

Ефективність еналаприлу в лікуванні хворих з нестабільною стенокардією

І.І. Ілащук, Т.О. Кулик, В.К. Тащук

Буковинська державна медична академія
(ректор – акад. В.П. Пішак), м. Чернівці

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нестабільна стенокардія, еналаприл, холтеровське моніторування ЕКГ

Вивчення інгібіторів агіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) почалось з моменту відкриття каптоприлу в 1972 р. Проведено численні експериментальні та клінічні дослідження ефективності ІАПФ при різних захворюваннях, в патогенезі яких суттєву роль відіграє активація ренін-ангіотензинової системи. Доведено високу ефективність препаратів у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) та серцевої недостатності (СН) [2, 8]. Здатність ІАПФ знижувати периферичний опір судин без виникнення рефлексорної тахікардії, а також впливати на підвищену нейрогуморальну активність під час ішемії міокарда дозволили припустити, що ІАПФ можна використовувати як антиангінальні засоби [5]. Під час вивчення ефективності ІАПФ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) отримані суперечливі результати. Автори повідомляють про позитивний вплив цих препаратів у пацієнтів з ІХС та супутньою АГ [9], зі стабільною стенокардією [7], безболівою ішемією міокарда (ББІМ) [1] та при синдромі Х [6]. Разом з тим, виявлений негативний вплив ІАПФ на перебіг ІХС при застосуванні їх у гострому періоді інфаркту міокарда [11]. Неоднозначність результатів наукових досліджень потребує подальшого вивчення ролі та доцільності призначення ІАПФ при ІХС.

Метою дослідження було вивчення ефективності еналаприлу в лікуванні хворих з нестабільною стенокардією (НС) порівняно з такою загальноприйнятною антиангінальною терапією.

Матеріал та методи

Обстежені 59 хворих з НС (всі чоловіки) віком від 35 до 62 років, у середньому $(52,4 \pm 1,6)$ року. Клінічні ознаки СН I стадії відзначені у 9 (15,3%) пацієнтів, IIА стадії – у 37 (62,7%), IIБ стадії – у 13 (22,0%). Супутня АГ діагностована у 32 (54,2%) хворих, постінфарктний кардіосклероз (ПІК) – у 37 (62,7%). В обстеження не включали пацієнтів із складними порушеннями ритму, вихідною гіпотензією (артеріальний тиск нижче 110/60 мм рт. ст.). Після первинного обстеження всім хворим призначали базисну антиангінальну терапію, яка включала аспірин, гепарин, пролонговані нітрати та бета-

адреноблокатори. Далі пацієнти були розподілені на дві групи, які суттєво не відрізнялися за віком та співвідношенням кількості хворих з ПІК, АГ, СН. Пацієнтам контрольної групи (n=30) проводили тільки базисну терапію, основної (n=29) додатково призначали еналаприл (препарат єдині фірми «Geodeon Richter») у добовій дозі 10 мг (по 5 мг двічі на день).

Для оцінки ефективності лікування всім хворим після госпіталізації та через 2 тиж проводили добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ). Для математичного аналізу отриманих даних використовували електронні таблиці «Excel-5» та статистичну програму «Statistica for Windows v.5.0» (Stat Soft, США), визначали середні величини, середньоквадратичне відхилення, використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення

У першу чергу оцінювали безпечність та переносність препарату. Еналаприл пацієнти перенесли добре, лише у 2 із них зменшена доза препарату до 5 мг через зниження артеріального тиску до 95/60 мм рт. ст., і ще в одного препарат відмінили у зв'язку з виникненням кашлю.

За даними ХМ в усіх пацієнтів реєстрували епізоди зміщення сегменту ST ішемічного типу з різним співвідношенням частоти і тривалості больової ішемії міокарда (БІМ) та ББІМ. Під впливом лікування в усіх обстежених відзначений виражений антиангінальний ефект: кількість епізодів БІМ протягом доби (пБІМ) та їх загальна тривалість (тБІМ) достовірно зменшувалися в обох групах (таблиця). Безумовною перевагою еналаприлу було більш суттєве зменшення добової кількості та тривалості епізодів ББІМ (пББІМ та тББІМ). Виявлений суттєвий вплив лікування на електричну нестабільність міокарда в обстежених пацієнтів: зменшення добової кількості надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) і особливо шлуночкових (ШЕ) було більш вираженим в основній групі порівняно з контрольною, що свідчило про додаткові антиаритмічні властивості еналаприлу.

Таблиця

Динаміка показників холтеровського моніторування під впливом лікування

Показник	Величина показника у групах (M±m)			
	основній		контрольній	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
nБІМ	2,4±0,4	1,2±0,1*	2,1±0,3	1,3±0,1*
tБІМ, хв	49,4±8,5	26,1±4,8*	46,5±7,8	28,8±5,4*
nББІМ	6,1±0,6	1,9±0,2*	5,6±0,5	3,9±0,3*
tББІМ, хв	141,5±14,5	63,0±8,1*	135,3±13,8	86,0±7,9*
ШЕ	139,8±20,3	65,8±12,1*	135,6±19,2	91,7±14,3*
НШЕ	70,2±9,9	37,5±5,3*	79,3±10,8	50,1±6,8*

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такою до лікування ($P < 0,05-0,001$).

Визначали кількість епізодів ішемії міокарда в загальному по групах, зареєстрованих під час вихідного ХМ та через 2 тиж терапії: кількість епізодів БІМ зменшилася на (60,0±7,7)% в контрольній групі та на (71,8±7,2)% ($P > 0,2$) – в основній; кількість епізодів ББІМ – відповідно на (80,9±3,7)% та (55,6±4,8)% ($P < 0,001$).

Вивчення динаміки БІМ та ББІМ залежно від проведеної терапії свідчить, що у пацієнтів контрольної групи під час вихідного обстеження 72% всіх епізодів були безбольовими, через 2 тиж лікування їх частота дещо збільшилася до 78,6%. У пацієнтів основної групи відзначена зворотна тенденція: це співвідношення змінилося з 71,8 до 61,8%. Тобто, під дією еналаприлу зменшувалася частота ББІМ. Цей ефект еналаприлу особливо важливий для хворих з НС, оскільки відсутність больового сигналу і неможливість своєчасного усунення ішемії може спричинити підсилення біохімічних та функціональних розладів, аж до виникнення вогнищ некрозу [3].

Аналіз циркадної варіабельності виникнення ішемії міокарда, проведений після госпіталізації хворих, свідчить, що найбільш тривалими епізоди БІМ були в період з 6 до 12 год, ББІМ – з 0 до 6 год. Під час динамічного спостереження через 2 тиж виявлена односпрямованість циркадних кривих до та після лікування для обох типів ішемії міокарда у пацієнтів контрольної групи. У хворих основної групи відзначене зменшення ранкового піку БІМ і особливо нічного піку ББІМ (виникнення ББІМ в усі часові інтервали було майже однаковим, див. рисунок). Нічний максимум тривалості ББІМ (з 0 до 6 год) у хворих з НС збігається зі збільшенням показників агрегації тромбоцитів і зниженням активності тромболітичної системи, тобто створюється патофізіологічна основа для виникнення гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та інших клінічних маніфестацій ІХС, які з'являються в інший часовий інтервал – 6-12 год [3]. Тому здатність еналаприлу зменшувати нічний пік ББІМ є особливо важливою у таких пацієнтів.

Таким чином, еналаприл потенціює антиангінальний, антиішемічний та антиаритмічний ефекти базисної терапії у хворих з НС. Призначення препарату сприяє зниженню значною мірою епі-

зодів ББІМ, ніж БІМ, що сприяє покращанню клінічного контролю перебігу ІХС. Наші результати збігаються з даними інших дослідників про те, що призначення ІАПФ дозволяє підвищити ефективність антиангінальної терапії [1, 7]; відзначено, що еналаприл має позитивний ефект при шлу-

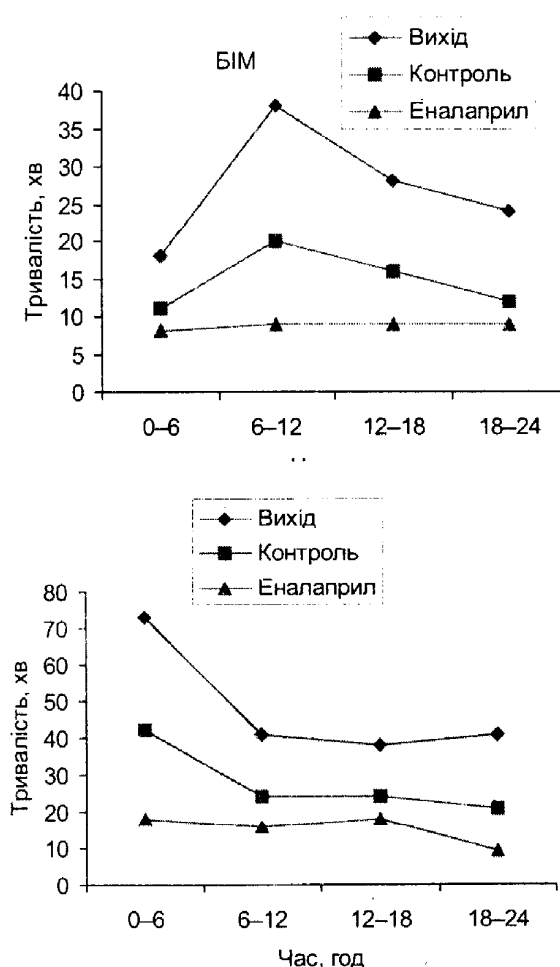


Рисунок. Добові зміни тривалості БІМ та ББІМ у пацієнтів обох груп до та після лікування.

ночкових аритміях, зменшує кількість аритмічних комплексів, а також частоту виникнення шлуночкових аритмій у постінфарктному періоді [4]. Механізми цих ефектів при застосуванні еналаприлу можуть бути зумовлені зниженням тонуусу вінцевих артерій і зменшенням адренергічних впливів на серце, зменшенням перед- та постнавантаження, а також підвищенням синтезу простагліцину і рівня брадикініна [5].

Важливий вплив препарату на добову циклічність ішемії міокарда. В багатоцентрових клінічних дослідженнях [7, 10] у хворих після інфаркту міокарда еналаприл позитивно впливав на показник виживання завдяки попередженню коронарних ішемічних подій, а саме зниженню частоти виникнення інфаркту міокарда і госпіталізації з приводу НС. Одним з механізмів зменшення ризику виникнення гострих коронарних синдромів під впливом еналаприлу є, очевидно, його здатність усувати найбільш небезпечний нічний пік тривалості ББІМ.

Деякі дослідники вказують на негативний вплив ІАПФ на перебіг ІХС. Цей ефект, очевидно, пов'язаний з надмірною гіпотензією, яка погіршує коронарну перфузію (в одному дослідженні [11] використовували внутрішньовенну форму еналаприлу при ГІМ, в іншому [10] – препарат призначали пацієнтам з вихідним зниженням артеріального тиску).

Отже, включення еналаприлу до комплексної антиангінальної терапії безпечно та корисне завдяки його здатності потенціювати антиангінальний, анти ішемічний та анти аритмічний ефекти загальноприйнятих засобів лікування хворих з НС.

Література

1. Волков В.И., Ладный А.И., Беловол А.Л. и др. Клиническая эффективность препарата эналаприла малеата при ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 3, вип. II. – С. 13-17.
2. Гавришева И.А., Макиенко В.В., Колесник В.С. и др. Эффективность эналаприла у больных стабильной артериальной гипертензией // Кардиология. – 1999. – № 5. – С. 66.
3. Малиновська І.Е. Безбольова і больова ішемія міокарда при нестабільній стенокардії: клініко-функціональні характеристики, критерії діагнозу і прогнозування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1995. – 49 с.
4. Ютанова А.В. Дослідження антиаритмічної дії еналаприлу у хворих з гострим інфарктом міокарда з використанням методу холтеровського моніторування електрокардіографії // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 1, вип. II. – С. 57-58.
5. Ferrari R. Effect of ACE inhibition on myocardial ischaemia // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19, (Suppl. J.). – P. 30-36.
6. Kaski J.C., Rosano G., Gavrielides S., Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1994. – Vol. 23, № 3. – P. 652-657.
7. Lai C., Onnis E., Orani E. et al. Effects of enalapril in normotensive patients with stable effort angina: a double blind, placebo controlled study // Drugs Exp. Clin. Res. – 1990. – Vol. 16, № 6. – P. 299-305.
8. Nitenberg A., Antony I. Acute effects angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary vasomotion in hypertensive patients // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19, (Suppl. J.). – P. 45-52.
9. Pfeffer M.A., Domanski M., Rosenberg Y. et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE Study Design) // Amer. J. Cardiology. – 1998. – Vol. 82, № 3A. – P. 25H-30H.
10. Simon J., Gibbs R., Crean P.A. et al. The variable effects of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial ischaemia in chronic stable angina // Brit. Heart J. – 1989. – Vol. 62, № 2. – P. 112-117.
11. Sogaard P., Thygesen K. Potential proischemic effect of early enalapril in hypotension-prone patients with acute myocardial infarction. The CONSENSUS II Holter Substudy Group // Cardiology. – 1997. – Vol. 88, № 3. – P. 285-291.

In order to study the efficacy of enalapril in the treatment of ischemic heart disease 59 pts with unstable angina (29 of them received basic antiischemic treatment and enalapril, 30 – only basic treatment) were examined by means of Holter ECG monitoring before and after 2-week treatment period. It was shown that enalapril increased antianginal, antiischemic and antiarrhythmic effects of the traditional treatment in the patients with unstable angina.

Надійшла 04.04.2000 р.