

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.Н. Худабашян, Л.Р. Тумасян, А.Б. Наргизян, А.Ш. Камалян,
Т.Г. Амазаспян, А.Р. Джуганян, Ш.Г. Мартиросян

*/Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна МЗ РА,
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци/
375044 Ереван, ул. П. Севака, 5*

Ключевые слова: сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, вазодилататоры, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

На протяжении последних двух десятилетий при лечении хронической застойной сердечной недостаточности (ХЗСН) широко применяются периферические вазодилататоры. В этой связи имеют значение различия в действии сосудорасширяющих препаратов, обуславливающие их выбор в зависимости от конкретной ситуации. Разграничение систолической и диастолической дисфункции миокарда привело к новым подходам в диагностике и лечении ХЗСН [2,10,13,20]. Ряд публикаций демонстрируют возможности развития диастолической сердечной недостаточности при сохранной систолической функции [3,15].

Доказано также, что даже транзиторная ишемия миокарда, снижая концентрацию макроэнергетических фосфатов и тем самым нарушая поглощение кальция саркоплазматическим ретикулом, приводит к тому, что расслабление становится замедленным и неполным. В результате этого ишемизированный участок делается менее растяжимым и давление наполнения растет [1,14]. Эпизоды ишемии в дальнейшем приводят к усугублению нарушения процессов расслабления и повышению давления наполнения. Со временем прогрессивно ухудшается как процесс сокращения, так и расслабления миокарда, что дает основание говорить о наличии нарушений расслабления миокарда почти у 90% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [8,9].

Не вызывает сомнения, что терапия больных с диастолической дисфункцией миокарда является индивидуальной и определяется как характером основного заболевания, так и степенью выраженности сердечной недостаточности. Естественно, что при замедленном расслаблении миокарда желательно избегать применения артериальных вазодилататоров, которые могут вызвать выраженную гипотензию [8].

Известно также, что венозное кровообращение наиболее чувствительно к действию нитратов, за ним следуют большие коронарные артерии. Эффекты нитратов приводят к снижению венозного возврата крови к сердцу и повышению коронарного кровотока. В результате увеличивается приток крови к ишемизированному миокарду вследствие снижения его напряжения и прямого дилатирующего действия на коронарные сосуды, что и оправдывает применение этой группы препаратов при ХЗСН [8,11,13,15]. Вместе с тем известно, что нит-

раты уже более 130 лет с успехом применяются при лечении ИБС. Цель данного исследования сводится к оценке действия нитратов при лечении ХЗСН у больных ИБС с учетом новых подходов к раскрытию механизмов их действия.

Материал и методы

Обследовано 18 больных (16 мужчин, 2 женщины) ИБС, из коих 15 в прошлом перенесли ИМ. Средний возраст — $60,0 \pm 2,3$ лет. У всех выявлены признаки ХЗСН, соответствующие III–IVФК по классификации NYHA. Оценивалась выраженность клинических проявлений указанного синдрома — интенсивность одышки, частота сердечных сокращений (ЧСС), степень застоя в легких, размеры печени, периферические отеки.

В динамике выполнялось эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование с определением конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов ЛЖ, фракции выброса (ФВ), фракционного укорочения (ФУ), скорости сокращения циркулярных волокон миокарда (V_{cf}). Структура диастолического наполнения ЛЖ оценивалась по степени изменения доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое с определением раннего наполнения ЛЖ (V_e), максимальной скорости потока в систолу предсердий (V_a) и соотношения V_e/V_a , отражающего структуру диастолического наполнения ЛЖ.

Лечение проводилось нитратами пролонгированного действия (НПД) — изосорбид мононитрат (40 мг/сут.), изосорбид динитрат (80 мг/сут.) или нитронг (19,5 мг/сут.) в сочетании с диуретиками. Пациентам с ФВ менее 40% назначались также сердечные гликозиды — дигоксин или строфантин.

Результаты и обсуждение

Наблюдения показали, что спустя несколько дней от начала лечения значительно улучшилось субъективное состояние больных и отмечена положительная динамика данных объективного исследования: уменьшилась интенсивность одышки, ЧСС, количество застойных хрипов в легких, периферические отеки, сократились размеры печени.

При ЭХО-КГ исследовании через 3 недели, т.е. перед выпиской, выявлена положительная динамика изучаемых показателей. Так, КСО ЛЖ уменьшился на 6,91%, КДО — на 7,9%, ФУ возросло на 25,7%, V_{cf} — на 41,8%, ФВ — на 37%, достоверно увеличился УО — на 32% ($p < 0,05$), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) уменьшилось на 16% по сравнению с исходными данными.

Аналогично изменялись в результате проводимого лечения и параметры диастолической функции ЛЖ. Так, V_e уменьшилось на 25,2% ($p = 0,05$), а V_a увеличилась на 15,3 ($p > 0,05$). При этом хотя максимальная скорость потока в систолу предсердий возросла достоверно, у пяти больных при исследовании ТМДП пик, соответствующий волне V_a , вообще не выявлялся, т.е. определялся только единственный пик, что расценивалось как быстрое наполнение ЛЖ. Однако у четырех из них на фоне проведенного лечения отмечено появление второго пика наполнения желудочков, что говорит о повышении роли предсердий. Соотношение V_e/V_a достоверно уменьшилось — на 35,02% ($p < 0,05$), а время изоволюмической релаксации увеличилось на 16,7% ($p < 0,05$).

Давление заклинивания легочных капилляров снизилось на 19,32%, что говорит о разгрузке малого круга кровообращения. Установлено, что снижение преднагрузки и ЧСС, улучшение диастолического наполнения, уменьшение сте-

пени гипертрофии миокарда представляют собой главные направления терапевтических воздействий. С ними непосредственно связано облегчение расслабления сердечной мышцы, что содействует диастолическому наполнению левого желудочка [21]. В настоящее время средствами выбора при диастолической дисфункции миокарда с замедленным расслаблением на фоне гипертрофии либо ишемии миокарда признаны ИАПФ, β -адреноблокаторы и антагонисты кальция [17]. Как известно, в основе механизма сосудорасширяющего действия антагонистов кальция лежит блокада входа ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Поскольку эффект кальциевых блокаторов нельзя объяснить лишь изменением условий нагрузки на миокард, можно сделать вывод о возможности действия этих препаратов непосредственно на релаксацию, а также на улучшение расслабления миокарда опосредованно, благодаря снижению выраженности ишемии [8].

Между тем известно, что повышение периферического сопротивления при ХЗСН является следствием сократительного воздействия на гладкомышечные клетки сосудов многих гормонов — адреналина, норадреналина, ангиотензина II, вазопрессина, серотонина, а общим в молекулярном механизме действия этих гормонов является повышение внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Естественно, что подавление повышения концентрации кальция под влиянием тех или иных воздействий вызывает снижение клеточной активности, в том числе сократительной.

За последние годы выявлено, что нитраты также способны блокировать эффекты ионов кальция, выгодно отличаясь от других вазодилаторов своим преимущественным воздействием на венозную систему, снижая преднагрузку [5]. Установлено также, что вследствие метаболического превращения нитратов в эндотелиальных клетках образуются метаболиты, действие которых на гладкомышечные клетки сосудистой стенки сходно с действием эндотелийзависимого расслабляющего фактора (ЭЗРФ). Полагают, что последний представляет собой оксид азота (NO), который является фармакологически активным соединением, так как активирует фермент гуанилатциклазу, которая в свою очередь катализирует образование и накопление циклического гуанозина-3'-5'-метафосфата (цГМФ) внутри клетки, вызывающего фосфорилирование протеинкиназ, из-за чего и уменьшается содержание свободного кальция в цитозоле и происходит релаксация гладких мышц венул и артерий. Не исключено при этом, наряду с вазодилатирующим эффектом, приводящим к снижению ишемии, и непосредственное воздействие на релаксацию миокарда.

Другой промежуточный метаболит нитратов — S-нитрозотил также способствует активации гуанилатциклазы и вносит определенный вклад в вызываемую ими вазодилатацию [6]. Есть мнение, что для высвобождения NO из нитратов требуется аминокислота цистеин, поскольку в процессе биотрансформации нитратов они связываются с SH-группами этой аминокислоты. Относительно небольшим пулом цистеина в эндотелиальных клетках сосудистой стенки и объясняют быстрое развитие толерантности к нитратам [6]. Те же авторы предполагают и другой механизм сосудорасширяющего действия нитратов — стимуляция высвобождения эндотелиальными клетками простагландина U_2 (простациклина), который обладает синергизмом с ЭЗРФ в отношении гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также тормозит агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них вазоконстрикторных и прокоагулянтных факторов. Есть указания, что

антитромбоцитарный эффект нитратов обусловлен их опосредуемым влиянием через цГМФ на связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов.

Безусловно, антитромбоцитарная и антитромболитическая активность данной группы препаратов имеет не только существенное терапевтическое значение, но также способствует вторичной профилактике серьезных осложнений у больных ИБС, и в частности, при развитии у них синдрома ХЗСН.

Пораженным атеросклерозом артериям, т.е. при измененном эндотелии, свойственна гиперчувствительность к вазоконстрикторным стимулам вследствие уменьшения концентрации или функциональной способности ЭЗРФ, который и вызывает релаксацию гладких мышц сосудов. Показано большое сходство между действием нитроглицерина и ЭЗРФ [12, 18]. Это позволяет считать, что ЭЗРФ представляет собой эндогенный оксид натрия.

Существует мнение, что нитраты действуют преимущественно в качестве венодилаторов потому, что гладкомышечные клетки вен более чувствительны к расслабляющему действию экзогенного аналога ЭЗРФ, образующегося при биотрансформации нитратов, причем эту повышенную чувствительность объясняют тем, что в норме эндотелиальные клетки вен вырабатывают меньшее количество эндогенного ЭЗРФ.

Итак, применение НПД при лечении ХЗСН следует признать вполне оправданным. При отсутствии противопоказаний возможна комбинация их с артериальными вазодилаторами, диуретиками и при необходимости с сердечными гликозидами. Однако согласно данным литературы, как монотерапия нитратами, так и их комбинация с вазодилаторами других механизмов действия и прочими указанными выше средствами, приводя к значительному улучшению клинических и гемодинамических параметров, не улучшает значимо прогноз заболевания. В случаях развития толерантности к нитратам некоторые авторы [19] рекомендуют в комплекс лечения добавлять донаторы SH-групп, в частности ацетилцистеин или каптоприл.

Однако на основании данных контролируемых рандомизированных исследований (1991-1994гг.), в том числе по ИАПФ, можно сделать вывод, что положительное влияние каптоприла на толерантность к нитратам, вероятнее всего, обусловлено его активностью как ингибитора АПФ, а не его SH-группой. Об этом свидетельствует аналогичный эффект других ингибиторов АПФ, не имеющих SH-группы. Такое действие ИАПФ проявляется, надо полагать, в большей степени в пролонгировании антиангинального и антиишемического действия нитратов, чем в увеличении выраженности их максимального эффекта [4].

Таким образом, оценивая положительно действие нитратов на клиническое течение и гемодинамические параметры больных ХЗСН при ИБС, а также принимая во внимание данные литературы и собственный клинический опыт о способности ИАПФ замедлять прогрессирование ХЗСН и улучшать выживаемость [7], считаем целесообразным при лечении данной категории больных рекомендовать применение НПД в комбинации с ИАПФ.

Поступила 09.02.00

**ՆԻՏՐԱՏՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՆՈՐ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ ՍԻՀ
ԵՎ ԿԱՆԳԱՅԻՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ
ԸՆԹԱՑՈՒՄ**

Ն. Ն. Խուդաբաշյան, Լ. Ռ. Թումասյան, Ա. Բ. Նարզիզյան, Հ. Շ. Քամալյան,
Թ. Գ. Համազասպյան, Ա. Ռ. Ջուզանյան, Շ. Գ. Մարտիրոսյան

ՍԻՀ և խրոնիկական կանգային սրտային անբավարարությամբ 18 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել է նիտրատների ազդեցությունը կլինիկական ախտանշանների, հեմոդինամիկական չափանիշների փոփոխման և ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի վրա: Բուժումը համալրվել է նաև միզամուղներով, իսկ արտամղման ֆրակցիայի 40%-ից ցածր լինելու դեպքում՝ և սրտային գլիկոզիդներով:

Հաստատվել է, որ այս կարգի հիվանդների մոտ նիտրատների կիրառումը լիովին արդարացված է: Տվյալների բացարարությունը ներ է առնում նաև վերջին տարիներին հայտնաբերված այս դեղամիջոցներին հարույկ կայցիտմի խոնների պաշարումը, հեղուկա անոթալայնիչ ազդեցությամբ և իշեմիայի նվազմամբ, նաև նրանց ուղղակի ազդեցությունը սրտամկանի ռեպասացիայի վրա:

**NEW ASPECTS OF THE NITRATES ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CONGESTIVE
HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE**

N.N. Khudabashyan, L.R. Tumasyan, A.B. Nargizyan, H.Sh. Kamalyan,
T.G. Hamazaspyan, A.R. Juganyan, Sh.G. Martirosyan

In 18 patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease the nitrates effect on clinical signs, hemodynamic indices and left ventricular diastolic dysfunction was examined. The treatment included also diuretics, and in case of ejection fraction < 40% – cardiac glycosides.

It was established an improvement of all abovementioned parameters due to the blockade of the Ca++ effects with following vasodilatation and decrease of ischemia and by their direct influence on myocardial relaxation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Кардиол., 1996, 9, с. 38
2. Жаринов О. И., Антоненко Л. Н. Кардиол., 1995, 4, с. 57.
3. Капелько В. И. Кардиол., 1991, 5, с.102.
4. Метелица В. И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Оганов Р.Г. Кардиол., 1998, 12, с. 56.
5. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю., Лобова Н.М., Григорянц Р.А. Кардиол., 1982, 2, с. 57.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Кардиол., 1995, 1, с. 79.
7. Худабашян Н.Н., Наргизян А.Б., Камалян А.Ш. и др. Вопросы теоретической и клинической медицины, 1999, 8, с. 51.
8. Bonow R.O. Herz, 1991, 16, p.13.
9. Brusthaert D.L. Am. J. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 341.
10. Cohn J.N., Johnson G. Circulation, 1990, 81, p. 48.
11. Eichohm E. Am. J. Med., 1992, 92, p. 527.
12. Fung H.L., Chung S.J., Bauer J.A. et al. Am. J. Cardiol., 1992, 7, p. 4B.
13. Gaash W.H. Herz, 1991, 16, p. 22.
14. Grossman W. J. Coll. Cardiol., 1985, 5, p. 607.
15. Grossman W. Eng. J. Med., 1991, 325, p. 1157.
16. Heibrunn S., Shah P., Bristow M. et al. Circulation, 1989, 79, p. 483.
17. Iwase M., Gotobata I. Takagi S. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 1099.
18. Palmer R.M.J., Forrige A.G., Moncado E. Nature, 1987, 327, p. 524.
19. Sachner-Bernstein S., Mancini D. JAMA, 1995, 274, p.1462.
20. Spirito P., Moron S. J. Ann. Int. Med., 1988, 109, p.122.
21. S'tauffer J.-C., Gaash W.H. Progr. Cardiovasc. Dis., 1990, 32, p. 319.
22. Warren S. E., Grossman W. Herz, 1991, 16, 5, p. 33.