

Профессор Н.К. Вознесенский, Е.А. Савиных

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕГУЛЯТОРА
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА
«ЯНТАРЬ-СИЛА» НА СОСТОЯНИЕ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
ЕГО В КОМПЛЕКСЕ СО
СТАНДАРТНОЙ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИЕЙ**

Кировская государственная медицинская академия

Введение

Нарушение микрогемодинамики является облигатным при хронической ишемической болезни сердца [1]. Это связано как с атеросклеротическим поражением сосудов, так и с общей перестройкой микрососудистого русла в результате изменения нейрогуморальной и вегетативной регуляции [2]. Оба эти процесса влекут за собой развитие тканевой гипоксии, в условиях которой происходит снижение энергопродукции в митохондриальном аппарате клетки [3,4,5]. В первую очередь страдает НАД-зависимое образование АТФ. Развивается внутриклеточная гипоксия. Для её коррекции необходимо стимулировать ФАД-зависимое энергообразование. Это

возможно при увеличении поступления экзогенной янтарной кислоты, являющейся как субстратом энергетического метаболизма, так и активатором сукцинатдегидрогеназы, повышающей утилизацию эндогенной янтарной кислоты.

В связи с этим представляется целесообразным изучение влияния регулятора энергетического обмена (РЭО) на основе янтарной кислоты «Янтарь-сила» на состояние микрогемодинамики. В настоящее время наиболее информативным методом анализа периферического кровотока является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая оценить состояние и механизмы регуляции микрогемодинамики в реальном масштабе времени [6,7].

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 20 пациентов со стабильной стенокардией СС II-III ФК в возрасте от 47 до 60 лет (средний возраст $53,4 \pm 3,7$ лет). Длительность заболевания составила $4,4 \pm 1,3$ года. Все пациенты имели положительную и воспроизводимую ВЭМ-пробу (депрессия сегмента ST не менее 1 мм через 0,08 с после точки J). У 16 пациентов (80%) в анамнезе был ИМ с Q, с момента возникновения которого прошло более 3 месяцев. В исследование не включались пациенты с застойной сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, нарушениями функции печени и почек.

Группу сравнения составили 16 практически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу.

Для проведения ЛДФ применялся лазерный анализатор кровотока ЛАКК-01 (НПО «Лазма», Россия). Исследования осуществляли на наружной поверхности левого предплечья на 4 см выше лучезапястной складки. Данная область является зоной Захарьина-Геда, поэтому особенности кровотока в ней соответствуют таковым в миокарде [6]. Пациента, лежащего на спине, обследовали в состоянии полного физического покоя в комфортных температурных условиях. Исходный уровень кровотока регистрировали у всех участников исследования в течение 3 мин. После чего у пациентов со СС запись повторяли через 40 мин после приема внутрь (острый лекарственный тест) 200 мг янтарной кислоты (2 таблетки препарата «Янтарь-сила»). В течение этого времени пациенты находились в состоянии относительного покоя, сидя в кресле, с исключением физических нагрузок и курения. Результаты острого лекарственного теста оценивали путем сопоставления показателей ЛДФ-граммы до и после приема препарата. Для оценки влияния на микрогемодинамику длительного приема янтарной кислоты запись ЛДФ-граммы проводилась через 3 месяца, в течение которых пациент со СС получал РЭО «Янтарь-сила» по 1 таблетке 2 раза в день (суточная доза янтарной кислоты – 200 мг).

В качестве критерия оценки ЛДФ были выбраны следующие показатели: статистические: М – среднее арифметическое значение показателя микроцир-

куляции; флакс – показатель среднеквадратического отклонения амплитуды колебаний кровотока от среднего значения, отражающий временную изменчивость микроциркуляции; коэффициент вариации (K_v), характеризующий эффективность вазомоторной активности микрососудов, и определяемый как $K_v = \text{флакс} / M * 100\%$; показатели амплитудно-частотного спектра, характеризующие вклад каждой составляющей активного механизма обеспечения микрогемодинамики: максимальная амплитуда α -волн, связанных с контракцией эндотелия ($A \max \alpha$), максимальная амплитуда вазомоторных колебаний ($A \max LF$); показатели амплитудно-частотного спектра, отражающие вклад каждой составляющей пассивного механизма обеспечения микрогемодинамики: максимальная амплитуда HF-волн, связанных с дыхательными движениями ($A \max$

HF), максимальная амплитуда CF-волн, обусловленных пропульсивной активностью сердца ($A \max CF$).

Результаты исследований и их обсуждение

Как видно из табл. 1, показатели микрогемодинамики у лиц контрольной группы соответствовали общепринятым значениям нормы, приводимым другими авторами [6]. У пациентов со СС II-III ФК показатели амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы, характеризующие собственно эндотелиальную, вазомоторную активность микрососудов, а также пропульсивную активность сердца были существенно снижены ($p < 0,05$). В то же время достоверных различий значений со стороны показателей, отражающих влияние экскурсий грудной клетки на уровень микроциркуляции, в обеих группах не наблюдалось.

Таблица 1

Показатели микрогемодинамики у здоровых лиц контрольной группы и у пациентов со СС II-III ФК

Показатели		Контрольная группа (n=16) (M±m)	Группа пациентов со СС II-III ФК (n=20) (M±m)	P
M (перф.ед.)		9,25±0,75	7,42±0,50	$p < 0,05$
флакс (перф.ед.)		1,29±0,26	0,68±0,07	$p < 0,05$
$K_v \%$		13,94±1,51	9,26±0,90	$p < 0,02$
A max	α перф.ед.)	1,81±0,25	1,22±0,15	$p < 0,05$
	LF (перф.ед.)	1,41±0,17	0,89±0,11	$p < 0,05$
	HF (перф.ед.)	0,44±0,08	0,39±0,05	$p > 0,05$
	CF (перф.ед.)	0,42±0,08	0,18±0,01	$p < 0,05$

Для оценки влияния препарата «Янтарь-сила» на состояние периферического кровотока у пациентов со СС II-III ФК показатели микрогемодинамики оценивались в процессе проведения острого лекарственного теста. Сравнительный анализ полученных данных показал, что после однократного приема 200 мг РЭО «Янтарь-сила» у пациентов со СС II-III ФК среднее значение показателя перфузии тканей увеличилось с $7,42 \pm 0,50$ перф.ед. до $8,20 \pm 0,74$ перф.ед. Среднегрупповой прирост данного показателя оказался статистически недостоверным ($p > 0,05$), однако, при проведении анализа методом попарного сравнения обнаружено, что у 60% пациентов среднее значение показателя перфузии тканей возросло и достигло $9,34 \pm 0,58$ перф.ед. ($p < 0,05$). Флакс, исходно имевший значение $0,68 \pm 0,07$ перф.ед., после проведения острого теста увеличился у всех пациентов более чем в 1,4 раза и составил $0,98 \pm 0,13$ перф.ед. ($p < 0,05$). Следует отметить, что величина флакса существенна для оценки состояния микроциркуляции и сохранности механизмов её регуляции. Чем выше флакс, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока [2]. Коэффициент вариации так же имел тенденцию к увеличению от

$9,26 \pm 0,90 \%$ до $11,95 \pm 1,40 \%$ после проведения острого теста ($p > 0,05$), что является выражением улучшения вазомоторной активности микрососудов [6,7].

Принимая во внимание тот факт, что препарат «Янтарь-сила» является регулятором энергетического обмена вследствие своей способности оказывать влияние на энергетический метаболизм митохондрий, и, что немаловажно, уменьшать проявления внутриклеточной гипоксии, несомненный интерес представляет оценка влияния препарата «Янтарь-сила» на составляющие активного механизма модуляции микрогемодинамики.

Влияние РЭО «Янтарь-сила» на контракцию эндотелия выражалось в достоверном ($p < 0,01$) увеличении $A \max \alpha$ с $1,22 \pm 0,15$ перф.ед. до $2,10 \pm 0,28$ перф.ед. Подобная динамика выявлена и в отношении вазомоторной активности микрососудов, что выражалось в достоверном ($p < 0,02$) увеличении $A \max LF$ до $1,43 \pm 0,19$ перф.ед. по сравнению с исходным значением $A \max LF$, равным $0,89 \pm 0,11$ перф.ед. Следовательно, РЭО «Янтарь-сила» в остром тесте оказывает достоверное влияние на механическую активность эндотелиальных клеток и миоцитов прекапиллярных сфинктеров, что, вероятно, связано

со способностью РЭО повышать их энергетический потенциал.

Анализ составляющих пассивного механизма регуляции периферической гемодинамики показал, что влияние РЭО «Янтарь-сила» на пропульсивную активность сердца у пациентов со СС II-III ФК выражалось в достоверном увеличении $A_{\max CF}$, которая до острого теста была равна $0,18 \pm 0,01$ перф.ед., после острого теста достигла значения $0,29 \pm 0,05$ перф.ед. ($p < 0,05$). В то же время величина максимальной амплитуды колебаний, связанных с дыхательными движениями, в процессе острого теста статистически значимо не изменилась ($0,39 \pm 0,05$ перф.ед. и $0,43 \pm 0,06$ перф.ед. соответственно, $p > 0,05$).

Полученные в остром тесте данные позволяют однозначно утверждать то, что РЭО «Янтарь-сила» способен активировать клетки эндотелия и миоциты вазомоторов, исходно находящиеся в угнетенном состоянии. С нашей точки зрения, это следствие увеличения энергопродукции в митохондриальном аппарате этих элементов. В определенной степени процессы, протекающие в эндотелиальных клетках и миоцитах вазомоторов, пребывающих в состоянии энергетического дефицита близки к изменениям, имеющим место при гибернации миокардиоцитов. Если это так, то регулятор энергетического обмена на основе янтарной кислоты можно использовать для «пробуждения» клеток миокарда, находящихся в состоянии гибернации, что теоретически обосновано восстановлением их энергетики.

При изучении влияния длительного приема РЭО «Янтарь-сила» на состояние микрогемодинамики у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК обнаружено, что среднее значение показателя перфузии, исходно равное $7,420,50$ перф.ед. возросло ($p < 0,05$) до $9,15 \pm 0,71$ перф.ед. и приблизилось к контрольным значениям ($9,25 \pm 0,75$ перф.ед.). Подобная закономерность выявлена и в отношении флкса (рис.5), который достоверно ($p < 0,05$) увеличился с $0,68 \pm 0,07$ перф.ед. до $1,24 \pm 0,27$ перф.ед., что соответствует уровню флкса, выявленному у практически здоровых лиц контрольной группы ($1,29 \pm 0,26$ перф.ед.). K_v , исходно имевший значение $9,26 \pm 0,90\%$, увеличился практически в 1,5 раза, и достиг $13,65 \pm 1,98\%$ ($p < 0,05$), то есть был практически равен значению K_v в контроле ($13,94 \pm 1,51\%$).

Амплитудно-частотный анализ вклада составляющих активного механизма регуляции периферического кровотока показал, что $A_{\max \alpha}$ возросла с $1,22 \pm 0,15$ перф.ед. до $1,83 \pm 0,20$ перф.ед. ($p < 0,05$), то есть достигла уровня, наблюдаемого у здоровых лиц контрольной группы ($1,81 \pm 0,25$ перф.ед.). Аналогичным изменениям подверглась и вазомоторная активность микрососудов, что выражалось в достоверном увеличении $A_{\max LF}$ с $0,89 \pm 0,11$ перф.ед. до $1,40 \pm 0,13$ перф.ед. ($p < 0,05$), тогда как у лиц контрольной группы $A_{\max LF}$ была равна $1,41 \pm 0,17$ перф.ед.

При амплитудно-частотном анализе вклада составляющих пассивного механизма обеспечения периферического кровотока обнаружено, что под влиянием длительного приема РЭО «Янтарь-сила» у пациентов со СС II-III ФК $A_{\max CF}$, исходно составившая $0,18 \pm 0,01$ перф.ед., достигла $0,51 \pm 0,11$ перф.ед. ($p < 0,05$), превысив значение $A_{\max CF}$ у здоровых лиц контрольной группы $0,42 \pm 0,08$ перф.ед. Уровень $A_{\max HF}$ до и после лечения достоверно не изменился ($0,39 \pm 0,05$ перф.ед. и $0,43 \pm 0,06$ перф.ед. соответственно, $p > 0,05$).

Заключение

Анализ данных позволяет сделать вывод о том, что положительные эффекты, полученные в ответ на однократный прием 200 мг РЭО «Янтарь-сила» (острый лекарственный тест), в результате длительного приема не только сохранились, но и усилились. Об этом свидетельствует существенная активация составляющих как активного (контракция эндотелия, работа прекапиллярных сфинктеров), так и пассивного (пропульсивная активность сердца) механизмов обеспечения микрогемодинамики. Важно отметить, что включение РЭО «Янтарь-сила» в стандартную антиангинальную терапию способно приблизить состояние периферического кровотока пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса к уровню практически здоровых лиц.

Исходя из того, что мельчайшей структурно-функциональной единицей системы кровообращения является микроциркуляторное русло, становится очевидным то, что нормализация периферической гемодинамики неизбежно положительно отразится на состоянии организма в целом и, в частности, на состоянии миокарда.

Список литературы:

1. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск, 2001. – 344 с.
2. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. М., 1999. – 35 с.
3. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Регуляторы энергетического обмена. Материалы симпозиума. - Москва. - 2002. – С. 3-15.
4. Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В., Бабский А.М., Хазанов В.А. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. – Новосибирск, 1987. – С. 40-66.
5. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Российский медицинский журнал. – 2001. – №15. – С. 622-627.

6. Бранько В.В., Вахляев В.Д., Богданова Э.А. Применение ЛДФ в кардиологии // Российский медицинский журнал. – 1998. - №3. – С. 34-38.

7. Козлов В.И., Соколов В.Г. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. Мат. II Всеросс. симпозиума. – Москва. – 1998. – С. 8-14.

Summary

EVALUATION OF ENERGY METABOLISM REGULATOR “YANTAR-SILA” INFLUENCE ON PERIPHERAL HEMODYNAMICS CONDITION IN STABLE ANGINA PATIENTS DURING ITS USE IN COMPLEX WITH STANDARD ANTIANGINAL THERAPY

N.K. Voznesensky, E.A. Savinykh

Essential activation of endothelial cells and myocytes of precapillary sphincters as well as enhancement of propulsive heart action have been defined as a result of the study of energy metabolism regulator (EMR) “Yantar-sila” influence on the mechanisms of providing stable angina patients with microhemodynamics with the help of laser Doppler flowmeter. Thus, the medical preparation “Yantar-sila” contributes to significant improvement of peripheral hemodynamics condition by normalizing energy metabolism in the cells.