

Влияние Адвокарда на тяжесть ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения

Н.Т. ВАТУТИН, Н.В. КАЛИНКИНА, В.С. КОЛЕСНИКОВ

/Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького; ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины» /

Резюме

Вплив Адвокарду на тяжкість ішемії міокарда у хворих на стенокардію напруги

Н.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, В.С. Колесников

Автори провели оцінку впливу комплексного препарату Адвокард® на тяжкість ішемії міокарда у хворих на стенокардію напруги.

У ході роботи обстежено 30 хворих (20 чоловіків і 10 жінок, середній вік 56 ± 2 р.) із стенокардією напруги, прогресуючої на момент включення у дослідження. Пацієнти були розподілені на дві групи: у першій ($n=15$) призначалася стандартна терапія прогресуючої стенокардії, у другій – додатково комплексний препарат Адвокард® (фірма «ФарКоС», Україна) в дозі 3 таблетки на добу протягом 1 міс. Всім пацієнтам початково (протягом першого тижня після стабілізації стенокардії) і через 3 місяці проводилося добове моніторування ЕКГ.

Початково кількість ішемічних епізодів на добу і сумарна їх тривалість у 2-й групі були достовірно менше. Через 3 місяці сумарна тривалість ішемії достовірно знизилася в обох групах, але більш виражено в 2-й. Крім того, у 2-й групі істотно зросла порогова ЧСС, що викликала ішемію, зменшилися тривалість одного епізоду ішемії, їх сумарна кількість на добу і глибина депресії сегмента ST. В 1-й групі ці параметри достовірно не змінилися.

Використання препарату Адвокард® в комплексній терапії прогресуючої стенокардії напруги вже на першому тижні її стабілізації дозволяє зменшити тяжкість ішемії міокарда. Віддалений антиангінальний ефект, що зберігається після відміни Адвокарду®, ймовірно, обумовлений розвитком під його дією феномену прекодиціонування міокарда.

Ключові слова: Адвокард, ішемія міокарда, стенокардія напруги

Summary

The Influence of Advokard on Severity of Myocardial Ischemia in Patients with Exertional Angina

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, V.S. Kolesnikov

To assess the impact of Advokard® on the severity of myocardial ischemia in patients with angina pectoris.

We observed 30 patients (20 men and 10 women, mean age 56 ± 2 years) with angina, progressive at the time of enrollment. Patients were divided into 2 groups. In the 1st ($n=15$) we administered standard therapy of progressive angina, in the 2nd – in addition – Advokard® (firm «FarkoS», Ukraine) at a dose of 3 tablets / day for 1 month. All patients initially (during the 1st week after the stabilization of angina) and after 3 months was conducted to an ECG monitoring.

Initial number of ischemic episodes per day and their total duration in group 2 were significantly lower. After 3 months total duration of ischemia significantly decreased in both groups, but more pronounced in the 2nd. In addition, in group 2 the threshold heart rate, that caused ischemia, significantly increased, the duration of an episode of ischemia, their total number per day and the depth of depression of segment ST have decreased. In group 1, these parameters did not significantly change.

Using Advokard® in the treatment of angina crescendo can reduce the severity of myocardial ischemia on the first week of its stabilization. Remote antianginal effect persisting after withdrawal of Advokard®, is probably connected with the development of the phenomenon of myocardial preconditioning, appearing under its influence.

Key words: advokard, myocardial ischemia, stable angina

Несмотря на определенные успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она, по-прежнему, остается одной из основных причин потери трудоспособности и смертности населения. В связи с этим продолжается поиск новых способов борьбы с этой патологией. Одним из них может стать эндогенная кардиопротекция и, в частности, ишемическое прекодиционирование [2].

Результаты ряда исследований [3, 4, 5] показали, что некоторые фармакологические средства способны стимулировать и/или продлевать эффект ишемического прекодиционирования.

Одним из таких средств считается комбинированный препарат Адвокард®, в состав которого входят молсидомин, фолиевая кислота и аденозин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) тринатриевая соль (магладен), являющийся триггером процесса прекодиционирования. На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований [6, 7], в которых продемонстрирована антиангинальная и цитопротекторная активность данного препарата.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния препарата Адвокард® на тяжесть ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения.

Материалы и методы исследования

Наблюдали 30 больных (20 мужчин и 10 женщин, средний возраст 56 ± 2 года) со стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), госпитализированных в связи с ее прогрессированием. В исследование не включали лиц с резистентной артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV ФК по NYHA, постоянной формой фибрилляции предсердий, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), затрудняющими оценку сегмента ST, тяжелой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации и принимавшие аденозинсодержащие препараты на протяжении последнего месяца.

Пациенты были разделены на две сравнимые между собой группы: в 1-й ($n=15$) назначалась стандартная медикаментозная терапия прогрессирующей стенокардии – антикоагулянты, антиагреганты, β -адреноблокаторы, нитраты и статины; во 2-й в дополнение к ней – препарат Адвокард® (фирма «ФарКос», Украина) в дозе 3 таблетки в сутки на протяжении 1 месяца. В дальнейшем больные продолжали стандартное лечение стенокардии напряжения амбулаторно. Всем пациентам исходно (в течение 1-й недели после стабилизации стенокардии) и через 3 месяца проводили суточное мониторирование ЭКГ аппаратом «Кардиотехника 4000» (ИНКАРТ, Россия) с оценкой максимальной, минимальной и средней частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества ишемических эпизодов в течение суток, длительности одного эпизода и их суммарной продолжительности, глубины депрессии сегмента ST и пороговой ЧСС в начале ишемического эпизода. Ишемической считалась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более продолжительностью не менее 1 мин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, версия 4.3. Показатели представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для сравнения средних величин с нормальным распределением использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что пациенты, которые принимали Адвокард с момента поступления в клинику, имели более благоприятное течение заболевания на момент стабилизации стенокардии. Так, при исходном обследовании количество ишемических эпизодов за сутки и суммарная их продолжительность были ниже во 2-й группе по сравнению с 1-й группой (таблица).

Через 3 месяца в 1-й группе такие эпизоды были выявлены у 6 (40%) больных, во 2-й – у 3 (20%). При этом суммарная продолжительность ишемии достоверно снизилась в обеих группах, но более выражено во 2-й (на $73,3 \pm 2,3\%$, в 1-й – на $40,1 \pm 4,4\%$, $p < 0,05$). Кроме того, во 2-й группе существенно ($p < 0,05$) возросла пороговая ЧСС, уменьшились продолжительность одного эпизода ишемии, их суммарное количество в течение суток и глубина депрессии сегмента ST. В 1-й группе эти параметры достоверно не изменились. Максимальная и средняя ЧСС значительно ($p < 0,05$) снизились в обеих группах, а минимальная существенно не изменилась.

Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [6,7]. Так, использование Адвокард® в комплексной терапии

Таблица. Результаты суточного мониторирования ЭКГ

Оцениваемые параметры	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=15)	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
Максимальная ЧСС, уд./мин	118 \pm 9,6	99 \pm 8,8*	121 \pm 8,4	103 \pm 6,6*
Минимальная ЧСС, уд./мин	62 \pm 6,2	60 \pm 4,5	58 \pm 4,3	57 \pm 3,2
Средняя ЧСС, уд./мин	84,2 \pm 11,4	76,4 \pm 8,3*	78 \pm 4,1	73,6 \pm 5,7*
Пороговая ЧСС при возникновении ишемии, уд./мин	98,4 \pm 4,5	95 \pm 14,2	88,4 \pm 2,4	97,2 \pm 17,4*
Суммарная продолжительность ишемии, мин	37,1 \pm 14,6	22,2 \pm 7,4*	30,8 \pm 16,0	8,4 \pm 4,1*
Длительность одного эпизода ишемии, мин	3,1 \pm 0,3	3,0 \pm 0,7	3,5 \pm 0,5	2,0 \pm 0,4*
Количество ишемических эпизодов за сутки	12,2 \pm 3,2	7,4 \pm 1,8	9 \pm 2,1	4,3 \pm 0,7*
Глубина депрессии сегмента ST, мм	2,0 \pm 1,25	1,75 \pm 1,2	2,5 \pm 0,2	1,0 \pm 0,5*

Примечание: Различия достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), помеченными звездочкой (*).

больных стенокардией II–III ФК в течение 14 дней привело к достоверному уменьшению количества эпизодов безболевой ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ [6]. В другом исследовании [7] через две недели от начала приема Адвокард® у больных стенокардией напряжения также отмечалось уменьшение частоты и тяжести ее приступов, а следовательно, и суточной потребности в приеме нитроглицерина.

Подобный быстрый антиишемический эффект, по-видимому, обусловлен наличием в составе Адвокард® вазодилатора молсидомина. Основной механизм антиангинального эффекта этого препарата заключается в венозной вазодилатации, уменьшающей преднагрузку и потребность миокарда в кислороде. Кроме того, он расширяет коронарные сосуды и улучшает доставку кислорода к миокарду.

Магладен (аденозин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) тринатриевая соль) посредством активации специфических A1 и A3 рецепторов мембран кардиомиоцитов и внутриклеточных ферментативных систем, предотвращает внутриклеточную и внутримитохондриальную перегрузку ионами Ca^{2+} , что снижает энергетическую потребность миокарда [1]. Он также оптимизирует образование необходимого количества активных форм кислорода, снижает выраженность оксидативного стресса, предотвращает отек матрикса митохондрий, оптимизирует синтез АТФ, замедляет процесс апоптоза, стабилизирует структуру мембран кардиомиоцитов и изменяет в них экспрессию генов и белков, клеточный фенотип [10]. Все эти процессы обеспечивают начальную фазу прекодиционирования (в течение 2–3 ч) и ранний антиангинальный эффект Адвокарда.

В то же время у исследуемых пациентов антиишемический эффект сохранялся достаточно длительно, что, вероятно, связано с развитием феномена позднего прекодиционирования, который, помимо вышеперечисленного, обусловлен изменениями в кардиомиоцитах на молекулярном уровне. Предполагают [1], что с помощью триггеров (аденозина в частности) сигнал передается в клеточное ядро, где активируется экспрессия соответствующих

генов и происходит синтез белков-медиаторов отсроченной кардиопротекции. В результате этого меняется фенотип кардиомиоцита, и миокард приобретает большую резистентность к ишемическому повреждению, сохраняющуюся достаточно длительно.

Подтверждением нашей гипотезы могут быть результаты исследования [8], согласно которым наличие прединфарктной стенокардии, как аналога ишемического прекондicionирования, ассоциировалось с уменьшением как внутригоспитальной летальности, так и пятилетней выживаемости по сравнению с пациентами, не имевшими ее в анамнезе.

Выводы

1. Использование Адвокарда® в комплексной терапии стенокардии напряжения уже на первой неделе ее стабилизации позволяет снизить тяжесть ишемии миокарда.
2. Отдаленный антиангинальный эффект, сохраняющийся после отмены Адвокарда®, вероятно, обусловлен развитием под его действием феномена прекондicionирования миокарда.

Список использованной литературы

1. Майбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндogenous механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К., 2008. – С. 305–306.
2. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124–1136.
3. Iliodromitis E.K., Cokkinos P., Zoga A. et al. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 138. – P. 1101–1106.
4. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata A. et al. For the AMISTAD Investigators: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *J. Am. Coll.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1711–1720.
5. Smul T.M., Redel A., Stumpner J. et al. Time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits // *J. Cardiothorac VascAnesth.* – 2010. – Vol. 24. – P. 91–98.
6. <http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/Preparaty-Citoprotektsiya.pdf>.
7. http://www.farkos.ua/publications/advokard/advokard_z_ishemichnoyu_hvoroboyu_sertsya.
8. Ishihara M., Sato H., Tateishi H et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 970–975.
9. Papakrivopoulou J., Yellon M. et al. Adenosine A(1) receptor induced delayed preconditioning in rabbits – Induction of p38 mitogen-activated protein kinase activation and Hsp27 phosphorylation via a tyrosine kinase- and protein kinase C-dependent mechanism // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 989–997.
10. Yellon M., Dana Ali et al. Delayed or second window preconditioning induced by adenosine A1 receptor activation is independent of early generation of nitric oxide or late induction of inducible nitric oxide synthase // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38 (2). – P. 278–287.