

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЯДА МИЛДРОНАТОМ

Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчи́ль О.В.

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

Резюме

С целью определения влияния метаболитического препарата милдроната на состояние функции эндотелия при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной систолической функцией проводили обследование 105 больных ХСН I-IIА клинической стадии, I-III функционального класса (ФК) пациентов кардиологического профиля с сохраненной систолической функцией левого желудочка. ХСН возникла вследствие ГБ II-III стадии и ИБС: стабильной стенокардии I-III ФК, у 13% больных, в возрасте от 45 до 86 лет, сочетавшейся с постинфарктным кардиосклерозом. Первую группу наблюдения составили 50 пациентов, получавших средства базисной терапии: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, вазодилататоры; 2-ю — 55 больных, дополнительно принимавших метаболитический препарат милдронат. Период наблюдения — до 30 дней. Функцию эндотелия сосудов оценивали по показателям доплерографии плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на аппарате “Sonos-1000” и по состоянию системы NO: исследовали стабильный пул метаболита окиси азота — NO^2 в крови биохимическим методом Green L.C. et al. У больных ХСН отмечали признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление метаболита NO в эритроцитах, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму, у четверти больных — возникновение вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией. Лечение ХСН средствами базисной терапии ассоциировалось с несбалансированной активацией системы NO, гиперстимуляцией эндотелия при сохранении его дисфункции. Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и процессу восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, что повысило эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, лечение, милдронат.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ввиду растущей распространенности приобретает характер эпидемии в промышленно развитых странах и является одной из актуальных медико-социальных проблем [1, 3]. Наиболее частыми причинами ХСН являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3, 9]. По современным представлениям, одним из ведущих патогенетических факторов как ХСН, так и ГБ, и ИБС, считается нарушение функции эндотелия [8, 9, 17]. Эндотелий становится новой мишенью для терапевтического воздействия у больных с сердечно-сосудистой патологией [2, 15, 16]. Влияние базисных средств лечения ХСН на функциональное состояние эндотелия активно изучается [2, 15, 19]. Перспективным подходом к лечению сердечной недостаточности считают оптимизацию энергетического обмена в миокарде с помощью метаболитических средств, в частности милдроната, назначение которого с таких позиций при ХСН является целесообразным [1, 6]. Механизм действия милдроната предусматривает также позитивное его влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов через активацию биосинтеза оксида азота [5], однако клинические аспекты данного явления не изучены.

Целью нашего исследования явилось определение влияния милдроната на состояние функции эндотелия сосудов при лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у

больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС.

Материал и методы

Обследовано 105 больных ХСН I-IIА клинической стадии (по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, 1935), I-III функционального класса (ФК) больных кардиологического профиля (НУНА, 1964) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), согласно рабочей классификации ХСН Украинского научного общества кардиологов [11]. ХСН возникла вследствие ГБ II-III стадии и ИБС: стабильной стенокардии I-III функционального класса (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, 1976), у 13% больных, в возрасте от 45 до 86 лет, сочетавшейся с постинфарктным кардиосклерозом. Диагноз ХСН, ГБ, ИБС верифицировали после проведения клинического, инструментального, лабораторного обследования, согласно общепринятым стандартным критериям [11]. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на две группы: 1-ю составили 50 пациентов, получавших средства базисной терапии; 2-ю — 55 больных, принимавших дополнительно препарат метаболитического действия — милдронат (фирмы “Grindex”) в дозе 0,5 грамма в сутки. При подборе базисной терапии с учетом варианта ХСН ориентировались на рекомендации Украинского общества кардиологов [7,11]. Все больные получали ингибиторы АПФ,

51% больных — бета-адреноблокаторы, 58% — вазодилататоры, 56% — диуретики, дозы которых подбирали путем титрования. Критерием эффективности лечения считали улучшение клинико-гемодинамических показателей, снижение ФК пациентов на один класс. Период наблюдения составил около 30 дней. Контрольная группа состояла из 18 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Всем больным проводили эходоплеркардиографию и доплерографию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией для оценки состояния кардиогемодинамики и вазорегулирующей функции эндотелия сосудов на ультразвуковом комплексе "Sonos-1000" [4, 13, 18]. Рассчитывали величины эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и напряжения сдвига на эндотелии (ф) по известным формулам [2, 4]. Изучали состояние системы NO, эндотелиального фактора расслабления (ЭФР), по стабильному метаболиту окиси азота — NO^{2-} в плазме и эритроцитах биохимическим методом Green L.C., David A.W., Glogowski J. et al. (1982) [10, 12].

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с проведением однофакторного дисперсионного анализа, оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента, достоверности влияния фактора по F-критерию Фишера с помощью программы Microsoft Excel 2000 на персональном компьютере.

Результаты и обсуждение

У обследованных больных имело место сохранение систолической функции ЛЖ: фракция выброса составила $62,08 \pm 1,72$ %. ХСН оказалась обусловленной диастолической дисфункцией ЛЖ: соотношение скоростей трансмитрального потока Е/А снижалось до $0,71 \pm 0,04$ у.ед. в сравнении с таковым в группе контроля — $1,45 \pm 0,21$ у.ед. ($p < 0,01$). Причиной диастолической дисфункции явилось гипертензивное ремоделирование сердца: толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки у больных составила $1,24 \pm 0,05$ см и $1,29 \pm$

$0,06$ см соответственно, что достоверно отличалось от величин данных показателей у практически здоровых лиц — $1,02 \pm 0,04$ см и $1,11 \pm 0,06$ см ($p < 0,01$).

У всех больных ХСН выявлены признаки дисфункции эндотелия сосудов: снижение содержания оксида азота в плазме крови на 16,4 % ($p < 0,05$) и повышение накопления метаболита NO в эритроцитах на 6,8 % ($p > 0,05$) по сравнению с таковыми в контрольной группе. У исследуемых больных также регистрировали достоверное уменьшение скорости кровотока, напряжения сдвига на эндотелии, отмечали положительный прирост скорости кровотока при реактивной гиперемии, тогда как у практически здоровых лиц он был отрицательным (табл.1). У 26 % больных наблюдали вазоконстрикторную реакцию плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, ЭЗВД составила $4,11 \pm 2,94$ %; у практически здоровых лиц не было зафиксировано случаев вазоконстрикции, ЭЗВД составила $15,27 \pm 3,02$ % ($p < 0,01$).

Значимость включения милдроната в программу лечения ХСН на функциональное состояние эндотелия определяли методом дисперсионного анализа. Выявили достоверное влияние выбранной схемы лечения на напряжение сдвига на эндотелии (F-критерий Фишера составил 6,54, превысив критический уровень F для данной выборки (4,67), ($p < 0,05$)).

В 1-й группе пациентов на фоне базисной терапии увеличивалось напряжение сдвига на эндотелии — на 72 % в исходном состоянии ($p < 0,01$) и на 50% при реактивной гиперемии ($p < 0,01$), во 2-й группе, при включении в схему лечения милдроната, — снижалось на 1% в исходном состоянии ($p > 0,05$) и на 6% — при реактивной гиперемии ($p > 0,05$) (табл. 2). Напряжение сдвига на эндотелии регулирует транскрипцию гена NO-синтазы [14]. Содержание NO^{2-} в плазме крови больных 1-й группы на фоне проводимой терапии повышалось в большей степени (на 8,83%), чем у больных 2-й группы (на 4,22%) ($p > 0,05$), концентрация NO^{2-} в эритроцитах в динамике лечения средствами базисной терапии возрастала в 1-й группе (на 8,99%) и достоверно уменьша-

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия сосудов у больных сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией в сравнении с практически здоровыми лицами ($M \pm m$)

Показатель	Больные СН (n = 105)	Практически здоровые (n = 18)
V_0 , м/с	$0,61 \pm 0,07^*$	$0,78 \pm 0,06$
D_0 , $\cdot 10^{-2}$, м	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,03$
t_0 , $\cdot 10^{-6}$ дин $\cdot$ м ²	$529,56 \pm 68,52$	$547,54 \pm 37,16$
V_1 , м/с	$0,65 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,08$
D_1 , $\cdot 10^{-2}$, м	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,03$
t_1 , $\cdot 10^{-6}$ дин $\cdot$ м ²	$578,79 \pm 49,12$	$599,90 \pm 59,16$
NO^{2-} в плазме, нмоль/мл	$102,47 \pm 4,64^*$	$122,00 \pm 12,02$
NO^{2-} в эритроцитах, нмоль/мл	$80,69 \pm 4,50$	$75,53 \pm 8,17$

Примечание: V - скорость кровотока в плечевой артерии, D - диаметр плечевой артерии, τ - напряжение сдвига на эндотелии, индекс 0 - в покое, 1 - при реактивной гиперемии; достоверность различий - $*p < 0,05$, n - количество обследуемых.

Таблица 2

**Показатели функции эндотелия по данным доплерографии
плечевой артерии и исследования NO-системы в динамике лечения сердечной недостаточности с сохраненной
систолической функцией левого желудочка (M ± m)**

Показатель	1-я группа больных (n = 50)		2-я группа больных (n = 55)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V ₀ , м/с	0,50 ± 0,06	0,74 ± 0,05**	0,58 ± 0,05	0,57 ± 0,07
D ₀ , ·10 ⁻² , м	0,40 ± 0,04	0,48 ± 0,04	0,43 ± 0,02	0,44 ± 0,03
τ ₀ , ·10 ⁻⁶ дин · м ²	407,29 ± 65,11	702,72 ± 57,45**	499,64 ± 46,22	496,22 ± 67,96*
V ₁ , м/с	0,62 ± 0,07	0,84 ± 0,08	0,63 ± 0,06	0,59 ± 0,06*
D ₁ , ·10 ⁻² , м	0,40 ± 0,03	0,51 ± 0,03**	0,47 ± 0,02	0,49 ± 0,03
τ ₁ , ·10 ⁻⁶ дин · м ²	504,69 ± 66,79	757,00 ± 28,87**	602,15 ± 68,46	564,79 ± 50,58*
NO ²⁻ в плазме, нмоль/мл	109,70 ± 8,46	119,39 ± 6,39	104,42 ± 4,90	108,83 ± 3,40
NO ²⁻ в эритроцитах, нмоль/мл	94,55 ± 5,40	103,05 ± 3,57	95,18 ± 3,44	81,82 ± 4,17*

Примечание: V – скорость кровотока в плечевой артерии, D – диаметр плечевой артерии, τ – напряжение сдвига на эндотелии, индекс 0 – в покое, 1 – при реактивной гиперемии; достоверность различий: * – между группами (p<0,05), ** – до и после лечения (p<0,05).

лась во 2-й при дополнительном назначении милдроната (на 14,04%) (p<0,05), что свидетельствует об улучшении метаболизма NO, более эффективном его использовании в качестве эндотелиального фактора релаксации во втором случае. Подобная динамика концентраций NO²⁻ в плазме и эритроцитах на фоне базисной терапии может расцениваться как несбалансированная активация NO-системы с сохранением ее дисфункции [10], а при включении в схему лечения милдроната – как умеренная и сбалансированная нормализация NO-системы.

К концу периода наблюдения в 1-й группе пациентов отметили сохраняющуюся склонность сосудов к спазму в виде увеличения скорости кровотока на фоне прироста диаметра плечевой артерии на 19,6% в покое (p>0,05) и на 26,4% при реактивной гиперемии (p<0,05), что отражает наличие гиперстимуляции эндотелия при сохранении его дисфункции через 30 дней после начала лечения ХСН базисными средствами. Во 2-й группе пациентов в динамике лечения зарегистрировали уменьшение скорости кровотока на фоне прироста диаметра плечевой артерии на 1,6% в покое и на 4,7% – при реактивной гиперемии (p>0,05), что свидетельствует о процессе восстановления функции эндотелия сосудов при включении в схему базисной терапии милдроната.

Клинически у больных, принимавших в составе комплексного лечения милдронат, отмечали уменьшение выраженности одышки, исчезновение влажных хрипов в нижних отделах легких, общей слабости, повышение физической работоспособности в более короткие сроки по сравнению с больными, получавшими только средства базисной терапии: к концу периода наблюдения снижение ФК пациентов на один класс зарегистрировано у 13,9 % больных 1-й группы и у 48,7% больных 2-й группы (p<0,01), что соответствует результатам исследований других авторов [1,6]. Включение в

терапию больных ХСН милдроната, согласно данным дисперсионного анализа, достоверно влияло на повышение эффективности лечения (F-критерий Фишера составил 12,77, превысив критический уровень F для данной выборки (3,98), (p<0,001)).

Механизм положительного влияния милдроната на эндотелий кровеносных сосудов обусловлен его свойством стимулировать продукцию гамма-бутиробетаина (ГББ) – биологического вещества, которое по своей геометрии напоминает ацетилхолин и при повышении концентрации влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов, что, в свою очередь, вызывает индукцию биосинтеза NO специфическим ферментом NO-синтетазой [5]. Известна регуляторная роль оксида азота как эндотелиального фактора расслабления [3, 4, 8, 9, 10, 15]. Важной особенностью милдроната является его способность стимулировать продукцию физиологически необходимого количества NO, которое оказывает нормализующее действие на тонус сосудов [5].

Таким образом, обнаружено корригирующее влияние милдроната на функциональное состояние эндотелия сосудов на основании нормализации NO-системы, что в условиях проведения базисной терапии повышает эффективность лечения хронической сердечной недостаточности. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения метаболического препарата милдроната в программу комплексного лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Выводы

1. У больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие гипертонической болезни и ИБС, с сохраненной систолической функцией, обнаружены признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление метаболита NO в эритроцитах, уменьше-

ние эндотелий-зависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму; у четверти больных — возникновение аномальных вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией.

2. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС средствами базисной терапии ассоциировалось с несбалансированной активацией системы NO, гиперстимуляцией эндотелия при сохранении его дис-

функции; включение милдроната в схему лечения приводило к нормализации NO-системы и процессу восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов.

3. Корректирующее влияние метаболического препарата милдроната на дисфункцию эндотелия сосудов в условиях проведения базисной терапии повышает эффективность лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Литература

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. - 2000. - №4. - С.85-92.
- Визир В.А., Березин А.Е. Применение коверекса (периндоприла) в целях восстановления функции эндотелия у больных сердечной недостаточностью // Укр.кардіол.журн. - 1999. - №4. - С.53-56.
- Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Морион, 1999. - 128с.
- Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - №9. - С.68-80.
- Калвиныш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания // Материалы III Междунар. симпозиума «Церебро-кардиальная патология — новое в диагностике и лечении». — Судак. - 2001. — С.3-16.
- Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский и др. // Кардиология. - 2000. - №6. - С. 69-74.
- Лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю. Рекомендації Українського наукового товариства кардіологів / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк та ін. // Укр. кардіол. журнал. - 2002. - №4. - С. 145-150.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балкова Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Х.: Торсинг, 2000. - 432с.
- Недостаточность кровообращения. Методическое пособие в таблицах и схемах / Г.В. Дзяк, Й. Дрыновец, Л.И. Васильева, А.А. Ханюков — Днепрпетровск. - 1999. - 270 с.
- Применение антагонистов кальция и изменение состояния NO-системы у больных с артериальной гипертензией / Е.И. Митченко, Н.М. Гулая, А.П. Викторов и др. // Укр. кардіол. журн. - 2000. - №1-2. - С.49-55.
- Термінологія, нові класифікації, стандарти діагностики і лікування хвороб органів кровообігу. Матеріали Української кардіологічної школи ім. М.Д. Стражеска / За ред. проф. В.М. Коваленка. - Київ. - 2002. - 200с.
- Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David, J. Glogowski et al. // Anal. Biochem. - 1982.- Vol.126, №1. - P.131-138.
- Born G., Rabelink T., Smith T. Clinician's manual on endothelium and cardiovascular disease. - London.: Science Press Ltd, 1998. - 50p.
- Cannon K.M., Qian H., George S.E. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury: insights from experimental gene therapy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2000. - Vol.20. - P.1873-1881.
- Enseleit F., Hurlimann D., Luscher T.F. Vascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and their relation to clinical events // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2001. - Vol.37 (Suppl. 1). - P. S21-30.
- Ergul A. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists as potential cardiovascular therapeutic agents // Pharmacotherapy. - 2002. - Vol.21, №1. - P. 54-65.
- Farre A.L., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction // Hypertension. - 2001. - Vol.38. - P.1400-1450.
- Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol.39, №2. - P.257-265.
- Muhlen B.V., Millgard J., Lind L. Effects of digoxine, furosemide, enalaprilat and metoprolol on endothelial function in young normotensive subjects // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2001. - Vol.28, №5-6. - P.381-385.
- Paulus W.J. The role of nitric oxide in the failing heart // Heart Fail. Rev. - 2001. - Vol.6, №2. - P.105-118.

Abstract

To assess the influence of a metabolic agent, mildronate, on endothelial function in chronic heart failure (CHF) with normal systolic function, 105 patients with I-IIA Stage, I-III Functional Class (FC) CHF, and normal left ventricular systolic function, were examined. CHF developed as a result of II-III Stage essential arterial hypertension, combined with coronary heart disease (CHD): I-III FC stable angina, and post-infarction atherosclerosis in 13% of participants, aged 45-86 years. Group I included 50 patients receiving basic therapy: ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics, vasodilators; group II — 55 patients who additionally received a metabolic medication, mildronate. Follow-up period lasted up to 30 days. Endothelial function was assessed by brachial artery Doppler sonography (reactive hyperemia test; "Sonos-100" device), and by measuring blood stable pool of NO metabolite — NO₂ (biochemical method by Green L.C. et al.). CHF patients demonstrated the signs of endothelial dysfunction: decreased plasma concentration of NO; increased NO₂ level in red blood cells; reduced endothelium-dependent vasodilatation; vasospastic reactions; in 25% of participants, vasoconstrictory reactions in reactive hyperemia test. Basic CHF therapy resulted in disbalanced NO system activation, endothelial hyperstimulation and dysfunction. Adding mildronate to basic therapy resulted in NO system normalization, and endothelial vasoregulating function improvement, that increased treatment effectiveness.

Keywords: Endothelial dysfunction, chronic heart failure, treatment, mildronate.

Поступила 23/05-2005