

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА ТРАНСКАПИЛЛЯРНЫЙ ОБМЕН КИСЛОРОДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

А.Т. Тепляков², Е.Ю. Пушникова², В.В. Калюжин¹, И.Д. Беспалова¹, Е.В. Калюжина¹, М.И. Калюжина¹

¹ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ² Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск

С целью изучения способности амлодипина улучшить тканевой транскапиллярный обмен кислорода (ТКО O₂) у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с инсулинорезистентностью, в трехнедельное открытое неконтролируемое исследование включили 34 больных (все мужского пола, средний возраст 53,14±1,19 года) с многососудистым стенозирующим коронарным атеросклерозом, корригированным аортокоронарным шунтированием, и инсулинорезистентностью (значение индекса НОМА более 2,77). Наряду с традиционными методами исследования, принятыми в специализированной кардиологической клинике, до начала лечения и в последний день исследования в ходе гипероксической и гипоксической проб проводили изучение ТКО O₂ с помощью полярографа РА-2 (Чехия). У больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с инсулинорезистентностью, при полярографии выявлено ухудшение показателей ТКО O₂, характеризовавшееся депрессией адаптивных возможностей функции проницаемости гемокпилляров, снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла и доставки кислорода в ткани. Оценка результатов трехнедельной терапии амлодипином продемонстрировала не только его высокую антиангинальную активность, но и способность улучшать ТКО O₂.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, амлодипин, тканевый транскапиллярный обмен кислорода

THE INFLUENCE OF AMLODIPINE ON TRANSCAPILLARY METABOLISM OF OXYGEN DURING CORONARY HEART DISEASE WITH INSULIN RESISTANCE

А.Е. Тепляков², Е.Ю. Пушникова², В.В. Калюжин¹, И.Д. Беспалова¹, Е.В. Калюжина¹, М.И. Калюжина¹

¹Siberian State Medical University; ²Research Institute of Cardiology, Tomsk

This three-week open uncontrolled study included 34 men (mean age 53.14±1.19 yr) with coronary heart disease (CHD) and insulin resistance (HOMA >2.77); it was designed to estimate effect of amlodipine on transcapillary oxygen metabolism (TCOM). Multivascular stenosing coronary atherosclerosis was managed by aortocoronary bypass surgery. Traditional methods applied in specialized cardiological clinics were supplemented by TCOM measurement using a PA-2 polarograph (Czech Rep.). Polarography revealed deterioration of TCOM parameters including permeability of hemocapillaries, adaptive reserves of the microcirculatory bed, and oxygen supply to the tissues. Amlodipine therapy demonstrated high antianginal potency of this drug and its ability to improve TCOM.

Key words: coronary heart disease, amlodipine, tissue transcapillary oxygen metabolism

Нарушение периферической гемоциркуляции является одним из существенных механизмов возникновения и/или неблагоприятного течения инсулинорезистентности, с одной стороны, и усугубления последней при применении многих препаратов, предназначенных для лечения распространенных социально значимых заболеваний, развивающихся на фоне инсулинорезистентности, — с другой [1—6]. При этом упрощенную схему патогенеза инсулинорезистентности, в которой проблема рассматривается исключительно в плоскости изменения кровотока в системе микроциркуляции, можно представить в виде четырехчленной формулы: патология микроциркуляции → снижение кровотока в микроциркуляторном русле скелетных мышц, жировой ткани, печени, поджелудочной железы → неадекватная утилизация глюкозы с компенсаторной гиперинсулинемией → развитие и/или прогрессирование инсулинорезистентности.

С учетом изложенного выше, при выборе препарата для эффективной и безопасной коррекции ассоциированных с инсулинорезистентностью артериальной гипертензии, коронарной и сердечной недостаточности предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, оказывающим позитивное действие на основную

функцию микроциркуляции — транскапиллярный обмен веществ [7—11]. В наибольшей степени для этого подходят периферические вазодилататоры, особенно блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, которые в отличие, например от большинства β-адреноблокаторов (за исключением препаратов с дополнительной вазодилатирующей активностью), способны препятствовать снижению кровотока в системе микроциркуляции [12—14]. Доказано положительное влияние антагонистов кальция, в частности адалата, на тканевый кислородный режим у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которое проявляется увеличением напряжения кислорода (pO₂) в тканях, улучшением капиллярно-тканевой диффузии, снижением степени выраженности ишемии и возрастанием резервных возможностей микроциркуляторного русла [15]. В последние годы из дигидропиридиновых антагонистов кальция предпочтение отдаются препаратам третьего поколения, в частности амлодипину, преимуществами которого являются высокая (80%) биодоступность, большая (более 24 ч) продолжительность действия, отсутствие рефлекторной стимуляции симпатической части вегетативной нервной системы и более редкое развитие фармакологической толерантности [16—20].

Целью настоящего исследования было изучение влияния трехнедельной терапии амлодипином на тканевый (в коже) трансапиллярный обмен кислорода (ТКО O_2) у больных ИБС, ассоциированной с инсулинорезистентностью.

Материал и методы

В трехнедельное открытое неконтролируемое исследование включили 34 больных (все мужского пола, средний возраст $53,14 \pm 1,19$ года) ИБС, ассоциированной с инсулинорезистентностью (значение индекса НОМА более 2,77), с многососудистым стенозирующим коронарным атеросклерозом, корригированным аортокоронарным шунтированием, выполненным в НИИ кардиологии СО РАМН (давность реваскуляризации $3,6 \pm 0,3$ года). Через несколько лет после успешной хирургической реваскуляризации ишемизированного миокарда в большинстве случаев имел место рецидив стенокардии: через 1 год стенокардия напряжения наблюдалась у 11 (33,4%) обследованных, через 3 года — у 19 (55,9%), через 5 лет — у 22 (64,7%); 25 больных перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда давностью $5,2 \pm 0,5$ года; гипертоническую болезнь диагностировали у 20 (58,8%) пациентов.

Наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, до начала лечения амлодипином и в последний день лечения проводили исследование ТКО O_2 полярографическим методом при помощи полярографа РА-2 (Чехия). Для всесторонней оценки ТКО O_2 применяли пробы с ингаляцией 100% кислорода и с прекращением доставки последнего в исследуемую ткань путем дозированной компрессии (200 мм рт. ст. в течение 3 мин) конечности тонометрической манжетой. Определяли следующие показатели полярограммы: исходное pO_2 , мм рт. ст. — интегральный показатель уровня оксигенации тканей; L_1 , с — латентный период при ингаляции кислорода, характеризующий состояние системы транспорта кислорода к тканям, преимущественно на микроциркуляторном уровне; V_1 , мм рт. ст./с — скорость прироста pO_2 в коже при ингаляции кислорода, отражающая состояние капиллярно-тканевой диффузии кислорода; V_2 , мм рт. ст. — начальную скорость снижения pO_2 в коже после компрессии исследуемой конечности, характеризующую утилизацию кислорода и интенсивность тканевого метаболизма; L_2 , с — посткомпрессионный латентный период, свидетельствующий о резервных возможностях транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне; V_3 — скорость восстановления pO_2 после декомпрессии, отражающую состояние резервных возможностей микроциркуляторного русла в условиях гипоксии тканей и постгипоксической реактивной гиперемии [7, 21]. Контрольную группу составили 16 практически здоровых мужчин в возрасте $42,6 \pm 1,3$ года.

После получения информированного согласия и контрольного периода наблюдения длительностью 5 дней, в течение которого исключалось применение любых антиангинальных препаратов, кроме нитроглицерина «по требованию», с целью подбора минимальной (начиная с 2,5 мг) эффективной антиангинальной и/или антиишемической (критерий — прирост продолжительности педалирования до критерия прекращения пробы более 2 мин) дозы амлодипина выполняли парные велоэргометрические тесты [22, 23]. При этом средняя доза амлодипина составила $5,72 \pm 0,5$ мг/сут.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows 5.0 (StatSoft, Inc.). Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). Для сравнения непрерывных величин в двух группах применяли критерий Стьюдента. Анализ повторных измерений

Динамика показателей ТКО O_2 при трехнедельной терапии амлодипином больных ИБС, ассоциированной с инсулинорезистентностью ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 16)	Больные ИБС (n = 34)	
		до лечения	после лечения
pO_2 , мм рт. ст.	$52,6 \pm 1,4$	$40,4 \pm 3,7^*$	$41,45 \pm 1,7$
L_1 , с	$16,1 \pm 0,9$	$29,8 \pm 4,1^*$	$20,9 \pm 2,2^\wedge$
V_1 , мм рт. ст./с	$0,59 \pm 0,3$	$0,39 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,07$
V_2 , мм рт. ст./с	$0,44 \pm 0,1$	$0,37 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03$
L_2 , с	$4,5 \pm 0,2$	$9,8 \pm 1,2^{**}$	$8,1 \pm 1,3$
V_3 , мм рт. ст./с	$0,53 \pm 0,1$	$0,35 \pm 0,04^*$	$0,41 \pm 0,02$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей: * — с показателями в контрольной группе ($p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$); \wedge — с показателями до лечения ($p < 0,05$).

(сравнение значений признаков, установленных до и после лечения) проводили вычислением парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исходном полярографическом исследовании у больных, вошедших в исследование, а также в ходе гипоксической и гипоксической проб были установлены статистически и клинически значимые нарушения ТКО O_2 . Так, показатель pO_2 в коже больных ИБС, ассоциированной с инсулинорезистентностью, был на 23,2% ниже ($p = 0,031$), чем у здоровых лиц. Изменения тканевого кислородного режима у пациентов с ИБС, ассоциированной с инсулинорезистентностью, проявлялись также замедлением доставки кислорода в ткани на микроциркуляторном уровне и депрессией резервных возможностей системы транспорта кислорода (см. таблицу).

Все больные, включенные в протокол трехнедельной терапии амлодипином, его закончили, удовлетворительно перенесли лечение препаратом. Нам не удалось выявить ни одного случая появления или усиления симптомов, которые с учетом известной фармакодинамики амлодипина можно было бы однозначно связать с его применением. Амлодипин продемонстрировал высокую антиангинальную эффективность — частота приступов стенокардии снизилась на 80% ($p < 0,001$) при уменьшении потребности в нитроглицерине на 65% ($p = 0,001$). Этому соответствовало возрастание толерантности к физической нагрузке на 53,5% (с $47,5 \pm 3,5$ до $72,9 \pm 4,2$ Вт; $p = 0,004$).

Оценивая гемодинамическую активность амлодипина, нельзя не отметить отсутствие избыточной артериальной гипотензии, улучшение насосной функции левого желудочка (значение сердечного индекса к концу курса лечения возросло на 15%, достигнув $2,3$ л/(мин \cdot м²); $p = 0,045$), а также снижение (на 16%; $p = 0,042$) исходно повышенного общего периферического сопротивления сосудов до $1858,5 \pm 90$ дин \cdot с \cdot см⁻⁵.

С учетом той роли, которую играет повышенный тонус резистивных артерий в механизмах патологии периферической гемодинамики у пациентов с ишемической дисфункцией сердца, положительная динамика общего периферического сопротивления сосудов позволяла предполагать и улучшение состояния тканевого кислородного режима. И действительно, в динамике всех изучаемых показателей ТКО O_2 отмечена отчетливая позитивная тенденция, а изменение латентного периода при ингаляции кислорода, характеризующего состояние системы доставки кислорода в ткани на микроциркуляторном уровне, достигло уровня статистической значимости (см. таблицу).

Известно, что микроциркуляторное звено в сердечно-сосудистой системе является центральным, поскольку все другие звенья этой системы по существу призваны обеспечить основную функцию, выполняемую микроциркуляторным звеном, — трансапиллярный обмен. Соответственно патология микроциркуляции является центральным звеном патофизиологии сердечно-сосудистой системы [24, 25]. В связи с этим обнаруженное нами с помощью полярографии у больных ИБС, ассоциированной с инсулинорезистентностью, ухудшение показателей ТКО O_2 , характеризовавшееся депрессией адаптивных возможностей функции проницаемости капилляров, снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла и доставки кислорода в ткани, необходимо рассматривать в качестве самостоятельной мишени для направленной коррекции [7]. Положительная динамика изучаемых показателей ТКО O_2 , от-

меченная в ходе трехнедельной терапии амлодипином, позволяет рассматривать последний в качестве препарата выбора для направленной коррекции расстройств микроциркуляции у больных ИБС.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с инсулинорезистентностью, при полярографическом исследовании выявлено ухудшение показателей тканевого трансапиллярного обмена кислорода, характеризовавшееся депрессией адаптивных возможностей функции проницаемости капилляров, снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла и доставки кислорода в ткани.

2. Амлодипин не только обладает высокой антиангиальной активностью, но и способен улучшать тканевый трансапиллярный обмен кислорода.

Сведения об авторах:

НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск

Тепляков Александр Трофимович — д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния сердечной недостаточности.

Пушников Елена Юрьевна — канд. мед. наук, докторант отд-ния сердечной недостаточности.

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Калюжин Вадим Витальевич — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

Беспалова Инна Давидовна — канд. мед. наук, доц. каф. клинической практики сестринского дела.

Калюжина Елена Викторовна — д-р мед. наук, проф. каф. терапии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Калюжина Мария Ивановна — д-р мед. наук, проф. каф. терапии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yu C.-W., Shih T.T.-F., Hsu C.-Y. et al. Correlation between pancreatic microcirculation and type 2 diabetes in patients with coronary artery disease: dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2009; 252: 704—11.
2. Korzon-Burakowska A., Edmonds M. Role of the microcirculation in diabetic foot ulceration. *Int. J. Lower Extremity Wounds*. 2006; 5: 144—8.
3. Temm C., Dominguez J.H. Microcirculation: nexus of comorbidities in diabetes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2007; 293: F486—93.
4. Ashikaga T., Nishizaki M., Fujii H. et al. Coronary endothelial dysfunction and impaired microcirculation response to atrial natriuretic peptide in hyperinsulinemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2008; 13: 58—63.
5. Steinberg H.O., Chaker H., Leaming R. et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implication for the syndrome of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2601—10.
6. Clermont A.C., Abiko T., Horio N. et al. Leukostasis and microcirculation in retina of insulin resistance models. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 3292.
7. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск: Издательство Томск. ун-та; 2001.
8. Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial β_3 -adrenoreceptors mediate nitric oxide—dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation β -blocker nebivolol. *Circulation*. 2005; 112: 1198—205.
9. Savoia C., Touyz R.M., Endemann D.H. et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2006; 48: 271—7.
10. Patt B.T., Jarjoura D., Haddad D.N. et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 1540—5.
11. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation*. 2001; 104: 735—40.
12. Wenzel R.R., Duthiers N., Noll G. et al. Endothelin and calcium antagonists in the skin microcirculation of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996; 94: 316—22.
13. Camici P.G. Microcirculation: What is the role of calcium antagonists? *Eur. Heart J.* 1997; 18: 51—5.
14. Fujimoto S., Satoh M., Nagasu H. et al. Azelnidipine exerts renoprotective effects by improvement of renal microcirculation in angiotensin II infusion rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3651—8.
15. Рыбальченко Е.В. Эволюция коронарной недостаточности и возможности коррекции ишемии миокарда антагонистами кальция адалатом и адалатом SL у больных в отдаленные сроки после аортокоронарного шунтирования: Автореф. дис... канд. мед. наук. Томск; 1998.
16. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология амлодипина. М.: Универсум Паблишинг; 1998.
17. Thom S., Stettler C., Stanton A. et al. Differential effects of antihypertensive treatment on the retinal microcirculation: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy. *Hypertension*. 2009; 54: 405—8.
18. Kloner R.A., Neutel J., Roth E.M. et al. Blood pressure control with amlodipine add-on therapy in patients with hypertension and diabetes: results of the Amlodipine Diabetic Hypertension Efficacy Response Evaluation Trial. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 1552—62.
19. He G.-W., Bai X.-Y., Liu X.-C. et al. Inhibition of vasoconstriction by amlodipine in human internal mammary arteries used as bypass grafts. *FASEB J.* 2010; 24: 573.
20. Bai X.-Y., Liu X.-C., Jing W.-B. et al. Effect of amlodipine in human internal mammary artery and clinical implications. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 1952—7.
21. Казначеев В.П., Дзининский А.А. Клиническая патология трансапиллярного обмена. М.: Медицина; 1975.
22. Аронов Д.М. Электрокардиографическая проба с физической нагрузкой в кардиологической практике. *Кардиология*. 1979; 4: 5—10.
23. Метелица В.И. Фармакотерапия стабильной стенокардии (обоснование для стандартного лечения): разделы VI—XI, заключение (лекция, часть 2). *Кардиология*. 1997; 11: 70—81.
24. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина; 1984.
25. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Тарасов Н.И., Малахович Е.В., Калюжин В.В. Нарушение периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. В кн.: Карпов П.С., общ. ред. Коронарная и сердечная недостаточность. Томск: STT; 2005; 234—8.

Поступила 01.06.12