраторезистентності.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні особливостей перебігу стабільної стенокардії III ФК у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією в довгостроковому періоді, а також у оцінці впливу терапії потенціювання на виживання хворих.

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. Корж А.Н. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца / А.Н. Корж // Здоров'я України. – 2008. – №5/1. – С.1–4.
5. Лікування стабільної стенокардії: методичні рекомендації / [М.І. Лутай, В.І. Волков, О.А. Коваль та ін.]. – К., 2012. – 69 с.
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. Mynzel, A. Daiber, A. Mlysch // Circ Res. – 2005. – V. 97(7). – P. 612-628.
9. 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.
10. Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: Roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress / A. Daiber, M. Oelze, P. Wenzel [et al.] // Pharmacological Reports. – 2009 – V. 61. – P. 33–48.

Одержано 10.06.2013 року.