

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Задонченко В.С., Лексина К.С., Тимофеева Н.Ю., Шехян Г.Г., Миронова М.А., Терехова Т.М.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии и семейной медицины, Москва

Резюме

Обследовано 25 пациентов с острым инфарктом миокарда и 25 больных с ИМ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, которые в течение 6 месяцев наблюдения в составе базисной терапии получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента — зофеноприл (Зокардис®). Исследовали динамику перекисного окисления липидов, защитных антиоксидантных систем, состояние эндогенных цитопротекторных механизмов — системы оксида азота (NO) и стресс-белков семейства HSP70 в первые сутки госпитализации, через 1 и 6 месяцев от развития ИМ. Выявлено, что длительное применение зофеноприла способствует снижению продуктов свободно-радикального окисления, что связано с активацией защитных антиоксидантных ферментов и общей антиоксидантной активности сыворотки крови. Препарат также оказывает положительное влияние на состояние защитной системы HSP70 и показатели эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, возможности коррекции, зофеноприл.

В структуре общей летальности смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 46% , из которых 50% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [10, 11].

Целый ряд исследований (UKPDS, HOPE, DIGAMI, MRFIT, ARIKS) продемонстрировал, что сахарный диабет (СД) является настолько мощным фактором риска развития кардиальной патологии, что его можно приравнять к эквивалентам ишемической болезни сердца (ИБС) [11, 12, 14].

Частота острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с СД намного выше, чем у лиц без этой патологии, больше необходимость инвазивных вмешательств и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [14, 15]. По данным исследования GUSTO, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных ИМ в сочетании с СД развивается в 2 раза чаще [5, 6].

Причинами высокой заболеваемости и смертности больных СД от ОИМ является тот факт, что, помимо общих для всей популяции механизмов развития коронарной патологии, имеются факторы, усугубляющие течение и исход ОИМ [12]. За счет абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности (инсулинорезистентности), гипергликемии происходит ускоренное атеросклеротическое повреждение сосудов, нарушение энергетического обмена, которые сопровождаются оксидативным стрессом, приводя к раннему развитию эндотелиальной дисфункции и усугублению метаболических расстройств в кардиомиоцитах [1, 2, 3].

В этой связи представляется актуальным изучение возможностей вазопротективной терапии и актива-

ции таких факторов защиты, как антиоксиданты, оксид азота (NO), стрессовые белки у больных ОИМ и СД.

Данные международных (SOLVD, CONSENSUS II, ISIS-4, GISSI, CCS-1) и селективных (AIRE, TRACE, SAVE) исследований определили ключевую роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в медикаментозном лечении больных ИМ [10,13]. Существующее многообразие ИАПФ диктует необходимость их дифференцированного назначения при сочетанных патологиях.

Цель исследования — проведение анализа особенностей течения инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в остром и отдаленном периодах в зависимости от интенсивности перекисного окисления липидов, активности антиоксидантной системы, состояния эндогенных цитопротекторных механизмов — системы оксида азота (NO) и стресс-белков семейства HSP70 — и оценка возможности их коррекции препаратом **зофеноприл** в составе комплексной терапии.

Материал и методы

В исследование было включено 50 больных в остром периоде инфаркта миокарда (28 мужчин и 22 женщины), в возрасте от 38 до 80 лет. Все больные были разделены на 2 сопоставимые группы. С учетом возраста, пола, факторов риска, длительности ИБС в анамнезе, глубины и локализации ИМ группы достоверно не различались.

Первую группу составили 25 больных без нарушений углеводного обмена. Во вторую группу вошло 25 пациентов, у которых был выявлен сопутствующий

СД 2 типа. Средняя продолжительность сахарного диабета у пациентов с ранее установленным диагнозом составила $7,8 \pm 3,4$ года. Исходный уровень гликемии натощак во второй группе в среднем составил $7,4 \pm 2,2$ ммоль/л.

Все больные в составе базисной терапии получали зофеноприл (Зокардис®, фирмы «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) в дозе 15-60 мг/сутки. Подбор дозы препарата проводился методом титрования до максимально переносимой. В качестве базисной терапии пациенты получали терапию антикоагулянтами, дезагрегантами, нитратами, β -адреноблокаторами, статинами. Для коррекции гипергликемии назначались пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов.

Общий срок наблюдения за пациентами составил 180 ± 2 дня. Анализ клинического состояния больных и исследуемых показателей проводился в три этапа: в 1-2-е сутки госпитализации, на 23-25-е сутки (перед выпиской из стационара) и через 6 месяцев от развития ИМ.

В комплекс обследования, кроме рутинных методов, входили: определение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию его первичных продуктов — ацилгидроперекисей (АГП) в сыворотке крови в гептановом слое при длине волны 234 нм по методу В.Б. Гаврилова и соавторов. С целью оценки состояния антиоксидантной системы определяли активность эритроцитарных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО), а также общую антиоксидантную активность (емкость) сыворотки крови (ОААС). Измерения проводились на спектрофотометре SPECORD 205 (AnalytikJena, Германия).

Для оценки состояния эндотелия определялся уровень конечных метаболитов NO-нитритов и нитратов в плазме (в остром периоде — до начала инфузии нитратами, на амбулаторном этапе — на фоне 3х-дневной отмены пролонгированных нитратов); уровень белков теплового шока — HSP70 — в лимфоцитах периферической крови определяли методом вестерн-блот-анализа, изучалось содержание фактора Виллебранда.

Клиническая эффективность проводимой терапии определялась как «хорошая», «удовлетворительная» и «неудовлетворительная». Оценивались следующие критерии: субъективное улучшение самочувствия; расширение или ограничение физической активности, сокращение дозы потребляемых нитратов; отсутствие или уменьшение количества рецидивов ангинозных приступов; полное исчезновение или уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемической депрессии сегмента ST при ХМЭКГ; уменьшение функционального класса или отсутствие прогрессирования сердечной недостаточности (ФК

СН по NYHA); отсутствие развития повторного инфаркта миокарда и летальных исходов.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением статистического пакета программ SPSS 15.0. с использованием критерия Стьюдента, непараметрического U-критерия Манна-Уитни (U) и критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону для переменных групп исходных значений. Также проводилось определение статистической значимости полученной связи.

Результаты исследования

При исходной оценке процессов свободно-радикального окисления липидов (ПОЛ) в первой и второй группе обнаружено увеличение уровня ацилгидроперекисей на 54% и 87,5% ($p < 0,001$) соответственно, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц — $4,8 \pm 1,3$ нмоль/мг липида (табл.1).

Известно, что одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы, удаляющие органические перекиси [1,2]. У всех пациентов выявлено снижение исходной активности ферментов СОД и ГПО по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. При этом достоверное ($p < 0,05$) уменьшение активности СОД было получено у больных с сочетанной патологией. Во второй группе больных значения активности СОД и ГПО в среднем составили $31,1 \pm 7,3$ и $3,7 \pm 0,8$ ед.акт./мг Hb, что значительно выше показателей первой группы — $28,6 \pm 8,9$ и $2,7 \pm 0,7$ ед.акт./мг Hb ($p < 0,001$) (табл. 1).

Состояние антиоксидантных свойств организма в полной мере не отображается только лишь определением активности ферментативного звена. Содержание низкомолекулярных антиоксидантов (молекулы глутатиона, тиоловые группы сывороточного альбумина) в сыворотке крови совместно с другими ферментативными антиоксидантами определяет понятие общей антиоксидантной активности (емкости) сыворотки крови (ОААС) [4]. Как в первой, так и во второй группах, регистрировалось значительное повышение ОААС, которая составила $136,9 \pm 51,3$ и $128,9 \pm 48,9$ мМ экв аск соответственно ($p < 0,001$), что может свидетельствовать об общей мобилизации антирадикальной защиты на фоне выраженного оксидативного стресса в остром периоде ИМ (табл. 1).

Все больные, включенные в исследование, имели нарушения функции эндотелия, но более грубые изменения были у больных СД, что подтверждается увеличением исходного уровня активности фактора Виллебранда в обеих группах на 9,7% и 24,5% соответственно ($p < 0,001$) по сравнению с нормальными значениями.

Таблица 1

**Динамика основных показателей ПОЛ и антиоксидантной системы
у больных ИМ на фоне терапии зофеноприлом**

Показатель	АГП, нмоль/мг липида	СОД, ед. акт./мг Hb	ГПО, ед. акт./мг Hb	ОААС, мМ экв аск
Норма (n=18)	4,8±1,3 5,0 (2,3; 6,7)	32,6±6,3 31,7 (22,1; 44,8)	3,4±0,6 3,4 (2,4; 4,4)	27±12 27 (12; 54)
I группа				
Исход (n=25)	7,4±1,4 7,3 (4,6; 9,8)	31,1±7,3 31,05 (18,5; 46,2)	3,7±0,8 3,4 (2,9; 4,7)	136,9±51,3 136,9(47,4; 245,6)
232–5-й день (n=25)	7,9±2,3 7,8 (3,9; 13,2)	38,9±9,9 38,9 (20,6; 54,6)	4,9±0,9 5,0 (3; 6,3)	156,8±55,1 156,8(44,6; 265,3)
Δ%	6,8	25,1**	32,4***	14,5*
180-й день (n=23)	6,5±1,6*** 6,5 (3,3; 9,9)	27,5±5,2*** 27,5 (17,9; 39,5)	3,3±0,8*** 3,2(1,9; 4,7)	118,5±40,4*** 118,5(46,8; 210)
Δ%	-12,2**	-11,6	-10,8	-13,5*
II группа				
Исход (n=25)	9,0±2,3 9,05(5,2; 13,6)	28,6±8,9 28,6(16,8; 50,6)	2,8±0,7 2,8 (1,7; 4,1)	128,9±48,9 128,5(56; 251,9)
232–5-й день (n=24)	9,3±2,0 9,3(5,97; 12,6)	40,6±12,5 40,6(23,6; 68,3)	4,2±1,2 4,4 (2,0; 6,3)	149,3±47,6 149,3(40,2; 220,7)
Δ%	2,9	41,9***	50***	16,2*
180-й день (n=22)	7,5±1,5*** 7,5(4,7; 10,6)	28,9±8,6*** 28,9(16,4; 51,9)	3,1±1,1** 2,9 (1,4; 4,9)	120,5±43,1** 120,5(46,8; 268)
Δ%	-17**	-1,1	10,7	-6,2

Примечание: значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD, медианы и крайних выборочных значений – Me (Min; Max); для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован критерий Вилкоксона: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; достоверность и Δ% указаны по сравнению с исходными значениями; ** p<0,01; *** p<0,001 – достоверность различий между 25-ми и 180-ми сутками наблюдения.

Концентрация нитритов и нитратов в плазме крови также была существенно выше в первой группе, и, особенно, – во второй по сравнению со здоровыми лицами – 14,2±1,8 мкмоль/л (p<0,01) (табл. 2).

Инфаркт миокарда сопровождается стресс-реакцией всего организма, активацией нейрогуморальных систем, выбросом в кровь биологически активных веществ, продукцией и накоплением защитных белков теплового шока (БТШ). Изучаемый нами базальный уровень HSP70 в лимфоцитах периферической крови выявил неоднородность данного показателя. Так, у трех пациентов первой группы и у четырех пациентов второй базальный уровень стресс-белков не определялся. Этот тип иммунофореграмм оказался идентичным таковому у здоровых людей. Однако, по нашему мнению, исходно низкий уровень стресс-белков в остром периоде ИМ свидетельствует об истощении защитных систем организма, снижении его компенсаторных возможностей и является неблагоприятным фактором для прогнозирования течения и исхода заболевания. Остальные пациенты имели исходно повышенный уровень белков теплового шока, который у больных первой группы составил в среднем 0,094±0,1 нг/мкг, во второй группе – 0,15±0,4 нг/мкг без статистически значимых различий между группами (табл. 2).

Выявленные корреляции между уровнем HSP70 и ФВ ЛЖ (r=-0,49; p=0,004), показателями СРО, эндотелиальной функции: АГП (r=-0,57; p=0,026), ГПО (r=-0,29; p=0,003), NO (r=0,23; p=0,14), фактором Виллебранда указывают на достоверное взаимовлияние компонентов оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных ИМ.

На основании данных клинической оценки, объективного и лабораторно-инструментальных методов обследования установлено, что течение ИМ было более благоприятным в 1-й группе пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена, а количество осложнений (сердечная смерть, рецидивирующий инфаркт миокарда, развитие постинфарктной стенокардии, развитие/прогрессирование сердечной недостаточности) – наименьшим. Среди пациентов первой группы не было зарегистрировано летальных исходов и рецидивов инфаркта миокарда.

Во второй группе средний уровень глюкозы крови натощак в конце стационарного этапа составил 6,45±1,39 ммоль/л, через 6 месяцев – 7,38±2,2 ммоль/л. Рецидив инфаркта миокарда развился у двух (8,3%) пациентов, один из которых закончился летально. Ранняя постинфарктная стенокардия отмечена у одного пациента первой группы и у двух больных второй группы.

Таблица 2

**Динамика уровня конечных метаболитов оксида азота (нитритов, нитратов)
и белков теплового шока на фоне терапии зофеноприлом**

Показатели	I группа			II группа		
	исход	180-й день	%	исход	180-й день	Δ%
NO, мкмоль/л	24,7±10,2	15,5±6,7	-37,2*	30,5±13,6	18,2±9,9	-40,3*
HSP70, нг/мкг	0,094±0,1	0,023±0,05	-75,5	0,15±0,36	0,052±0,07	-65,3

Примечание: значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$; для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован критерий Вилкоксона: * $p < 0,05$; Δ% – по сравнению с исходными значениями.

Практически все больные хорошо переносили проводимую терапию препаратом Зокардис®. Не было зарегистрировано ни одного случая симптоматической артериальной гипотензии. Лишь у одного пациента наблюдалось появление кашля, что послужило причиной отмены данного препарата.

В оценке клинического состояния больных ИМ через 6 месяцев от начала заболевания приняли участие 46 пациентов. Два пациента с Q-образующим ИМ из первой группы были исключены из исследования в связи с оперативными вмешательствами по реваскуляризации миокарда. Во второй группе один больной умер на госпитальном этапе исследования, у второго пациента смерть наступила на 4-м месяце наблюдения в результате повторного ИМ, осложнившегося кардиогенным шоком. Один пациент второй группы был исключен из исследования в связи с отменой препарата из-за развития брадикардии. Повторный инфаркт миокарда в течение 6-ти месяцев наблюдения развился у одного пациента второй группы.

Таким образом, хорошая клиническая эффективность составила 69,6% и 56,5%, удовлетворительная – 17,4% и 26,1%, неудовлетворительная – 13% и 17,4% в первой и во второй группах соответственно.

При оценке свободно-радикального окисления (СРО) липидов к концу госпитального периода наблюдения у пациентов первой и второй группы отмечался дальнейший рост ацилгидроперекисей на 6,8% и 2,9% соответственно, что отражает высокую степень оксидативного стресса в остром периоде ИМ. В то же время выявлено существенное и статистически достоверное увеличение показателей антиоксидантной системы. В первой группе активность СОД и ГПО в эритроцитах крови выросла на 25,1% ($p < 0,01$) и 32,4% ($p < 0,001$), что прямо пропорционально увеличению концентрации АГП в сыворотке крови. В процессе лечения также произошло нарастание ОААС на 14,5% ($p < 0,05$) (табл. 1). Во второй группе больных, имеющих сопутствующий СД 2 типа, процессы антиоксидантной защиты были более выраженными. Так, увеличение концентрации СОД, ГПО и ОААС составило 41,9% ($p < 0,001$), 50% ($p < 0,001$) и 16,2% ($p < 0,05$) соответственно, что вероятно, обусловлено стимуляцией выработки как низкомолекулярных, так

и ферментативных антиоксидантов в ответ на гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК).

К 180-м суткам наблюдения в обеих группах выявлены изменения, свидетельствующие о снижении оксидативного стресса и о тенденции к оптимизации ПОЛ и восстановлению равновесия между показателями оксидантной и антиоксидантной систем. При этом у больных первой группы зафиксировано пропорциональное снижение уровня СОД, ГПО и ОААС на 11,6%, 10,8% и 13,5% ($p < 0,05$) соответственно на фоне уменьшения концентрации АГП на 12,2% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. У пациентов с сопутствующим СД 2 типа уменьшение активности СОД, ГПО, ОААС было менее выраженным – 1,1%, 10,7%, 6,2%, а динамика АГП по сравнению с исходными значениями составила 17% ($p = 0,001$), что отражает более высокую степень антиоксидантной защиты на фоне проводимой терапии, а также объясняется исходно более выраженным оксидативным стрессом (табл. 1).

Исследование показателей эндотелиальной дисфункции на фоне проводимого лечения выявило снижение активности фактора Виллебранда к 25-му дню наблюдения на 22,7% ($p < 0,001$) в первой группе, и на 17% ($p < 0,001$) – во второй. В течение полугодового периода наблюдения продолжалось снижение активности фактора Виллебранда в первой группе до $102,8 \pm 23,9\%$ ($\Delta = 19,1\%$; $p < 0,001$), во второй группе – до $148,7 \pm 22,0\%$ ($\Delta = 4\%$; $p = 0,07$). При сравнительном анализе выявлено, что средний показатель активности фактора Виллебранда у больных с сопутствующим СД 2 типа после проведенной терапии был на 44,6% ($p < 0,001$) выше этого показателя у пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена.

На фоне 6-месячного приема зофеноприла в составе комплексной терапии в первой группе больных выявлено снижение уровня нитритов/нитратов в плазме крови на 37,2% ($p < 0,05$). Во второй группе также отмечалось уменьшение гиперпродукции оксида азота на 40,3% ($p < 0,05$; табл. 2). Значимых различий между 1-й и 2-й группами не получено.

В процессе лечения к 180-м суткам наблюдения отмечалось снижение содержания защитных белков теплового шока в обеих группах. Так, в первой группе уровень стресс-белков снизился на 75,5%, во второй группе снижение HSP70 составило 65,3% (табл. 2).

Средние значения АГП, NO, HSP70 в меньшей степени приблизились к норме во второй группе больных, тогда как максимальное снижение базального уровня HSP70 выявлено в первой группе. Вероятно, именно у этих пациентов происходит максимальная стабилизация нейрогуморальных систем организма, уменьшение гипоксии и окислительного стресса, снижение выраженности эндотелиальной дисфункции с активацией и последующим восстановлением цитопротекторных механизмов.

Обсуждение результатов

Анализ полученных результатов показал, что проводимая терапия способствует более выраженному темпу снижения окислительного стресса за счет увеличения активности эритроцитарных ферментов антиоксидантной защиты -СОД и ГПО — и общей антиоксидантной активности сыворотки крови для подавления гиперпродукции перекисей в условиях острой ишемии миокарда. При этом активность антиоксидантной системы на фоне терапии зофеноприлом была достоверно выше во второй группе больных, что косвенно может свидетельствовать о более выраженном антиоксидантном эффекте у данной категории больных. Однако, несмотря на проводимую терапию, в группе больных с сочетанной патологией уровень первичных продуктов ПОЛ остается повышенным на фоне сниженной активности ферментов антиоксидантной защиты, что свидетельствует о преобладании процессов СРО липидов, способствуя развитию и прогрессированию сердечной недостаточности.

В целом исследуемый препарат продемонстрировал свою способность опосредованно влиять на усиление выработки противорадикальной защиты и способствовать уменьшению патологических влияний АФК на эндотелий, чем доказал свое антиоксидантное действие.

Отмеченное нами повышение синтеза оксида азота в остром периоде ИМ является прямым отражением эндотелиальной дисфункции. Наиболее вероятным механизмом резкого увеличения синтеза NO является активация индуцибельной формы NO-синтазы. При этом базальный синтез небольших концентраций оксида азота практически полностью перекрывается стимулированным, «лавинообразным» синтезом NO, приводящим к прямому токсическому действию на миокард со снижением его сократительной способности, патологической вазодилатации, активации процессов фиброза и апоптоза [9]. На фоне проводимой терапии отмечено существенное снижение уровня метаболитов оксида азота и, в большей степени, у пациентов первой группы. Наибольшая динамика обнаружена в группе больных с сочетанной патологией (ИМ и СД 2 типа). Полученные результаты в отношении NO являются несколько неожидан-

ными, учитывая наличие у зофеноприла свойств индуктора выработки оксида азота эндотелиоцитами. Такое парадоксальное действие препарата в условиях повышенной выработки NO может быть объяснено тем, что зофеноприл увеличивает активность преимущественно эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивающей выработку небольших концентраций NO, с которыми и связывают его благоприятные эффекты (вено- и артериодилатация, снижение пред- и постнагрузки, улучшение диастолической функции сердца) [7, 8, 9]. С увеличением роли eNOS можно предполагать частичное ингибирование индуцибельной NO-синтазы и, следовательно, ограничение неконтролируемого синтеза высоких концентраций оксида азота. В результате стимулированный сверхсинтез NO сменяется базальным синтезом (выработка небольших концентраций NO на непродолжительное время), а цитотоксическое действие оксида азота сменяется его благоприятными физиологическими эффектами.

При сравнительном анализе показателей клеточных механизмов защиты наиболее тяжелое течение ИМ выявлено у пациентов с исходно низким уровнем стресс — белков HSP70. У больных 1-й группы, уровень БТШ которых был равен нулю, ИМ в первые сутки осложнился развитием отека легких. В анамнезе у этих пациентов имелись сведения о перенесенном ранее ИМ, артериальной гипертензии и НК II ст. При ЭхоКГ выявлена ФВ ЛЖ менее 45% и диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ показали наличие продолжительных эпизодов депрессии сегмента ST. Степень оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции была значительно выше. В конце стационарного периода наблюдения на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение показателей холтеровского мониторирования, состояния эндотелиальной функции и антиоксидантной системы. Через 6 месяцев наблюдения уровень HSP70 в лимфоцитах также не определялся, однако прогрессирования недостаточности кровообращения и функционального класса стенокардии выявлено не было.

У пациентов 2-й группы, которые в исходе заболевания имели низкий уровень HSP70 или показатель в лимфоцитах не определялся, постинфарктный период протекал тяжелее, зарегистрирован один летальный исход в госпитальном периоде и один — в течение 6 месяцев наблюдения. Имелась диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации и псевдонормальному типу; ФВ ЛЖ у этих пациентов была не выше 45%. ПОЛ и эндотелиальная дисфункция выявила существенное увеличение всех показателей. Уровень гликемии натощак составил $7,1 \pm 1,36$ ммоль/л. Клиническое течение ИМ у данных пациентов осложнялось развитием острой левожелудоч-

ковой недостаточности и симптомами ранней постинфарктной стенокардии. Полученные данные свидетельствуют об истощении защитных систем организма, что является неблагоприятным фактором для прогнозирования течения и исхода заболевания. При этом наиболее существенные нарушения ассоциировались с сахарным диабетом.

Наличие СД у больных ИМ приводит к более глубокому дисбалансу оксидантной и антиоксидантной систем, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, угнетению и истощению цитопротективных свойств организма, что, в конечном итоге, ухудшает течение и прогноз ИМ.

Таким образом, ИМ сопровождается оксидативным стрессом, прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией, что влечет за собой включение компенсаторных механизмов, приводящих к гиперпродукции биологически активных веществ — таких, как фактор Виллебранда, NO, ферменты СОД, ГПО и белки теп-

лового шока (HSP70). Сочетание ИМ и СД ассоциируется с наибольшим дисбалансом в сторону активации СРО и достоверным повышением уровня NO и фактора Виллебранда, свидетельствующего о выраженной дисфункции эндотелия. Установлено, что у больных с СД чаще отмечается истощение синтеза внутриклеточных защитных белков HSP70, что говорит об угнетении антистрессовой защиты клеток.

Заключение

Препарат Зокардис® продемонстрировал способность поглощать и нейтрализовать реактивные формы свободных радикалов кислорода, оказывать позитивное влияние на активность ферментов антиоксидантной системы, показатели эндотелиальной дисфункции и восстановления защитной системы HSP70 при остром инфаркте миокарда в сочетании с СД 2 типа, что свидетельствует о его цитопротекторных свойствах.

Литература

1. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. Москва: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001; 343 с.
1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: PRO ET CONTRA (Пособие для врачей). Москва: РКНПК МЗ РФ, 2006; 78—.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// Кардиология. 2000; 40(7): 486—1.
4. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. 2001, №5, С.455—1.
5. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. 2004; 1(3): 58—.
6. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет — коварный тандем// Сердце. 2004; 1(3): 91—2.
1. Borghi C. et al.: Double-blind comparison between Zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study// Am Heart J 2003;145: 808—7.
1. De Nigris F. et al.: Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to «in vitro» oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice// Int J Cardiol. 2001; 81(23—): 1071—5;
1. Flak T.A., Goldman W.E. Autotoxicity of nitric oxide in airway disease // Am. J. Respir. Crit. care Med. 1996. Vol.154. P.2022—06.
1. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients// Lancet 2000; 355:15751—581.
11. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction// N. Engl. J. Med.1998; 339: 2292—34.
12. Melchior T., Kober L., Madsen C.R. et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation// Eur. Heart J. 2000; 21: 19371—943.
13. Scribner A.W. et al.: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress// Eur J. Pharmacol 2003; 482: 959—9.
14. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations// Heart 2001; 85: 4634—69.
1. Torp-Pedersen C., Rask-Madsen C., Gustafsson I. et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: just another risk factor? //Eur. Heart J. 2003; 5(suppl. F): F23-F32.
16. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations// Heart. 2001; 85: 4634—69.

Abstract

In total, 25 patients with acute myocardial infarction (MI) and 25 patients with MI and Type 2 diabetes mellitus (DM-2) received an ACE inhibitor zofenopril (zocardis) for 6 months, as a part of their basis therapy. Lipid peroxidation and antioxidant system dynamics, endogenous cytoprotective mechanisms — NO and HSP70 stress proteins — were assessed during first 24 hours after hospitalization, as well as 1 and 6 months after MI.

Long-term zofenopril therapy was associated with reduced levels of free-radical lipid peroxidation, due to protective antioxidant enzyme activation and increase in serum total antioxidant activity. The medication also improved the parameters of protective HSP70 system and endothelial function.

Keywords: Myocardial infarction, Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress, endothelial dysfunction, corrective potential, zofenopril.

Поступила 27/05-2008

© Коллектив авторов, 2008.

127018, Москва, ул.Двинцев, 6. ГКБ № 11. 3-е кардиологическое отделение.

Лексиной К.С.