

Болтач А.В.
Гродненский государственный медицинский университет
Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Влияние эмоксипина на показатели кислородтранспортной функции крови и функции эндотелия у больных с постинфарктным кардиосклерозом, протекающим в сочетании с безболевым ишемией миокарда

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы получены данные, указывающие на широкую распространенность и неблагоприятную прогностическую значимость безболевого ишемии миокарда у больных ИБС [1, 3].

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) – выявляемое инструментальными методами преходящее нарушение перфузии миокарда, не сопровождающееся стенокардией или ее эквивалентами, – часто встречается у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК), со стенокардией, артериальной гипертензией, а также у лиц без клинических проявлений ИБС. Интерес к этому феномену обусловлен главным образом его неблагоприятным прогностическим значением: наличие ББИМ является доказанным фактором риска внезапной сердечной смерти и инфаркта миокарда [5].

В литературе обсуждается множество факторов, способных объяснить наличие ББИМ. Первоначально предполагалось, что эпизоды ББИМ менее продолжительны, а выраженность ишемии во время них меньше, чем во время приступов стенокардии [11]. Однако последующий анализ значительных по объему исследований с использованием суточного мониторирования ЭКГ показал, что нет статистически достоверных различий между эпизодами ББИМ и болевыми приступами по продолжительности и (или) величине максимального смещения сегмента ST [1, 11]. Более конкретным выглядит представление об особенностях восприятия боли, т.е. о возможной активации антиноцицептивной системы у больных с преимущественно бессимптомными эпизодами ишемии миокарда [3].

В ряде исследований показано, что у больных с большей частотой эпизодов ББИМ чувствительность к различным искусственным болевым стимулам (электрокожное раздражение, пережатие манжетой предплечья и др.) ниже, чем у больных с типичной стенокардией [5, 11].

У ряда больных наличие ББИМ может быть объяснено повреждением рецепторов миокарда и афферентных путей. Такая ситуация складывается после инфаркта миокарда при возникновении ишемии в зоне рубцов [1].

С различными факторами риска атеросклероза, интенсивностью и продолжительностью их действия тесно связана эндотелиальная дисфункция (ЭД). Участие факторов риска в формировании ЭД также доказывается результатами исследований, которые показали регрессию ЭД при лечении факторов риска [6, 7]. На определенном этапе факторы сердечно-сосудистого риска нарушают тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что, в конечном итоге, реализуется в прогрессировании атеросклероза и сердечно-сосудистых инцидентах. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых больным нитропрепаратов, уменьшает их терапевтическую эффективность [7].

Последнее время кардинальным образом пересматриваются представления о роли эндотелия в организме, который признан не просто «структурным обрамлением сосудов», а функционально незаменимым и стратегически важным органом с набором разнообразных функций [8]. Дисфункция эндотелия, связанная с дефицитом эндотелиального оксида азота (NO), играет существенную роль в патогенезе ИБС. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации коронарных артерий, ответственным за которую признан NO, создает дополнительный динамический «стеноз» их к уже имеющемуся анатомическому. Это приводит к снижению адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде, который, в свою очередь, является важным фактором, определяющим активность NO-синтазы, поскольку кислород является одним из субстратов, необходимых для синтеза NO [7, 9].

Одним из значительных событий в кардиологии за последние десятилетия явилось открытие целого ряда естественных физиологических адаптационных механизмов, обеспечивающих устойчивость миокарда к ишемии. Особое место в сложной «иерархии» взаимодействий занимает система транспорта кислорода. По мнению ряда авторов, значение сродства гемоглобина к кислороду (СГК) является решающим для функционирования любой ткани с ограниченным кислородным резервом [2, 4, 10]. Так, при поражении коронарных артерий атеросклерозом дополнительное количество кислорода может быть доставлено тканям и путем большей деоксигенации крови при снижении СГК [4]. Кислородсвязывающие свойства крови характеризуются положением кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО). Основным показателем этого процесса является p_{50} – величина напряжения кислорода, при котором гемоглобин насыщается кислородом на 50%. Сдвиг КДО вправо (увеличение p_{50}) облегчает переход кислорода от гемоглобина в плазму и соответственно в ткани, а сдвиг влево (снижение p_{50}) затрудняет переход кислорода из крови в ткани [10]. У здоровых лиц этот показатель колеблется от 25,0 до 30,2 мм рт. ст. Однако кислородтранспортная функция крови (КТФК) при регионарной ишемии миокарда приобретает индивидуальный характер в зависимости от уровня расстройств общего кровообращения и ряда других патогенетических факторов, влияющих на СГК [2, 10].

Многими экспериментальными исследованиями установлено снижение СГК при гипоксии различной этиологии, что можно расценивать как механизм адаптации [2, 4]. Так, под влиянием различных факторов, включая физические нагрузки, стрессы, заболевания (в том числе острые инфаркты миокарда, гипертонические кризы и т.д.) миокард может увеличивать свою работу в несколько раз, расходуя при этом значительное количество энергии. При этом снабжение кардиомиоцитов кислородом и метаболическими субстратами должно быть непрерывным и адекватным, поэтому снижение СГК создает дополнительный приток кислорода к тканям без дополнительных затрат энергии [10].

■ ЦЕЛЬ

Изучение состояния, взаимодействия показателей КТФК и ЭД у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, протекавшим с безболезненной ишемией миокарда, и влияния на них эмоксипина.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено динамическое наблюдение 51 больного ИБС, перенесших инфаркт миокарда не менее 1 года назад. У 28 больных выявили эпизоды безболезновой ишемии миокарда, а у 23 – эпизоды ББИМ не зарегистрированы. В группе, имевшей эпизоды ББИМ, у 13 больных наряду с ББИМ на фоне физической нагрузки зарегистрированы 1–2 эпизода болевой ишемии миокарда продолжительностью от 1 минуты 18 секунд до 4 минут 36 секунд. Болевой синдром проходил самостоятельно. Из 23 больных, у которых не были зарегистрированы эпизоды ББИМ, у 8 человек также были зарегистрированы 1–3 эпизода болевой ишемии миокарда продолжительностью от 1 минуты 32 секунд до 4 минут 18 секунд. Болевой синдром проходил также самостоятельно. Для дальнейшего наблюдения и лечения взяты 28 пациентов, имевших эпизоды ББИМ. Ранее нами показано [6], что у больных с церебральным атеросклерозом, перенесших инсульт, благоприятное влияние на течение ББИМ оказывало добавление к патогенетической терапии эмоксипина. Поэтому для лечения больных с ББИМ, вызванной коронарным атеросклерозом, подтвержденным перенесенным инфарктом миокарда, нами решено в патогенетическую терапию также включить эмоксипин. В исследовании не было пациентов с вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем и др.) и сопутствующими заболеваниями, которые могли оказать влияние на изучаемые параметры КТФК и ЭД (с острыми инфекционными заболеваниями, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, нарушениями функции печени и почек, ожирением). Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Первую составили 14 человек (9 мужчин и 5 женщин), средний возраст $52,3 \pm 1,1$ года. Вторую – 14 человек (8 мужчин и 6 женщин), средний возраст $51,9 \pm 1,3$ года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 31 до 50 лет, в среднем $44,9 \pm 1,2$ года.

Больные обеих групп принимали атенолол в суточной дозе 50 мг, ацетилсалициловую кислоту (полокард) по 75 мг в сутки внутрь. Больные второй группы кроме того получали 100 мл 0,5% раствора эмоксипина (рег. № 07/06/1040, дата рег. 28.06.2007, ФС РБ 0704-05, РУПП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) внутривенно капельно в сутки в

Для выявления безболевой ишемии миокарда всем обследуемым лицам до и после лечения проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием прибора фирмы «Кардиан» КР-01, Республика Беларусь.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы «STATISTIKA 6.0».

течение 10 дней (согласно аннотации к препарату). Исследования проводились до и после десятидневной терапии.

Для оценки вазомоторной функции эндотелия ($dz/dt \max$) использовались проба с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Импедансным методом на компьютерном реографе «Импекард» фирмы «Интекард» производства Республики Беларусь оценивали показатели эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой (ЭНЗВД) вазодилатации. При импедансметрии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард» реографические электроды размещались на плече ниже манжеты. Измерения проводились 6 раз: в покое, через 1, 2 и 3 минуты после декомпрессии, на 5-ой минуте отдыха и через 3 минуты после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. В качестве информативного реографического показателя оценивалось относительное изменение максимальной скорости кровотока, вызванного реактивной гиперемией и нитроглицерином. Блокада простаглицлинозависимой активности эндотелия обеспечивалась одноразовым назначением ортофена (1 мг/кг массы тела) за 30–40 минут до исследования.

Кровь для исследования КТФК брали на 2–3 день пребывания больных в стационаре натошак в обработанный гепарином шприц из локтевой вены после восстановления в ней кровотока. Показатели КТФК: напряжение кислорода (pO_2), напряжение углекислого газа (pCO_2), pH крови, действительный избыток буферных оснований (АВЕ), концентрацию бикарбоната (HCO_3^-), концентрацию общей углекислоты (TCO_2), стандартный дефицит буферных оснований (SBE), концентрацию стандартного бикарбоната (SBC) – определяли на газоанализаторе Synthesis 15 (фирма Laboratory Instrumentals; США). Показатель $p50$ определялся спектрофотометрически.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении суточного мониторирования ЭКГ у всех обследованных больных зарегистрированы эпизоды ББИМ. Средняя длительность одного периода ББИМ составила 6 минут 14 секунд. Количество эпизодов в среднем было 3–4 в течение суток. Средняя суммарная продолжительность безболевой ишемии миокарда на одного пациента составила 22 минуты 13 секунд. Средняя глубина смещения ST составила $1,84 \pm 0,08$ мм, а средний подъем – $1,53 \pm 0,11$ мм. На вечернее и ночное время приходилось около 60%, из них при физической нагрузке – 50% от общего времени приступов.

После лечения в 1-ой группе при проведении повторного суточного мониторирования ЭКГ у 10 больных были зарегистрированы 1–2 эпизода ББИМ. Средняя продолжительность их колебалась от 1 минуты 43 секунд до 6 минут 51 секунды. Средняя глубина смещения ST составила $1,54 \pm 0,12$ мм, а средний подъем ST – $1,46 \pm 0,07$ мм. У всех больных эпизоды ББИМ были зарегистрированы в вечернее и ночное время. Во 2-ой группе после лечения только у 2 больных были зарегистрированы по 1 эпизоду ББИМ в ночное время продолжительностью 1 минута 21 секунда и 3 минуты 14 секунд.

Результаты исследования функции эндотелия у обследуемых больных представлены в таблице 1 в виде $M \pm STD$, где M – среднее значение показателя, STD – стандартное отклонение.

Таблица 1

Состояние функции эндотелия у здоровых лиц и больных с ББИМ и без ББИМ

Показатель	Здоровые лица	Больные с ПИК и без ББИМ	1-ая группа с ББИМ	2-ая группа с ББИМ
ЭЗВД, % до лечения, dz/dt max	10,6±18,6	-6,14±2,8	-12,4±3,4*	-12,9±3,1*
после лечения, dz/dt max			-9,9±2,6*	-5,6±1,3*
ЭНЗВД, % до лечения, dz/dt max	35,04±12,3	34,62±3,2	34,12±3,8*	34,32±3,1*
после лечения, dz/dt max			34,13±1,9*	34,94±2,2*

* – p<0,05.

Как видно из таблицы 1, показатель ЭЗВД до лечения в 1-ой группе составил в среднем -12,4±3,2%, во 2-ой – в среднем -12,9±3,1%, что было значительно ниже по сравнению не только с практически здоровыми лицами (10,6±18,6%), но и с больными ИБС, перенесшими инфаркт миокарда, но без эпизодов ББИМ, и не отличался между собой. После лечения ЭЗВД у пациентов 1-ой группы увеличилась на 25,4% по сравнению с исходным уровнем. Более выраженный эффект был достигнут во 2-ой группе больных, где ЭЗВД увеличилась на 52%. Не в одной из групп данный показатель не достиг уровня здоровых лиц. При этом в обеих группах ЭНЗВД не отличалась от исходного уровня.

Как видно из таблицы 2, в 1-ой группе до лечения содержание нитратов/нитритов в плазме крови было на 12,5%, а во 2-ой группе на 12,0% ниже, чем у контрольной группы. После десятидневной терапии уровень нитратов/нитритов в плазме крови приблизился к показателям группы здоровых лиц, но в первой группе остался сниженным по сравнению с контролем только на 6,0%, но во второй – только на 1,1%.

У больных первой группы (табл. 3) после лечения произошло увеличение исходно сниженного pO_2 (на 7,5%), однако в целом по группе по сравнению со здоровыми лицами оно осталось сниженным на 12,5% (p<0,05). Во второй группе, получавшей эмоксипин, pO_2 увеличился на 16%, т.е. в 2 раза выше, чем в 1-ой группе, но остался сниженным по сравнению с контрольной группой на 7,5%. Напряжение CO_2 в венозной крови у больных 1-ой группы уменьшилось на 3,85%, но осталось повышенным по сравнению с контрольной группой на 10,5% (p<0,05). Во 2-ой группе показатель pCO_2 уменьшился на 7,5%, но остался повышен-

Таблица 2

Содержание нитратов/нитритов в плазме крови у здоровых лиц и больных с безболевым ишемией миокарда

Период исследования	Здоровые лица	Больные с ПИК и без ББИМ	1-ая группа	2-ая группа
До лечения	24,52±0,85	23,15±0,26	21,5±0,93*	22,12±0,76*
После лечения			23,06±0,44*	24,25±0,91*

* – p<0,05.

Таблица 3
Показатели кислородтранспортной функции крови у здоровых лиц и больных с безболевым ишемией миокарда

Показатель	Здоровые	1 группа	2 группа
p50 станд., мм рт. ст. до лечения	26,54±0,18	25,01±0,25*	24,61±0,25*
после лечения		25,85±0,18*	26,06±0,31*
pO ₂ , мм рт. ст. до лечения	35,87±0,84	29,23±1,08*	28,52±1,00*
после лечения		31,48±1,12*	33,12±1,23*
pCO ₂ , мм рт. ст. до лечения	40,03±1,33	46,04±1,40*	45,69±1,36*
после лечения		44,27±1,52*	42,69±1,34*
pH до лечения	7,344±0,005	7,320±0,011*	7,318±0,042*
после лечения		7,320±0,009*	7,332±0,018*
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л до лечения	27,72±0,44	27,41±0,66*	26,31±0,25*
после лечения		27,03±0,25*	27,08±0,29*
TCO ₂ , ммоль/л до лечения	29,27±0,56	28,36±0,82*	28,05±0,67*
после лечения		29,12±0,65*	28,98±0,28*
ABE, ммоль/л до лечения	2,13±0,38	0,98±0,67*	0,80±0,13*
после лечения		1,17±0,12*	1,46±0,52*
SBE, ммоль/л до лечения	2,12±0,54	1,73±0,25*	1,62±0,19*
после лечения		1,60±0,54*	1,94±0,18*
SBC, ммоль/л до лечения	26,48±0,79	22,89±0,71*	23,30±0,80*
после лечения		24,83±0,82*	24,68±0,92*

* – p<0,05.

ным по сравнению с контрольной группой на 6,5% (p<0,05). Показатели кислотно-основного состояния после проведенной патогенетической терапии в 1-ой группе не изменялись, в том числе и pH крови, составив в среднем 7,320±0,009 ед., и был ниже, чем у здоровых лиц (p<0,05). Во 2-ой группе pH крови после лечения составил 7,332±0,018 ед. После лечения p50 стандартное, как в первой, так и во 2-ой группе увеличилось до уровня в контрольной группе лиц.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные о характере изменений ЭЗВД, ЭНЗВД и содержании нитратов/нитритов в плазме крови у больных, перенесших инфаркт миокарда с сопутствующей ББИМ, указывают на снижение продукции NO эндотелием, а значит и на ухудшение сосудодвигательной функции. Показатели функции эндотелия у этих больных были значительно хуже не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными ИБС, перенесшими инфаркт миокарда, но протекавший без ББИМ. Следовательно, ББИМ значительно ухудшает функцию эндотелия, течение и прогноз заболевания. У больных с постинфарктным кардиосклерозом, имевших безболевым ишемией миокарда, показатели кислородтранспортной функции крови (pO₂, pCO₂, pH и др.) значительно хуже по сравнению с контрольной группой. Это повышает средство гемоглобина к кислороду, снижает компенсаторные реакции организма к

гипоксии. Нами отмечено, что чем больше у больных эпизодов ББИМ и их продолжительность, тем хуже показатели функции эндотелия и КТФК. Возможно, возникающая гипоксия в организме является одним из звеньев патогенеза ББИМ, что следует учитывать при определении тактики лечения этого заболевания.

Установлено, что включение эмоксипина в комплексную патогенетическую терапию больных, перенесших инфаркт миокарда, имевших безболевою ишемию миокарда, сокращает частоту и продолжительность приступов ББИМ, значительно улучшает показатели функции эндотелия и КТФК. Поэтому эмоксипин следует рассматривать как препарат, благоприятно воздействующий на течение ББИМ. Вероятно, предложенная нами терапия должна быть более продолжительной, так как десятидневное лечение несколько улучшило, но не достигало уровня изучавшихся показателей КТФК и ЭД у здоровых лиц. Это необходимо учитывать в клинической практике при выборе тактики ведения больных с ББИМ, а показатели функции эндотелия (уровень нитратов/нитритов, прирост пульсового кровотока на реактивную гиперемия) и кислородтранспортной функции крови использовать как дополнительные критерии повышения эффективности комплексной патогенетической терапии заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.И. «Немая» ишемия миокарда: особенности диагностики и лечения. // Росс. мед. журн. [Электронный ресурс]. – 2004. – № 2. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/journal/2004.2/01.pdf>. – Дата доступа: 10.10.2006.
2. Гацура С.В., Гацура В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. – М.: Компания спутник, 2005. – 144 с.
3. Гуревич М.А. Безболевая ишемия миокарда. // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 28–30.
4. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Эндотелийзависимые механизмы формирования кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. – Витебск. – 2000. – С. 12–22.
5. Кондратьев В.В. Безболевая ишемия миокарда, современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. // Кардиология. – 1997. – Т. 37. – № 1. – С. 72–81.
6. Лис М.А., Болтач А.В. Показатели функции эндотелия в оценке эффективности применения эмоксипина у неврологических больных с безболевою ишемией миокарда. // Рецепт. – 2009. – № 1. – С. 32–38.
7. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. // С.-Петербург: Изд-во СПбГМУ. – 2003. – С. 4–9.
8. Родионова Л.В. Состояние функции сосудистого эндотелия при остром коронарном синдроме. // Тихоокеанский мед. журнал. – 2004. – № 3. – С. 61–63.
9. Филиппов А.Е. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ИБС. // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84. – № 2. – С. 28–32.
10. Stern S. Silent myocardial ischemia / S. Stern // Curr. Probl. Cardiol. – 1993. – Vol. 18. – N. 5. – P. 301–359.
11. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.A. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Clin. Physiol. Nuclear Med. – 2004. – № 24. – С. 205–211.