

УДК 616.12-009.72-07-08

Сравнительная эффективность применения модуляторов ренин-ангиотензиновой системы у больных с нестабильной стенокардией

Р.С. Габриелян, А.Б. Габриелян, А.В. Давтян

*Отделение ишемической болезни сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул.П.Севака, 5*

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, маркеры, модуляторы РААС

По современным представлениям, воспаление играет ключевую роль в патофизиологии ИБС и ее обострений [2]. У пациентов с нестабильной стенокардией (НС) чаще находят активированные воспалительные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки в атеросклеротических бляшках, чем при стабильном течении ИБС. Ангиотензин II (АТ II) в настоящее время признан медиатором воспалительных процессов, играющим важную роль в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что при НС в макрофагах и гладкомышечных клетках индуцируется выработка интерлейкина-6 (ИЛ-6) под влиянием АТ II [11]. ИЛ-6 стимулирует синтез С-реактивного белка (С-РБ) в гепатоцитах, являющегося высокочувствительным маркером активности воспалительного процесса. Выявлено прямое стимулирующее влияние С-РБ на основные процессы инициации дестабилизации атероматозной бляшки: активацию макрофагов, продукцию моноцитами тканевого фактора, индукцию экспрессии адгезивных молекул и хемокинов на клетках эндотелия [4]. Увеличение концентрации С-РБ наблюдается в первые часы возникновения НС, являясь независимым предиктором инфаркта миокарда и смерти, как в краткосрочном, так и долгосрочном прогнозе заболевания [8]. Помимо диагностики и прогнозирования, маркеры воспаления являются перспективной “мишенью” для воздействия лекарственных средств. Высокий риск внезапной смерти и ОИМ в первые 24 часа делает особенно актуальным быстрое и эффективное воздействие на механизмы воспаления с целью улучшения прогноза заболевания [7]. Между тем, вопрос о способности модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) быстро уменьшать проявления воспаления, соответственно способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек и лечению развившегося ОКС или, по

крайней мере, предупреждать поздние ишемические события, остается открытым.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка эффективности влияния эналаприла, квинаприла, лозартана и вальзартана на маркеры воспаления, а также на развитие конечных точек при НС; оценка сочетанного применения наиболее оптимальной комбинации вышеперечисленных препаратов с целью эффективного воздействия на маркеры воспаления, функциональные параметры сердца и развитие конечных точек.

Материал и методы

Маркер воспалительной активности С-РБ определялся в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии РА. Забор крови осуществлялся в течение первых суток дважды: через 12 и 24 часа, далее на 7-е и 21-е сутки. Проводилось 24-часовое холтеровское ЭКГ-мониторирование. Выполнялись двумерная эхокардиография и доплер-эхокардиография в импульсно-волновом режиме на эхокардиографах “Hewlett-Packard Sonos 100”, “AlokaSSD-710” при поступлении на 7-е и 21-е сутки. Оценивались параметры систолической и диастолической функции: фракция выброса (ФВ), конечно-систолический объем (КСО), индекс локальной сократимости (ИЛС) по 16-сегментной модели, отношение скорости раннего кровенаполнения к скорости позднего кровенаполнения (Е/А). Клиническая оценка заболевания по результатам лечения и развитию конечных точек проводилась с использованием разработанной нами оценочной шкалы. К 21-му дню наблюдения определялись конечные точки – внезапная смерть, инфаркт миокарда, повторные госпитализации, возвратные приступы стенокардии, необходимость реваскуляризации, выполненной в пределах 21 дня, острая левожелудочковая недостаточность, остановка сердца с успешной реанимацией.

Больные были разделены на 5 групп по 15 в каждой. Пациенты I группы получали квинаприл, 20 мг/сут, II – эналаприл, 10 мг/сут, III – лозартан, 50 мг/сут, IV – вальзартан, 160 мг/сут, V – базовую терапию. Препараты назначались в ранние сроки НС, в первые 1 – 2 часа после госпитализации, с учетом известных противопоказаний к их применению. Всем больным назначалась стандартная базовая терапия с применением нитратов, β-адреноблокаторов, антикоагулянтов, антагонистов кальция, а также аспирин в общепринятых дозах.

Результаты и обсуждение

Исходные средние величины С-РБ достоверно не различались у больных всех 5 групп. При анализе динамики уровня С-РБ в 5 группах статистически значимые положительные изменения показателя выявлены в группах квинаприла и вальзартана. Особенно наглядно эта закономерность проявилась у больных, леченных квинаприлом, где по сравнению с группой больных, получавших эналаприл, отмечена наибольшая тенденция к уменьшению уровня

С-РБ начиная с 12 часов после приема препарата, с достоверным понижением на 7-е сутки ($p < 0,05$). В группе больных, получавших вальзартан, также наблюдалась тенденция к понижению уровня С-РБ, однако лишь к концу 1-х суток, с достоверным снижением показателя С-РБ к 7-м суткам ($p < 0,05$). Для сравнения следует отметить, что отчетливая тенденция к снижению показателя С-РБ в группе леченных лозартаном наблюдалась лишь к 21-му дню, а в группах, получавших эналаприл и базовую терапию, изменений в уровнях С-РБ не было зарегистрировано.

Частота развития конечных точек в период госпитализации составила в группах квинаприла и эналаприла 5,1 и 13% соответственно ($p < 0,05$), а в группах вальзартана и лозартана – 4 и 11% соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, частота развития конечных точек у пациентов с повышенным уровнем С-РБ была достоверно выше, по сравнению с больными, у которых удалось в течение 7 суток снизить уровень С-РБ.

Аналогичные результаты для ИАПФ отмечены также в исследованиях ряда авторов, что, по-видимому, объясняется повышенным уровнем некоторых ингибиторов АПФ, в том числе и квинаприла, к тканевой ренин-ангиотензиновой системе и их способностью препятствовать инфильтрации макрофагов в атеросклеротические бляшки [5,6,12].

Эффективность воздействия блокаторов АТ1 рецепторов (БАТ1Р), по-видимому, следует объяснить угнетением синтеза маркеров воспаления в макрофагах, фибробластах и гладкомышечных клетках, улучшением показателей окислительного стресса, вызванного кислородными радикалами, с повышением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-пероксидазы) [7, 13]. Ряд экспериментальных работ позволяет также предположить, что БАТ1Р могут оказывать кардиопротективное действие, ослабляя цитотоксический эффект АТ II, провоспалительный эффект которого в основном связан с его способностью вызывать образование супероксидных радикалов [8, 10]. Отмеченные механизмы воздействия в настоящее время недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований, хотя эффективность раннего применения модуляторов РААС при НС не вызывает сомнений [9], так как быстрота наступления эффекта особенно важна для больных ОКС,

у которых в течение последующих 2-3 недель от начала обострения сохраняется высокий риск повторной ишемической атаки.

Настоящая работа является продолжением исследований, проведенных в отделении ИБС НИИ кардиологии, в которых выявлены диагностические и прогностические значения маркеров воспаления, высокая степень корреляции между маркерами воспаления, клиническим течением и развитием конечных точек. При этом отмечены как положительная динамика уровней маркеров воспалительной активности, так и улучшение клинического статуса и уменьшение развития конечных точек в группах больных, леченных периндоприлом и его комбинацией с лозартаном [1].

С учетом вышеуказанных результатов мы задались целью изучить влияние наиболее эффективных препаратов и их оптимальной комбинации – квинаприла и вальзартана на динамику маркеров воспаления, клиническое течение, функциональные параметры сердца и развитие конечных точек у больных с НС. При этом больные были разделены на 3 группы. В основную группу комбинированной терапии (А) вошли 20 больных, получающих комбинацию квинаприла, 20 мг/сут, с вальзартаном, 160 мг/сут. Контрольными являлись две группы (В и С), по 20 в каждой, получавшие соответственно только вальзартан, 160 мг/с, и только квинаприл, 20 мг/с.

Исходные средние величины С-РБ в 3 группах существенно не различались (рисунок).

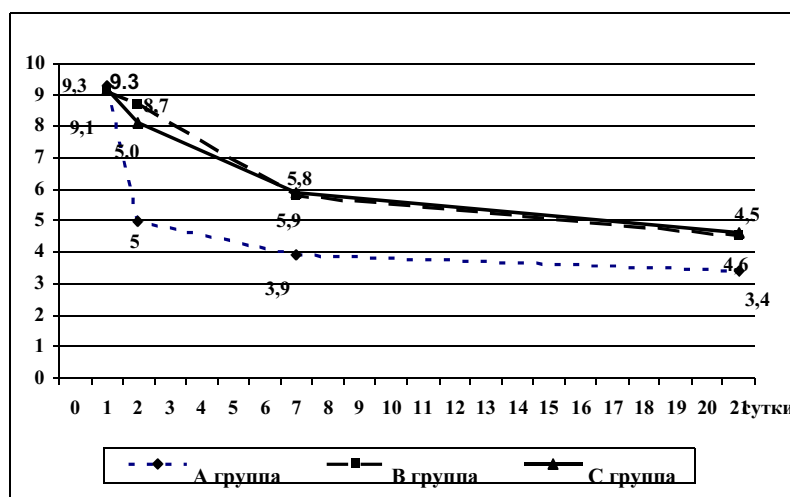


Рисунок. Динамика показателей С-РБ в группах больных НС под влиянием ранней краткосрочной терапии

Достоверное понижение величин С-РБ на 7-е сутки наблюдалось во всех группах больных. Важно отметить, что у 75% больных в группе А отмечалось достоверное уменьшение концентрации С-РБ в конце 1-х

суток до 5.0 мг/л, в то время как в группах В и С достоверная динамика наблюдалась лишь с 7-го дня, соответственно до 5.9 и 5.8 мг/л. Положительная динамика показателей С-РБ наблюдалась и на 17-21-й дни заболевания с наилучшими результатами в группе А.

По данным холтеровского ЭКГ-мониторирования, во всех группах отмечалась положительная динамика по сравнению с исходными данными, что проявлялось уменьшением степени болевой и безболевой депрессии сегмента ST уже к концу 1-х суток заболевания, с достоверной положительной динамикой к 7-му дню вплоть до выписки больных из стационара к 17 - 21-му дням. При этом следует отметить, что в группе, получавшей квинаприл в комбинации с вальзартаном, вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 75% больных, тогда как в группах больных, получающих вальзартан и квинаприл, соответственно у 55 и 59% больных. При этом у 42% больных, получавших вальзартан, 160 мг/сут, в комбинации с квинаприлом, 20 мг/сут, полностью исчезли эпизоды депрессии сегмента ST, а у больных, принимавших монотерапию вальзартаном, 160 мг/сут, и квинаприлом, 20 мг/сут, вышеотмеченная динамика составляла соответственно 28 и 32%. Следует отметить полное исчезновение эпизодов депрессии сегмента ST уже к концу 1-х суток у 47% больных в группе комбинированной терапии.

Анализ ЭхоКГ данных (табл.1) свидетельствовал об улучшении функционального состояния сердца под влиянием вышеотмеченных препаратов, особенно в группе больных при сочетанном их применении. В этой группе у 27% больных уже к 7-му дню отмечено достоверное уменьшение КСО, ИЛС, увеличение ФВ, Е/А с констатацией дальнейшей достоверной положительной динамики к 21-му дню заболевания у всех больных.

Таблица 1

Динамика параметров эхокардиографии под влиянием ранней краткосрочной терапии у больных с НС

Показатели	Группа больных								
	А			В			С		
	исход	7-й день	21-й день	исход	7-й день	21-й день	исход	7-й день	21-й день
Е/А	0,75±0,04	0,77±0,05	0,80±0,06	0,76±0,004	0,77±0,05	0,89±0,04	0,75±0,06	0,84±0,05	1,02±0,04
КСО	91,3±3,8	90,3±5,2	89,2±3,2	91,6±3,5	90,8±3,8	89,9±3,5	92,4±4,2	85,5±3,5	53,8±4,5*
ИЛС	1,4±0,04	1,4±0,05	1,2±0,06*	1,3±0,05	1,3±0,04	1,1±0,05*	1,4±0,05	1,3±0,06	1,1±0,06*
ФВ	45,4±2,1	46,5±2,6	55,7±3,8*	44,4±3,2	46,5±3,5	57,2±3,7	43,6±3,5	51,5±5,6	58,7±4,5*
* p<0,05 в сравнении с исходными величинами									

В группах больных с проводимой монотерапией вальзартаном и квинаприлом выявлена достоверная положительная динамика лишь со стороны ФВ, ИЛС на 21-е сутки терапии.

При сопоставлении эффекта комбинации квинаприла с вальсартаном с результатами монотерапии вальсартаном и квинаприлом выявлено достоверное снижение конечных точек (табл.2).

Таблица 2

Оценка клинического течения НС по трем группам при ранней краткосрочной терапии

Клиническая оценка			Группа больных		
			вальсар- тан	кви- на- прил	вальсартан+ квинаприл
Полный эффект	исчез. приступов СН		7	8	12
Хороший эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. в 2 раза и более		2	3	3
Удовлетворительный эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. менее 2 раз		3	2	1
Отсутствие эффекта	сохранение статуса	ВПС –возвр. приступов с повтор. ишемией	4	3	1
	Ухудшение	развитие ИМ	2	1	0
		нарушение ритма	3	2	1
		потребность в реваскуляризации	1	0	0
		повторные госпитализации	3	1	1
		остановка сердца с усп. реанимацией	2	2	1
		острая левожелуд.недостаточность	1	0	0
		смерть	1	0	0

Согласно данным табл.2, отмечено улучшение клинического течения и уменьшение развития конечных точек во всех группах больных, с наилучшими результатами в группе комбинированной терапии.

Выводы

1. Раннее применение квинаприла, вальсартана и, в особенности, их комбинации у больных с НС привело к быстрому, достоверному снижению уровня С-РБ в сыворотке крови, что во многом предопределило улучшение электрокардиографических функциональных параметров сердца, клинического течения и уменьшило развитие конечных точек.

2. Быстрое и выраженное снижение уровня С-РБ является патогенетическим обоснованием раннего комбинированного применения оптимального сочетания модуляторов РААС при НС.

Поступила 10.02.11

Ռենին – անգիոտենզին համակարգի մոդուլատորների կիրառման համեմատական արդյունավետությունը անկայուն կրծքահեղձուկի ժամանակ

Ռ. Ս. Գաբրիելյան, Ա.Բ. Գաբրիելյան, Ա.Վ. Դավթյան

Ուսումնասիրվել է անգիոտենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորներ կվինապրիլի, էնալապրիլի և անգիոտենզինի ընկալիչների պաշարիչներ լոզարտանի և վալզարտանի համեմատական ազդեցությունը բորբոքային մարկեր C-ռեակտիվ սպիտի ցուցանիշի և վերջնակետերի զարգացման վրա: Կատարվել է կվինապրիլի և վալզարտանի օպտիմալ զուգակցման և ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն բորբոքային մարկեր C-ռեակտիվ սպիտի, Հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սիստոլիկ արտամղման ֆրակցիայի, վերջնական սիստոլիկ ծավալի, լոկալ կծկողական ցուցանիշի և դիաստոլիկ ֆունկցիայի E/A վրա՝ հաշվի առնելով հիվանդության ընթացքը և վերջնակետերի զարգացումը: Վալզարտանի և կվինապրիլի զուգակցված կիրառումը զգալիորեն բարելավել է նշված ցուցանիշները և բուժումը առավելագույն արդյունավետ է եղել այդ խմբում:

COMPARATIVE EFFECTIVITY OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM MODULATORS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

R.S. Gabrielyan, A. B. Gabrielyan, A. V. Davtyan

We evaluated anti-inflammatory effect of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) enalapril and quinapril and angiotensin II type I receptor blockers (ARB) losartan and valsartan. C-reactive protein (CRP) was measured at baseline and periodically over 21 days following therapy initiation. Valsartan and quinapril significantly decreased plasma CRP concentration ($p < 0,05$) in 7 days in contrast to losartan, which produced no similar effect over that period. Enalapril did not have any effect on the CRP level. Reduction of endpoints was more significant when normal CRP levels were observed.

Thus, valsartan and quinapril exert profound and rapid inflammation-suppressing effect that may be relevant to its potential beneficial effects in unstable angina. Combination of valsartan with quinapril is associated with lower anti-inflammatory response, compared with valsartan and quinapril, favorable effect on parameters of Holter-monitoring, echocardiography (ESV, EF, E/A, SIC) and better short-term outcomes.

Литература

1. *Габриелян Р.С., Габриелян А.Б., Давтян А.В.* Научные труды IV конгресса кардиологов Армении, 2003, с. 38 – 43.
2. *Bentzon J.F., Falk E.* *Eur. Heart J.*, 2001, 3, p.13 – 19.
3. *Dandona P., Kumar V. et al.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, p.4496 – 501.
4. *Danesh J. et al.* *BMJ*, 2000, 321, p.199 – 204.
5. *Dzau V., Bernstein K. et al.* *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, p.1 – 20.
6. *Griending K.K., Narison D.G.* *Circ. Res.*, 1999, 85, p.562 – 563.
7. *Herlitz J. et al.* *Cardiology*, 1998, 89, p.33 – 9
8. *Lindahl B. et al.* *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, p.1139-47.
9. *Marc A. Pfeffer et al.* *N.Engl.J.Med.*, 2003, 349, 1893-1906, p.1963-5.
10. *Neri Serneri G.G. et al.* *Circ. Res.*, 2004, 94, p.1530-2.
11. *Schiffer B., Schffer E.* *Circulation*, 2000, 101; p.1372-8.
12. *Tsirouris J.P., Suarez J.A. et al.* *Coron. Artery Dis.*, 2004, 15; p.211 – 7.
13. *Xu Y., Manon V. et al.* *JRAAS*, 2000, 1, 2, p.184 – 195.