

УДК 616.12-008.3311-085.225.2-06:616.127-005.8

## ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ВАРИАбельНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.М. Яшина, А.Н. Кузнецов, Е.А. Баранов, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития», МЛГТУ «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

*Кузнецов Александр Николаевич, д. м. н., профессор, зав. каф. факультетской и поликлинической терапии НжГМА – (831) 439-08-69.*

Предшествующая медикаментозная антигипертензивная терапия у больных гипертонической болезнью оказывает положительное влияние на интегральный показатель реологических свойств крови – динамическую вязкость крови, – способствуя сохранению ее на более низких значениях в остром периоде инфаркта миокарда. При этом повышенная вязкость крови коррелирует с увеличением уровня симпатической активности, являющейся независимым прогностически неблагоприятным признаком осложненного течения инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, антигипертензивная терапия, вариабельность ритма сердца, вязкость крови, реологические показатели крови.

Prodromic drug antihypertensive therapy among patients with hypertensive disease has a positive influence on integral indicator of flow blood properties—dynamical blood viscosity— contributing to its keeping at lower levels during myocardial infarction acuity. At that hyper blood viscosity correlates with level increase of sympatic potency being independent prognostic negative sign of complicated course of myocardial infarction.

**Key words:** hypertensive disease, myocardial infarction, coronary heart disease, antihypertensive therapy, variability of heart rate, blood viscosity, flow blood properties.

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). У больных ГБ инфаркт миокарда (ИМ) развивается в 3-4 раза чаще [1]. ГБ часто сочетается с повышением вязкостных свойств крови [2], плазмы (вязкость плазмы четко коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления [3], с гиперфибриногемией [4] и с развитием других гемореологических нарушений). Повышение вязкости крови и плазмы ассоциируется с возникновением и прогрессированием атеросклероза и ИБС [5, 6], с риском развития острых кардиоваскулярных нарушений [7, 8], в том числе и вследствие взаимодействия реологических и других сосудистых факторов риска [9]. Причем реологические параметры меняются уже в субклиническую фазу атеросклероза [10]. Кроме того, установлена связь степени повышения вязкости крови и плазмы с выраженностью и распространенностью коронарного атеросклероза по данным коронарографии, а также с тяжестью течения коронарной болезни сердца [11].

Установлено активное участие реологических механизмов в атерогенезе, спазме и тромбозе коронарных артерий, в нарушении микроциркуляции в миокарде [12, 13, 14]. Согласно литературным данным [2], повышение вязкости крови при инфаркте миокарда (ИМ) выявляется с первых суток, и ее высокие цифры ассоциируются с осложненным течением заболевания.

Увеличению вязкости крови может способствовать ряд факторов, в том числе и повышение адренергической активности [15]. Избыток катехоламинов повышает тонус сосудов и способствует ухудшению текучести крови, приводит к повышению частоты сердечных сокращений, развитию гипервязкости крови, повреждению эндотелия и запуску процесса атерогенеза.

Для многих лекарственных препаратов, используемых в лечении ГБ (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторов), доказано положительное влияние на характеристики гемореологических параметров крови, системы гемостаза, функциональное состояние форменных элементов крови [16, 17, 18, 19]. Однако в литературе нет четких данных о влиянии предшествующей медикаментозной терапии (иАПФ, β-адреноблокаторами) на показатели динамической вязкости крови в остром периоде ИМ; не установлена роль повышения симпатической активности и ее связь с гемореологическими нарушениями.

**Цель исследования:** изучить влияния предшествующей антигипертензивной терапии на показатели динамической вязкости крови в остром периоде ИМ; установить зависимость между показателями динамической вязкости крови и активностью симпатической и парасимпатической системами.

**Материалы и методы.** Обследовано 70 больных ИМ (средний возраст  $68,8 \pm 7,8$  лет), находившихся на лечении в ОРИТ ГКБ № 5 г. Н. Новгорода. Диагноз ИМ и ГБ верифицирован в соответствии с общепринятыми стандартами. Учитывались клиника и анамнез заболевания, данные лабораторных и электрокардиографических исследований. Исключен симптоматический характер ГБ. Определялись длительность ГБ до ИМ, а также характер (регулярность и структура) проводимой антигипертензивной терапии.

Из обследованных больных 42 пациента имели в анамнезе ГБ, при этом 13 человек (группа 1) до поступления в стационар получали регулярную антигипертензивную терапию, 29 человек (группа 2) не контролировали АД. 28 пациентов, составивших контрольную группу, не имели ГБ в анамнезе. Все группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, индексу массы тела, степени и длительности ГБ (больные

1-ой и 2-ой групп). Практически все пациенты 1-ой группы до поступления в стационар получали иАПФ, причем около половины применяли их в комбинации с другими препаратами: 30,8% – с  $\beta$ -адреноблокаторами, 15,4% – с диуретиками. Дезагреганты и статины до поступления в стационар не получал ни один пациент.

Реологические свойства крови оценивали по интегральному показателю – динамической вязкости крови, определяемому с помощью микроэлектрореометра ВИР-78 МЭ. Измерялась вязкость венозной крови в миллипаскалях (мПа) при 17 фиксированных градиентах скорости, что позволило оценить значительный участок реологической кривой. Измерения проводились при постоянной температуре крови (37°C), что достигалось сообщением вискозиметра с водным термостатом.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) изучалась у всех пациентов с помощью прибора «Поли-Спектр», разработанного фирмой «Нейрософт» (г. Иваново, 1998). В течение 300 с регистрировались фоновые показатели с соблюдением необходимых стандартных условий. Спектральный анализ осуществлялся с помощью метода быстрого преобразования Фурье с расчетом спектральной плотности мощности по следующим частотным диапазонам: очень низкие частоты (VLF) – 0,0033-0,04 Гц, низкие частоты (LF) – 0,04-0,15 Гц, высокие частоты (HF) – 0,15-0,4 Гц.

Исследование вязкости крови и вариабельности сердечного ритма проводили в остром периоде инфаркта миокарда в первые сутки нахождения в стационаре.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0, пр-во компании Stat Soft, Inc., USA. Данные представлены в виде Mean $\pm$ SD, где Mean – среднее значение показателя, SD – стандартное отклонение. Для определения статистической значимости использовали критерий Стьюдента (при сравнении двух групп), критерий Ньюмена-Кейлса (для множественных сравнений), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для выявления связи признаков).

**Результаты и обсуждение.** При сравнении показателей динамической вязкости крови у больных ГБ, получавших и не получавших гипотензивную терапию до поступления в стационар, отмечено значительное влияние предшествующей антигипертензивной терапии на вязкость крови в первые сутки ИМ, что и представлено в таблице 1.

Как видно из представленных данных, вязкость крови у больных с ГБ в анамнезе, получавших до поступления в стационар медикаментозную терапию (1-я группа), была ниже, чем в группе больных без предшествующей терапии (2-я группа), причем в области низких скоростей сдвига это различие было статистически достоверным. При сравнении показателей динамической вязкости крови пациентов 1-ой группы с данными контрольной группы статистически значимых различий не выявлено. Вязкость крови больных 2-ой группы была достоверно выше по сравнению с показателями как 1-ой, так и контрольной групп. При увеличении градиента скорости общая

направленность гемореологических сдвигов сохранялась, но различия по группам становились менее выраженными и утрачивали статистическую достоверность.

**ТАБЛИЦА 1.**  
*Показатели динамической вязкости крови у больных с ГБ в анамнезе и контрольной группы*

Скорость сдвига, с-1	Группа 1	Группа 2	Контр группа	p (1-2)	p (1-контр)	p (2-контр)
0,22	80,36 $\pm$ 7,46	128,26 $\pm$ 12,5	99,23 $\pm$ 37,27	<0,001	0,3	0,09
0,28	70,62 $\pm$ 4,48	114,13 $\pm$ 8,74	85,60 $\pm$ 30,89	<0,001	0,31	0,05
0,36	59,07 $\pm$ 4,56	94,99 $\pm$ 9,27	70,13 $\pm$ 24,31	<0,001	0,35	0,03
0,45	52,61 $\pm$ 4,94	81,59 $\pm$ 9,59	59,94 $\pm$ 19,03	<0,001	0,43	0,02
0,59	45,21 $\pm$ 4,54	65,19 $\pm$ 7,98	50,80 $\pm$ 14,14	0,001	0,42	0,05
0,77	37,83 $\pm$ 4,27	54,60 $\pm$ 6,98	43,46 $\pm$ 10,3	0,001	0,28	0,04
0,97	31,93 $\pm$ 3,4	47,79 $\pm$ 7,56	38,09 $\pm$ 8,94	0,004	0,18	0,06
1,24	27,60 $\pm$ 4,16	40,00 $\pm$ 6,38	32,23 $\pm$ 6,77	0,005	0,21	0,05
1,58	22,57 $\pm$ 2,98	34,76 $\pm$ 6,89	27,37 $\pm$ 6,29	0,01	0,15	0,06
2,034	14,69 $\pm$ 3,65	24,88 $\pm$ 9,63	20,12 $\pm$ 6,0	0,05	0,1	0,3
2,62	11,58 $\pm$ 1,81	21,14 $\pm$ 8,22	15,11 $\pm$ 6,35	0,03	0,26	0,16
3,34	8,66 $\pm$ 1,89	17,55 $\pm$ 8,76	11,87 $\pm$ 6,28	0,05	0,3	0,2
4,29	6,54 $\pm$ 2,32	14,28 $\pm$ 8,58	9,35 $\pm$ 5,99	0,08	0,35	0,24
5,47	4,78 $\pm$ 2,22	11,87 $\pm$ 8,33	7,14 $\pm$ 5,28	0,1	0,37	0,24
7	3,88 $\pm$ 2,41	11,48 $\pm$ 8,49	6,12 $\pm$ 5,36	0,09	0,41	0,23
8,95	3,17 $\pm$ 2,43	8,12 $\pm$ 7,32	5,60 $\pm$ 2,83	0,19	0,41	0,56
11,48	2,64 $\pm$ 2,33	4,92 $\pm$ 6,33	5,69 $\pm$ 2,62	0,48	0,3	0,87

Проведенный корреляционный анализ выявляет наличие сильной обратной корреляционной зависимости между уровнем динамической вязкости крови и наличием предшествующей терапии в группах больных с ГБ в анамнезе: при скоростях сдвига от 0,22 с<sup>-1</sup> до 1,58 с<sup>-1</sup> r=-0,7 (p=0,02).

Факторы, определяющие текучесть крови, очень разнообразны, но могут быть объединены в несколько подгрупп: гемодинамические, внешних условий, плазменные, клеточные и факторы взаимодействия [2, 20]. Поскольку вязкость крови у пациентов наблюдаемых групп определялась лабораторным путем, при стандартных внешних условиях и заданных скоростях деформации, полученные гемореологические показатели и их межгрупповые различия в основном обусловлены клеточными, плазменными факторами и факторами взаимодействия (ориентационные эффекты и агрегация). Изменения реологических свойств крови в группах, получавших медикаментозную терапию до поступления в стационар, можно связать как с улучшением параметров центральной гемодинамики, увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегации эритроцитов и непосредственным положительным влиянием на эндотелий сосудистой стенки, а у пациентов, лечившихся  $\beta$ -адреноблокаторами, с улучшением вязкоэластических свойств мембран эритроцитов. Немаловажную роль играет воздействие препаратов на синтез простагландинов, эндотелиального простациклина, обладающих помимо вазодилатирующего антиагрегантным эффектом [21].

Учитывая предполагаемое негативное влияние повышенной адренергической активности на показатели динамической вязкости крови, а также независимое прогностическое значение

этого фактора на течение ИМ, во всех исследуемых группах проведен корреляционный анализ между динамической вязкостью крови в первые сутки ИМ и показателями ВРС в частотной области. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем низкочастотных колебаний, характеризующих симпатическую активность (LFnorm, %LF), и вязкостью крови при скоростях сдвига от 0,22 до 2,62 с<sup>-1</sup> (таблица 2). Обратная корреляционная зависимость прослеживается между показателями динамической вязкости крови при тех же скоростях сдвига и данными ВРС, характеризующими парасимпатическую активность – %HF, HFnorm. При этом взаимосвязь вязкости крови в первые сутки ИМ прослеживалась с данными ВРС не только острого, но и подострого периода ИМ.

Полученные результаты подтверждают негативное влияние повышенной адренергической активности на показатели динамической вязкости крови. Действия обоих факторов являются в дальнейшем однонаправленными, приводят к повреждению эндотелия, активизации процессов атерогенеза, провоцированию осложнений, а также прогностически неблагоприятному течению ИМ.

#### ТАБЛИЦА 2.

**Корреляционная зависимость между вязкостью крови и активностью симпатической и парасимпатической нервных систем**

	Сpearman	Значение		Сpearman	Значение
	R	p		R	p
0,22&LFnorm	0,6	0,03	0,22&HFnorm	-0,6	0,03
0,28&LF norm	0,63	0,02	0,28&HFnorm	-0,63	0,02
0,36&LF norm	0,63	0,02	0,36&HFnorm	-0,63	0,02
0,45&LF norm	0,74	0,004	0,45&HFnorm	-0,74	0,004
0,59&LF norm	0,8	0,001	0,59&HFnorm	-0,8	0,001
0,77&LF norm	0,83	<0,001	0,77&HFnorm	-0,83	<0,001
0,97&LF norm	0,86	<0,001	0,97&HFnorm	-0,86	<0,001
1,24&LF norm	0,84	<0,001	1,24&HFnorm	-0,84	<0,001
1,58&LF norm	0,86	<0,001	1,58&HFnorm	-0,86	<0,001
2,034&LFnorm	0,74	0,004	2,03&HFnorm	-0,74	0,004
2,62&LF norm	0,59	0,03	2,62&HFnorm	-0,59	0,03
3,34&LF norm	0,5	0,09	3,34&HFnorm	-0,5	0,09
4,29&LF norm	0,28	0,35	4,29&HFnorm	-0,28	0,35
5,47&LF norm	0,57	0,07	5,47&HFnorm	-0,57	0,07
7,0&LF norm	0,57	0,07	7,0&HF norm	-0,57	0,07
8,95&LF norm	0,48	0,16	8,95&LFnorm	-0,48	0,16

**Заключение.** Предшествующая медикаментозная антигипертензивная терапия у больных ГБ оказывает положительное влияние на интегральный показатель реологических свойств крови – динамическую вязкость крови, – способствуя сохранению ее на более низких значениях в остром периоде ИМ. При этом повышенная вязкость крови коррелирует с увеличением уровня симпатической активности, являющейся незави-

мым прогностически неблагоприятным признаком осложненного течения ИМ.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов, Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции /Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев. Фарматека, 2004. № 6 (84). С.62-72.
2. Левтов В.А. Реология крови /В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрин. М.: Медицина, 1982. 272с.
3. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population /K.A. Poli [et al.]. Circulation. 2000. № 101 (3). P. 264-269.
4. Rampling, M.W. Haemorheological disturbances in hypertension: the influence of diabetes and smoking. Clin Hemorheol Microcirc., 1999. 21 (3-4). P. 183-7.
5. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease / R. Junker [et al.]. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1998. 8 (6). P. 870-875.
6. Granato, Corigliano G. Biochemical-physical and rheologic changes in the blood of patients with angina pectoris Minerva /Corigliano G. Granato, M. Accadia, P. Spadaro. Cardioangiol., 1993. № 41. P. 173-176.
7. Geographical variations in plasma viscosity and relation to coronary event rates / W. Koenig [et al.]. Lancet., 1994. № 344 (8924). P. 711-4.
8. Tissue plasminogen activator and leucocyte elastase as predictors of cardiovascular events in subjects with angina pectoris: Edinburgh Artery Study /F.B. Smith [et al.]. Eur Heart J., 2000. № 21 (19). P. 1607-1613.
9. Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants /F.B. Smith [et al.]. Br J Haematol., 1998. № 100 (4). P. 758-7563.
10. Association of plasma viscosity and carotid thickening in a French working cohort /J. Levenson [et al.]. Am J Hypertens., 2000. № 13 (7). P. 753-758.
11. Hemorheological parameters in coronary artery disease /G. Kesmarky [et al.]. Clin Hemorheol Microcirc., 1998. № 18(4). P. 245-251.
12. Реологические и гидродинамические показатели крови у больных со стабильной стенокардией и их коррекция высокомолекулярным полиэтиленоксидом / М.Б. Плотноков [и др.]. Клиническая медицина, 1998. № 76 (2). С. 31-33.
13. Люсов В.А. Изменение реологических свойств крови при современной фармакотерапии ИБС. Системы регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии /В.А. Люсов, М.П. Савенков. М., 1982. С. 48-60.
14. Савенков М.П. Диагностика и фармакологическая коррекция реологических свойств крови у больных с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
15. Blood viscosity, plasma adrenaline and fasting insulin in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. ICARUS, a LIFE Substudy /A. Hoiegggen [et al.]. Insulin CARotids US Scandinavica Blood Press., 2000. № 9 (2-3). P. 83-90.
16. Горбунов В.М. Оценка эффекта антигипертензивных препаратов при длительном приеме с помощью 24-часового мониторинга АД /В.М. Горбунов, В.Н. Метелица, С.Г. Дуда. Кардиология, 1995. № 12. С. 17.
17. Сидоренко Б.А. Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть 3. Бета-адреноблокаторы как антигипертензивные препараты /Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. РМЖ, 1998. № 19. С. 1228-1237.
18. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М., Назаров А.Г., Кудряшов И.Л., Потапов В.В., О.Ю.Кореннова, Ильиных Л.Н. Влияние терапии эналаприла малеата на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. Терапевтический архив, 2000. № 1. С. 40-44.
19. Клинико-гемодинамические и гемореологические эффекты каптоприла при сердечной недостаточности. /Т.А. Федорова [и др.]. Кардиология, 1998. № 5. С. 49-53.
20. Клинические аспекты микроциркуляции /С.А. Селезнев [и др.]. Л.: Медицина, 1985. 207 с.
21. Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S., Vane J.R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable that inhibits platelet aggregation. Nature, 1976. Vol. 263. P. 663-665.