

# Эффективность комбинированного активатора калиевых каналов Адвокарда® при эпизодах безболевой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца

С.А. АНДРИЕВСКАЯ, д. мед. н., профессор<sup>1</sup>; Н.В. БОНДАРЕНКО<sup>1</sup>; В.А. КОЗЛОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>/Одесский кардиологический центр; <sup>2</sup>ГНИИФИС/

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, безболевая ишемия миокарда, болевая ишемия миокарда, Адвокард®

**В** течении ишемической болезни сердца (ИБС) тревожным клиническим сигналом несоответствия потребности миокарда в кислороде и его кровоснабжения является ангинозная боль. Отсутствие такого сигнала – безболевая ишемия миокарда (ББИМ) – приводит к недооценке серьезности ситуации и, соответственно, к недостаточным мерам по ее устранению. Согласно литературным данным [1–3, 9], наличие ББИМ является прогностически неблагоприятным фактором. Практически у трети больных ИБС с эпизодами ББИМ в дальнейшем развиваются стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть.

Целый ряд исследований свидетельствует о том, что ББИМ является достаточно распространенным состоянием [1–3, 7, 9, 12]. Особенно часто эпизоды ББИМ встречаются у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и жизнеопасными аритмиями ишемического генеза. Их наличие, как правило, связано с неблагоприятным прогнозом у этой категории больных [4, 9, 10]. Наличие ББИМ повышает риск внезапной смерти в 5–6 раз, жизнеугрожающих аритмий – в 2 раза, развития застойной сердечной недостаточности – в 1,5 раза [2, 9, 13].

По данным [12, 13], своевременное выявление и устранение ишемии миокарда, болевой или безболевой, является в равной мере прогностически важным для предупреждения опасных сердечно-сосудистых событий.

Установлено, что у 94% лиц хотя бы с одним эпизодом безболевого смещения сегмента ST при коронарографии обнаруживается стенозирование коронарных артерий, причем у половины больных – не менее двух сосудов. При этом существует прямая зависимость между общей длительностью ишемических эпизодов, количеством пораженных артерий и индексом проксимального стеноза, причем частота и продолжительность ББИМ повышается по мере увеличения обструкции коронарных артерий.

По данным литературы, ББИМ наблюдается у 50–80, и даже 100% больных со стабильной стенокардией [9, 10, 12].

Однако до настоящего времени нет однозначного представления о том, почему иногда ишемия протекает с выраженным болевым синдромом, в других же случаях ее можно выявить лишь с помощью функциональных методов исследования [1, 8].

Возникновение безболевой ишемии может быть связано с участием эндогенных опиатов или биогенных аминов, изменяющих порог восприятия боли у пациентов с ИБС [12].

В соответствии с «химической гипотезой» аллогенными субстратами в миокарде могут быть специфические вещества, высвобождающиеся при его ишемии.

В настоящее время установлены изменения в функционировании пуринергической медиации миокардиальных клеток [7, 11–13]. Установлено, что аппликация медиатор-

ных факторов на эпикардиальную поверхность сердца изменяет активность нейронов узловых ганглиев продолжительностью до 45 минут. Инфузия очень низких доз аденозина может уменьшить выраженность стенокардии, вызванной физической нагрузкой [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что восприятие ишемических болей в грудной клетке зависит не только от выработки сигналов, инициируемых ишемией миокарда, но и от модуляции их во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки.

Учитывая значимость пуринергической медиации в реализации ББИМ, представляется целесообразным изучение эффективности препаратов, влияние которых напрямую связано с модуляцией пуриновых рецепторов, тем более, что пуриновая медиация ответственна и за развитие прекодиционирующих эффектов [6, 7]. Значение аденозина в развитии прекодиционирования связано с преходящей активацией рецептора A1 аденозина, модулирующей влияние системы, генерирующей NO [11], и связанной с этим активацией синтезов белков теплового шока (HSP – heat shock protein), в частности большого белка HSP72, который оказывал определенный кардиопротективный эффект, хотя полностью его значение в развитии прекодиционирования не выяснено.

Для выявления ББИМ важным является проведение амбулаторного холтеровского мониторирования (ХМ)

ЭКГ среди лиц с факторами риска развития ББИМ. Чувствительность этого метода составляет 55–65%, специфичность – 77–92% [8].

Нами изучена эффективность препарата Адвокард® (ФФ «ФарКоС»), содержащего стабильный при пероральном применении аналог аденозина – аденозинтрифосфато-магний-глюконат (магладен), в комплексном лечении пациентов с ИБС II–III ФК.

С этой целью было проведено изучение влияния курсового приема Адвокарда® у 18 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК (средний возраст 67,6±3,5 лет) на клиническое течение симптомов ИБС и показатели ХМ ЭКГ.

В исследовании принимали участие 30 пациентов, распределенных на 2 группы: контрольную (14 больных), которая получала базовую терапию, и основную (16 пациентов, дополнительно получавших Адвокард®).

В состав базовой терапии входили бета-адреноблокатор бисопролол в дозе 5 мг/сут. и/или блокатор кальциевых каналов амлодипин в фиксированной дозе, ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут., симвастатин в дозе 20 мг/сут.; для купирования приступов стенокардии назначали нитроглицерин, при наличии АГ – энalapрил или лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут. Пролонгированные формы нитратов не назначались.

Большим основной группы дополнительно к вышеупомянутой терапии назначали Адвокард® (0,03 г) в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки сублингвально. Курс лечения составил 18 дней.

Влияние исследуемого препарата на количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда оценивали по данным суточного ХМ ЭКГ с учетом следующих показателей:

1. Количество эпизодов ишемии миокарда в течение суток:
  - количество эпизодов болевой ишемии миокарда (БИМ);
  - количество эпизодов ББИМ.
2. Суммарная продолжительность ишемии миокарда в течение суток:
  - суммарная продолжительность БИМ;
  - суммарная продолжительность ББИМ.

Таблица

Данные суточного ХМ ЭКГ

Параметр	Контрольная группа			Основная группа		
	до лечения	после лечения	Δ, %	до лечения	после лечения	Δ, %
Количество эпизодов ишемии миокарда в сутки						
БИМ	11,6±2,5	6,00±0,21*	-42,3	10,80±2,92	4,70±1,49*	-56,5
ББИМ	9,00±0,32	5,0±0,1*	-52,6	9±0,5	3,3±0,2***	-63,3
Суммарная продолжительность в сутки, мин.						
БИМ	46,5±3,6	28,8±1,6*	-39,1	44,3±4,4	23,3±3,1*	-46,1
ББИМ	45,8±5,4	23,6±3,9*	-48,5	38,2±4,3	15,6±3,2*	-57,4
Отношение суммарной длительности БИМ/ББИМ	1,01±0,60	1,22±0,41	+15	1,15±0,70	1,49±0,80***	+22,2

Таблица 2

Показатели системной гемодинамики

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД				
систолическое	148±5	137±4	148±5	136±6
диастолическое	82±5	77±4	84±5	73±5
ЧСС	82±8	77±8	84±6	76±8

### 3. Отношение продолжительности эпизодов БИМ к ББИМ.

Данные обследования заносили в историю болезни (амбулаторную карту) и Индивидуальную регистрационную форму больного.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Учитывая ненормальное распределение показателей, результаты представлены в виде медианы с указанием интерквартильных отрезков. Для оценки достоверности различий между группами использовали тест Вилкоксона, результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

В течение всего курса лечения больные вели дневник, в котором отмечали выраженность клинических симптомов и случаи приема нитратов короткого действия (нитроглицерин). Данные исследования представлены в таблице 1.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что включение Адвокарда® в состав терапии больных ИБС привело к достоверному уменьшению количества эпизодов ББИМ по сравнению с контрольной группой, а также имело тенденцию к улучшению показателей суммарной длительности ББИМ.

Однако значительно более важным фактом, на наш взгляд, является значимое изменение показателя соотношения БИМ/ББИМ в контрольной и опытной группе, что свидетельствует об изменениях в структуре ишемического эпизода в сторону явного уменьшения безболевого форм под влиянием терапии с включением активатора аденозиновых рецепторов. Это свидетельствует о возможном регулирующем влиянии Адвокарда® на ноцицептивную составляющую регуляции сердечной деятельности.

Терапевтическая активность Адвокарда® обусловлена активацией пуриновых (аденозиновых) рецепторов, стимуляцией АТФ-чувствительных калиевых каналов под воздействием магладена – аденозин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) трина-триевой соли [4, 5]. Таким образом, препарат угнетает входение ионов кальция в клетки, проявляется антиишемическим, мембраностабилизирующим действием и антиаритмическим эффектом [5]. В состав Адвокарда® входит молсидомин, выступающий в роли модулятора (а не донатора) эффектов NO, связанных со стимуляцией процессов прекондиционирования активацией аденозиновых рецепторов магладеном. Т.е. препарат проявляет свойство цитопротектора, связанное со стимуляцией прекондиционирования миокарда, существенно не влияя на показатели системной гемодинамики (табл. 2).

Прием Адвокарда® показал его хорошую переносимость. Только у одного испытуемого возникла головная боль в первые три дня приема препарата. Трое пациен-

тов, у которых ранее была отмечена непереносимость нитратов в виду развития острой головной боли, лечение Адвокардом® перенесли удовлетворительно, развитие болевого синдрома не отмечали.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует, что прием комбинированного препарата Адвокард является безопасным и хорошо переносится больными со стабильной стенокардией II–III ФК. Полученные результаты позволяют рекомендовать прием препарата больным ИБС со стабильной стенокардией напряжения, особенно с выраженной безболевогой формой, как дополнение к препаратам стандартной терапии.

## Література

1. Бугаенко В.В., Горбатенко А.В. Комбинированное применение стресс-теста, холодовой (хлорэтиловой) пробы и теста с гипервентиляцией у больных ИБС с болевой и безболевогой ишемией миокарда//Укр. мед. альманах. – 2001. – №4. – С. 23–28.
2. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Воронина В.П. и др. Безболевогой ишемия миокарда при различных уровнях артериального давления у больных со стенокардией напряжения (J-образная зависимость)// Кардиол. – 2005. – №5. – С. 34–37.
3. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Калинин Н.В. Изменение биоэлектрической активности миокарда по данным суточного мониторирования электрокардиограммы у больных железодефицитной анемией при лечении препаратами железа//Укр. мед. альманах. – 2006. – №4. – С. 25–29.
4. Денисюк В.І., Коцута Г.І., Осядла Е.С., Білонько О. Е. Ефективність препарату Адвокард® у пацієнтів з ішемічною хворобою серця//Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №1. – С. 44–48.
5. Коркушко О.В., Шатило В. Б., Ищук В.А., Козловский В.А. Активаторы preconditionирования миокарда – новые возможности лечения ИБС?//Ліки України. – 2008. – №4. – С. 25–27.
6. Мохорт Н.А., Самарская И.В. Фармакодинамическая активность активаторов калиевых каналов//Укр. мед. часопис. – 2003. – Т.ХІ/ХІІ, №6 (38). – С. 26–37.
7. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Галагудза М.М. Новые способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: молекулярные механизмы и перспективы клинического применения//Кардиол. – 2007. – №5. – С. 179–184.
8. Сычев О.С., Лутай М.И., Романова М.О. и др. Амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ//Укр. кардиол. журн. – 2005. – Дод.5. – С. 11–36.
9. Cohn P.F., Fox K.M. Silent myocardial ischemia//Circ. – 2003. – V.108. – P. 1263–1277.
10. Eriksson M.K., Westborg C.J., Eliasson M.C. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors//Scand. J. Public Health. – 2006. – V.34, N5. – P. 453–461.
11. Lebuffe G., Schumacker P.T., Shao Z.H. et al. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel//Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – V.284, N1. – P. 299–308.
12. Sadigh-Lindel B., Sylven C., Berglund M. et al. Role of adenosine and opioid-receptor mechanisms for pain in patients with silent myocardial ischemia or angina pectoris: a double-blind, placebo-controlled study//J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – V.42, N6. – P. 757–763.
13. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology//Physiol. Rev. – 2003. – V.83, N4. – P. 1113–1151.

## Резюме

Ефективність комбінованого активатора калієвих каналів Адвокарда при епізодах безбольової ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС

С.А. Андрієвська, Н.В. Бондаренко; В.А. Козловський

Наведено результати дослідження нового оригінального препарату Адвокард у хворих на ішемічну хворобу серця II–III ФК з епізодами безбольової ішемії міокарда. Встановлено, що препарат має виражену антиішемічну активність: зменшує кількість нападів стенокардії та їх вираженість, достовірно зменшує кількість епізодів безбольової ішемії міокарда за даними добового моніторингу. Додавання препарату до стандартної терапії ішемічної хвороби серця дозволило значно підвищити клінічну ефективність лікування.

*Ключові слова:* ішемічна хвороба серця, безбольова ішемія міокарда, больова ішемія міокарда, Адвокард®

## Summary

Efficiency of the combined opener of the potassium channel Advocard during silent myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease

The article presents the results of a study of new drug Advocard in patients ischemic heart disease. It is found that the drug has expressed efficiency: reducing the number of attacks of angina and silent myocardial ischemia, according to the daily monitoring. Adding to the standard drug therapy ischemic heart disease significantly helped to increase the clinical efficiency of treatment.

*Key words:* ischemic heart disease, silent myocardial ischemia, Advocard®