

DOI: 10.26693/jmbs02.04.111
УДК 616.13-002:616.12-005.4-08

Романова В. О., Серкова В. К., Кузьміна Н. В.

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІЧНИЙ СТАН І ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

voromanova90@gmail.com

У статті розглянуто вплив різних варіантів терапії на клінічний стан, якість життя і функцію ендотелію у хворих на ІХС. Проведено оцінку ефективності додаткового включення в терапію хворих на ІХС препарату, що представляє комбінацію мельдонію і гамма-бутиробетаїну («Капікор®»). Показано, що додавання препарату «Капікор» в комплексне лікування хворих на ІХС сприяє більш вираженому поліпшенню якості життя за даними Сіетльського опитувальника, а саме: достовірному зменшенню частоти нападів стенокардії, зростанню задоволеності лікуванням, поліпшенню сприйняття хвороби. Водночас додавання препарату «Капікор» призводить до більш суттєвої, порівняно з пацієнтами, які отримують традиційну терапію, позитивної динаміки функціонального стану ендотелію, поліпшуючи його вазорегулюючу й адгезивну функції. Отримані дані дають підставу вважати доцільним включення «Капікору» в схему ведення хворих на ІХС зі стабільним і нестабільним характером перебігу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, якість життя, ендотеліальна дисфункція, стандартна терапія, Капікор.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією», № держ. реєстрації 0113U007670

Вступ. Дослідження останніх років переконливо показали важливу і самостійну роль ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2, 10]. З сучасних позицій ЕДФ, під якою розуміють дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів з одного боку та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних – з іншого [1, 8], вважається ключовою ланкою в патогенезі атеросклерозу, а нормалізація функціонального стану ендотелію може по праву

вважатися новою терапевтичною метою сучасної кардіології.

Здатність покращувати функції ендотелію продемонстрували блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, статини, b-блокатори з вазодилатуючими властивостями [4, 11, 12]. Проте, це поліпшення ЕДФ лише часткове і зазвичай не сягає референтних значень. Нові перспективи корекції ЕДФ з'явилися після оприлюднення результатів досліджень, в яких було продемонстровано покращення ендотелій-залежної вазодилатації у хворих на ІХС та пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) під впливом мельдонію [3; 6]. Як відомо, механізм дії мельдонію полягає в оптимізації шляхів утворення та транспортування енергії в ішемізованому міокарді шляхом блокування синтезу карнітину і накопичення g-бутиробетаїну (ГББ) [9], який стимулює продукцію ендотелієм потужного вазодилатора оксиду азоту (NO). Проте, накопичення ГББ відбувається повільно, що відтермінує ефект мельдонію. Тому перспективною вважається комбінація мельдонію з ГББ, що забезпечувала б негайне підвищення концентрації останнього до потрібного рівня. Нещодавно на українському ринку з'явилась така комбінація, однак дані її клінічної ефективності у хворих на ІХС на даний момент практично відсутні.

Мета дослідження – оцінити вплив терапії на клінічний стан і функцію ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та додаткові можливості корекції ендотеліальної дисфункції фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 112 хворих на ІХС: 76 зі стабільною ІХС II-III функціональних класів і 36 пацієнтів госпіталізованих з діагнозом гострого коронарного синдрому. Дослідження проводилось відповідно до основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи

проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. До включення у дослідження усі хворі підписали інформовану згоду на участь в дослідженні і застосування запропонованого лікування.

Методом випадкової вибірки хворі були розподілені на дві групи. Пацієнти 1-ої групи (група порівняння, n=69) отримували комплексну терапію ІХС згідно стандартів та міжнародних рекомендацій, що включала антиангінальні, антитромбоцитарні і гіполіпідемічні препарати. Пацієнти 2-ої групи (основна група, n=43) додатково до комплексної терапії ІХС отримували фіксовану комбінацію мелдонію (180 мг) з γ-бутиробетаїном (60 мг) (препарат «Капікор®» (Олайнфарм, Латвія)) перорально по 2 капсули двічі на добу протягом 4 тижнів. До лікування вихідні показники клінічного статусу та функціонального стану ендотелію в обох групах істотно не відрізнялися (p>0,05). Всі дослідження проводились до призначення терапії та через 1 місяць після її початку.

Ефективність терапії оцінювалася клінічно за допомогою Сіетлського опитувальника оцінки якості життя хворих на ІХС та лабораторно й інструментально за динамікою функціонального стану ендотелію. Вазорегулюючу функцію ендотелію досліджували ультразвуковим методом при проведенні проб з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація – ЕЗВД) і після прийому нітроглицерину (ендотелій-незалежна вазодилатація – ЕНЗВД) шляхом вимірювання діаметра плечової артерії [5; 7]. Додатково розраховували показник ендотеліальної дисфункції (ПЕДФ), що відображає співвідношення ЕЗВД до ЕНЗВД. Адгезивну функцію ендотелію вивчали за вмістом розчинних судинних молекул адгезії (sVCAM), рівень яких

визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи компанії Bender Med Systems (Австрія).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 і Microsoft Excel 2000. Достовірність відмінностей середніх показників в порівнюваних групах оцінювали на основі t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Призначена комплексна терапія ІХС призвела до поліпшення клінічного стану пацієнтів за даними Сіетлського опитувальника в обох групах обстежених, проте у пацієнтів основної групи ступінь поліпшення показників, що характеризують частоту нападів, задоволеність лікуванням і сприйняття хвороби був достовірно більшим відносно групи порівняння (табл. 1).

Отже, додавання «Капікору» до комплексного лікування хворих на ІХС достовірно краще сприяє зменшенню частоти нападів стенокардії, полегшенню сприйняття хвороби і більш суттєвій задоволеності хворих своїм лікуванням.

При оцінці змін показників ендотеліальної дисфункції відмічена позитивна динаміка в обох групах обстежених, однак більш суттєві зміни спостерігалися в основній групі (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, комплексна терапія ІХС сприяла поліпшенню вазорегулюючої функції судинного ендотелію, що проявлялося достовірним збільшенням як ЕЗВД, так і в меншій мірі ЕНЗВД та тенденцією до нормалізації інтегрального показника – ПЕДФ.

Додавання до комплексної базисної терапії «Капікору» сприяло більш суттєвому збільшенню показників вазорегулюючої функції ендотелію. На тлі місячної терапії з включенням «Капікору» ЕЗВД збільшувалася майже вдвічі відносно вихідних даних. Ступінь поліпшення ЕНЗВД був меншим, хоча в деякій мірі перевищував таку в групі базис-

Таблиця 1 – Динаміка показників Сіетлського опитувальника (%) під впливом терапії у хворих на ІХС

Шкала опитувальника	Група порівняння (n=69)			Основна група (n=43)			P
	до лікування	після лікування	Δ%	до лікування	після лікування	Δ%	
Обмеження фізичної активності	47,8±1,32	57,2±1,44*	19,7	49,4±1,21	59,8±1,13*	21,0	нд
Стабільність стенокардії	55,0±1,67	64,0±2,11	16,4	57,0±1,75	66,0±1,63*	15,8	нд
Частота нападів	56,0±1,38	70,5±2,17*	25,9	55,0±2,14	73,0±2,31*	32,7	<0,01
Задоволеність лікуванням	45,0±1,12	65,0±1,54*	44,4	46,0±1,32	72,0±2,11*	56,5	<0,001
Сприйняття хвороби	46,0±1,52	63,0±1,94*	36,9	44,0±1,25	69,0±2,06*	56,8	<0,001
Сумарний бал	50,0±1,63	64,0±1,44*	28,0	50,3±1,17	66,0±1,38*	31,2	нд

Примітки: * – достовірність різниці динаміки показників після лікування; Δ% – ступінь зміни показників після лікування; P – достовірність різниці динаміки показників у групах порівняння; нд – немає достовірної різниці показників (p>0,05).

Таблиця 2 – Динаміка показників ендотеліальної дисфункції під впливом терапії у хворих на ІХС

Показник ЕДФ	Група порівняння			Основна група			P
	до лікування	після лікування	Δ%	до лікування	після лікування	Δ%	
ЕЗВД, % (n=92)	6,58±0,43	10,36±0,39*	57,4	6,54±0,41	12,87±0,32*	96,8	<0,01
ЕНЗВД, % (n=92)	12,37±0,55	16,33±0,38*	32,0	12,28±0,49	16,88±0,52*	37,4	нд
ПЕДФ, од. (n=92)	0,53±0,04	0,63±0,02*	18,9	0,53±0,03	0,76±0,04*	43,4	<0,001
sVCAM, нг/мл (n=84)	1530,7±41,4	1275,3±58,3*	-16,7	1610,5±37,5	1216,3±32,7*	-23,5	<0,05

Примітки: * – достовірність різниці динаміки показників після лікування; Δ% – ступінь зміни показників після лікування; P – достовірність різниці динаміки показників у групах порівняння; нд – немає достовірної різниці показників (p>0,05).

ної терапії. Внаслідок поліпшення ЕЗВД до нормативів контрольної групи наближався інтегративний показник – ПЕДФ. Це свідчить, що g-бутиробетаїн, активуючи ендотеліальну NO-синтазу, сприяє збільшенню продукції NO і, відповідно, покращенню вазорегулюючої функції ендотелію.

Крім того, «Капікор» суттєво покращував і адгезивну функцію ендотелію, що свідчить про його можливість поліпшувати функціональний стан судинного ендотелію в цілому. Так, у хворих основної групи відзначено достовірне відносно групи порівняння зниження рівня судинних молекул адгезії (на 23,5% і на 16,7% відповідно, p<0,05).

Отримані результати дозволяють констатувати, що базисна стандартна терапія покращує не тільки клінічний стан хворих на ІХС, але й функцію судинного ендотелію. Додавання до комплексної терапії фіксованої комбінації мельдонію з g-бутиробетаїном (препарату «Капікор») сприяє підвищенню ефективності лікування за даними Сіетльського опитувальника та суттєво покращує функцію судинного ендотелію у хворих на ІХС.

Висновки

1. Комплексна сучасна терапія ІХС антиангінальними, антитромбоцитарними і гіполіпідемічними засобами призводить до поліпшення загального самопочуття пацієнтів і покращення функціонального стану судинного ендотелію.
2. Додавання до комплексної терапії фіксованої комбінації мельдонію і γ-бутиробетаїну (препарату «Капікор») сприяє більш вираженому поліпшенню якості життя хворих на ІХС за даними Сіетльського опитувальника, а саме: достовірному зменшенню частоти нападів стенокардії, зростанню задоволеності лікуванням, поліпшенню сприйняття хвороби.
3. Додавання до комплексної терапії ІХС препарату «Капікор» призводить до більш суттєвої позитивної динаміки функціонального стану ендотелію порівняно з пацієнтами, які отримують традиційну терапію. Отже, «Капікор®», поліпшуючи вазорегулюючу й адгезивну функції ендотелію, володіє суттєвим ендотеліопротекторним ефектом.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення ефективності препарату «Капікор» при різних клінічних варіантах ІХС буде сприяти диференційованому підходу до його призначення та оптимізації лікування хворих на ІХС.

References

1. Nebieridze DV. Disfunktsiya endoteliya i ee korraktsiya pri arterialnoy gipertonii. *Rus med zhurn.* 2006; 14 (2): 27-131. [Russian].
2. Nikitin YuP, Cimonova GI, Khoreva MA i dr. Rol disfunktsii endoteliya v patogeneze ateroskleroza. *Ateroskleroz.* 2011; 7 (1): 68-77. [Russian].
3. Shabalin AV, Ragino Yul, Lyubimtseva SA, i dr. Vliyanie tsitoprotektsii na oksislitelnye protsessy i endotelialnuyu funktsiyu u pozhilykh patsientov s ishemicheskoy boleznnyu serdtsa. *Ratsionalnaya farmakoterapiya.* 2006; 3: 32-6. [Russian].
4. Soboleva GN, Pogorelova OA, Kuznetsova TV, i dr. Vliyanie valsartana, fluvastatina zamedlennogo vysvobozhdeniya i ikh kombinatsii na arterialnoe davlenie, pokazateli lipidnogo obmena i funktsiyu endoteliya u bolnykh gipertonicheskoy boleznnyu. *Kardiologiya.* 2007; 11: 9-13. [Russian].
5. Teregulov YuG, Khusainova DK, Salikhov IG, i dr. K metodologii provedeniya proby i otsenki endoteliy-zavisimoy dilatatsii plechevoy arterii. *Ekhografiya.* 2004; 5: 217-21. [Russian].
6. Voronkov LG, Shkurat IA, Lutsak EA. Vliyanie mildronata na endoteliy--zavisimuyu vazodilatatsiyu u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: dvoynoe slepoe pere-krestnoe issledovanie. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2008; 2: 38-40. [Russian].
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111-5. PMID: 1359209.

8. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, Gerrity RG, Daley W, Rogers C, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress. *Circulation*. 2008; 117: 993-1002. PMID: 18250270. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254.
9. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine--lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12 (6): 275-9. PMID: 12242052.
10. Deanfield O, Halcox P, Rabelink T. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115: 1285-95. PMID: 17353456. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
11. Hosokawa S, Hiasa Y, Tomokane T, Ogura R, Miyajima H, Ohara Y, Ogata T, Yuba K, Suzuki N, Takahashi T, Kishi K, Ohtani R. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2006; 29 (8): 357-62. PMID: 16933577.
12. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, Westphal S. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (7): 1002-6. PMID: 16563905. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.032.

УДК 616.13-002:616.12-005.4-08

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Романова В. А., Серкова В. К., Кузьминова Н. В.

Резюме. В статье рассмотрено влияние различных вариантов терапии на клиническое состояние, качество жизни и функцию эндотелия у больных ИБС. Проведена оценка эффективности дополнительного включения в терапию больных ИБС препарата, представляющего комбинацию мельдония и гамма-бутиробетаина («Капикор®»). Показано, что добавление препарата «Капикор» в комплексное лечение больных ИБС способствует более выраженному улучшению качества жизни по данным Сиэттлского опросника, а именно: достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии, росту удовлетворенности лечением, улучшению восприятия болезни. В то же время добавление препарата «Капикор» приводит к более существенной по сравнению с пациентами, получавших традиционную терапию, положительной динамике функционального состояния эндотелия, улучшая его вазорегулирующую и адгезивную функции. Полученные данные дают основание считать целесообразным включение «Капикора» в схему ведения больных ИБС со стабильным и нестабильным характером течения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, качество жизни, эндотелиальная дисфункция, стандартная терапия, Капикор.

UDC 616.13-002:616.12-005.4-08

Effect of Therapy on Clinical State and Endothelial Function in Patients with Coronary Heart Disease

Romanova V. O., Sierkova V. K., Kuzminova N. V.

Astract. The article examines the influence of different therapeutic options on the clinical status, quality of life and endothelial function in patients with coronary heart disease.

The purpose of the study was to assess the effect of therapy on the clinical status and endothelial function of patients with coronary heart disease and additional possibilities for correction of endothelial dysfunction with a fixed combination of meldonium and gamma-butyrobetaine.

We supervised 112 patients with coronary heart disease: 76 of them were with stable coronary heart disease of II-III functional classes and 36 patients were hospitalized with an acute coronary syndrome.

We evaluated the effectiveness of additional inclusion to the treatment of patients with coronary heart disease combination of meldonium and gamma-butyrobetaine ("Capicor®"). It is shown that the "Capicor" addition in the complex treatment of patients with coronary heart disease contributes to more pronounced improvement in quality of life according to the Seattle Angina Questionnaire, namely: a significant reduction of angina frequency scale, increased of treatment satisfaction, and improved of disease perception scale. At the same time, the "Capicor" addition to the treatment leads to a more significant positive dynamics of the endothelial functional state compared with patients receiving traditional therapy. The obtained data give grounds to consider that "Capicor" inclusion in the management scheme of patients with stable and unstable course of coronary heart disease is expedient.

Key words: coronary heart disease, quality of life, endothelial dysfunction, standard therapy, Capicor.

Стаття надійшла 20.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування