



Н.В. КОЖЕВНИКОВА, Т.Н. ГАЛИУЛЛИНА

Казанская государственная медицинская академия

УДК 612.172.1:615.03

Влияние совместного применения ацетилсалициловой и янтарной кислот на эндотелиальную дисфункцию у больных с ИБС и ХСН

Кожевникова Наталья Викторовна

аспирант кафедры терапии № 1, врач-кардиолог ВМС УФСБ по РТ

420133, г. Казань, ул. Лаврентьева, д. 14, кв. 151, тел. 8-903-314-15-76

В статье представлены результаты клинического исследования препарата «Таспир», содержащего ацетилсалициловую и янтарную кислоты, в комплексной терапии больных с ИБС СН ФК II-III и ХСН. Применение данного препарата на фоне стандартного лечения свидетельствует о положительном влиянии на показатели эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, внутрисердечная гемодинамика, таспир.

N.V. KOZHEVNIKOVA, T.N. GALIULLINA

Kazan State Medical Academy

Influence of combined application of acetylsalicylic and succinic acids on endothelial dysfunction in patients with CAD and CHF

Results of clinical research indicate of positive influence of a preparation of "Taspir" containing acetylsalicylic and succinic acids in complex therapy of patients with CAD HI FC II-III and CHF. Use of the drug against the standard treatment showed positive effects on indicators of endothelial dysfunction.

Keywords: chronic heart insufficiency, ischemic heart trouble, endothelial dysfunction, intracardiac haemodynamics, Taspir.

Статистика свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В декабре 2002 г. завершилось первое Российское эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН, по данным которого частота ХСН в России составляет в среднем 5,6%. Установлено, что за последние 10 лет изменился возрастной состав пациентов, ХСН чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста, наибольшую долю составляют больные 60-70 лет независимо от пола. Происходит перераспределение причин возникновения ХСН: сокращается число случаев, когда причиной развития ХСН становится приобретенный порок сердца. Доказано, что ИБС (в сочетании с гипертонией или без нее) является самой частой причиной ХСН (до 60% всех случаев) [2].

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (сентябрь 2001 г.) сердечная недостаточность определена

как «патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамическими потребностями организма и возможностями сердца».

Достижением последних лет в области лечения сердечной недостаточности было создание нейрогормональной теории патогенеза заболевания и развитие этой концепции до миокардиальной модели патогенеза декомпенсации сердечной деятельности. Согласно этой теории сразу после первого появления любого сердечного заболевания (для ХСН наиболее важной является ИБС, прежде всего постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертония, пороки сердца и дилатационная кардиомиопатия) происходит активация нейрогормональных систем. На раннем этапе активация нейрогормонов становится

длительной и начинает играть негативную роль, характеризующуюся пролиферацией клеток, ремоделированием органов-мишеней и прогрессированием декомпенсации. В настоящее время практически любое сердечно-сосудистое заболевание следует рассматривать в рамках сердечно-сосудистого континуума — патологического процесса, при котором отдельные нозологические формы или синдромы через определенные механизмы становятся первичными факторами риска развития сердечной недостаточности. Одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума является эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция участвует в атерогенезе, ишемии миокарда, возникновении коронарного тромбоза, что позволяет рассматривать ХСН не только как сложный симптомокомплекс, осложняющий течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму.

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гемостаза и процессов пролиферации клеток стенок сосудов [9]. При разных заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, а образование сосудосуживающих сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Это состояние определяется как эндотелиальная дисфункция, которая является основным патогенетическим фактором в формировании и развитии ХСН. По этой причине возникает необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции при ХСН. Ключевую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу [8], поэтому представляется перспективной при лечении больных с ХСН антиоксидантная коррекция окислительного стресса.

Одним из наиболее эффективных антиоксидантов является янтарная кислота. Янтарная кислота (бутадионовая, этан-1,2-дикарбоновая кислота) — универсальный промежуточный метаболит, который участвует в цикле Кребса. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса, цитратный цикл) — центральная часть общего пути катаболизма, циклический биохимический аэробный процесс, в ходе которого происходит превращение двух- и трехуглеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков, до CO₂. При этом освобожденный водород направляется в цепь тканевого дыхания, где в дальнейшем окисляется до воды, принимая непосредственное участие в синтезе универсального источника энергии — АТФ. Цикл Кребса — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме [3, 4].

Экзогенная янтарная кислота уже рассматривается не только как один из ключевых субстратов в цикле Кребса. При изучении влияния ее на антиагрегационную активность стенки аорты крыс *in vitro* получены дополнительно данные о способности янтарной кислоты в низких концентрациях стимулировать антиагрегационную активность сосудистой стенки [1, 5]. Хорошо изучена в эксперименте способность сукцинатов улучшать энергетическое обеспечение миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях за счет стимулирования клеточного дыхания и реакций окислительного фосфорилирования митохондрий [6]. Разработан новый отечественный препарат, содержащий янтарную и ацетилсалициловую кислоты — Таспир. Цель нашей работы заключалась в изучении влияния Таспира на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с ХСН.

Материалы и методы

Исследование проводилось в РКБ № 3 г. Казани (Республика Татарстан) на базе кафедры терапии Казанской государствен-

ной медицинской академии. Обследованы и пролечены 75 пациентов. При поступлении они были рандомизированы на две группы — основную и контрольную, сопоставимые по основным клинико-anamnestическим показателям (табл. 1).

Таблица 1.
Клинико-anamnestические показатели
обследованных больных с ХСН

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Всего
Общее количество	40	35	75
Мужчины	24	21	45
Женщины	15	15	30
Средний возраст, годы	64,2±1,2	63,5±1,5	63,7±1,3
Основной диагноз			
ИБС	13	10	23
ИБС+ГБ	27	25	52

Все больные получали стандартную терапию, которая включала бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Препараты базовой терапии были аналогичны, несколько отличались дозы препаратов.

Критериями исключения из исследования были пациенты с острым коронарным синдромом, тяжелой степенью ХСН, неконтролируемой артериальной гипертензией, повышенной чувствительности к АСК, нормальной фракцией выброса по ЭХОКС.

Пациентам основной группы назначали Таспир в дозе 125 мг в сутки, пациентам контрольной группы — Упсарин-Упса (Франция) в аналогичной дозе.

Всем пациентам до начала лечения проведено стандартное клиническое обследование: ЭКГ, эхокардиография, измерение артериального давления (АД), оценка эндотелиальной дисфункции.

Дисфункцию эндотелия оценивали по фактору Виллебранда — до и через 7 дней применения указанных препаратов в венозной крови (кровь забирали у больных, стабилизировали 130 мМ раствором цитрата натрия при pH 7,2, богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием при 800 g в течение 12 мин). В процессе нашего исследования оказалось, что активность фактора Виллебранда через 7 дней лечения не изменялась и оставалась на прежнем высоком уровне. Вследствие этого было решено определять активность фактора Виллебранда еще через 14 дней.

Фактор Виллебранда циркулирует в комплексе с VIII фактором свертываемости крови и обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной поверхностью сосудов. Поэтому он является специфичным маркером эндотелиальной дисфункции [7]. Активность фактора Виллебранда (в процентах, оцененная по максимальному углу наклона кривой агглютинации) определяли по методу Osten и Evans с помощью программы AGGRWB на лазерном анализаторе «Биола» (Россия). При необходимости (высокое содержание фактора Виллебранда) для анализа могла быть использована разведенная плазма (например, 1:2 или 1:5).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Philips HDI 1500 (датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных позициях). Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка, фракцию выброса, толщину задней стенки левого желудочка и толщину межжелудочковой перегородки в диастолу. Оценку трансмитрального кровотока проводили в импульсном доплеровском режиме из верхушечной четырехкамерной позиции. Определяли максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения, максимальную скорость потока в фазу позднего наполнения, их соотношение, время изоволюмического расслабления левого желудочка. Признаками нарушения диастолической функции считали увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка более 100 мс и/или уменьшения соотношения максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения к таковой в фазу позднего наполнения менее 1. Все исследования выполнялись одним и тем же специалистом. Кроме этого, состояние эндотелия определяли при помощи УЗИ, по известной методике [10]. Ультразвуковой тест основан на изучении реакции эндотелия на фармакологические и физиологические стимулы, которая прежде всего зависит от его способности вырабатывать NO. Для выявления эндотелий-зависимой дисфункции проводят пробу с реактивной гиперемией, а эндотелий-независимой — с помощью фармакологического агента, которым является нитроглицерин.

До начала исследования были отменены вазоактивные лекарственные препараты (за 48 часов) и диуретики (за сутки). Употребление кофе, алкоголя и курение запрещалось в течение 6 ч., предшествовавших исследованию. С помощью УЗ-аппарата с линейным датчиком с частотой 7 МГц оценивали изменения диаметра плечевой артерии и скорость кровотока. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-10 см выше локтевого сгиба. Ее диаметр измеряли линейным методом как разницу между глубиной передней и задней стенок артерии непосредственно около точки приложения датчика. Изображение синхронизировали с ЭКГ. Измерение АД проводили каждые 2 мин.

Для проведения пробы с реактивной гиперемией на верхнюю треть плеча накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до давления, превышающего систолическое на 30±5 мм рт. ст. (контролировали по исчезновению пульсовой волны). Кровоток блокировали в течение 4-5 мин., затем быстро удаляли воздух из манжеты.

При пробе с нитроглицерином измеряли диаметр сосуда до, а также через 5 и 10 мин. после сублингвального применения 0,01 г препарата.

Результаты и обсуждение

Активность фактора Виллебранда в плазме у больных ИБС была изначально повышена в нашем исследовании, так как он депонируется в клетках эндотелия и высвобождается в процессе их активации. Через 7 дней приема препарата активность фактора Виллебранда оставалась неизменно высокой, и лишь через 14 дней она начинает снижаться на 15% ($p>0,05$) в группе принимающих только ацетилсалициловую кислоту. В группе принимающих препарат «Таспир» активность фактора Виллебранда оставалась высокой через 7 дней приема препарата, однако через 14 дней она снижалась на 25% ($p<0,05$), что на 15% ($p<0,05$) больше, чем при применении АСК без янтарной кислоты.

Эхокардиографическое исследование свидетельствует об улучшении показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов основной группы по сравнению с таковыми в контрольной (табл. 2).

Таблица 2.
Динамика показателей данных эхокардиографии у больных с ХСН

Показатель	До лечения		После лечения	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
Фракция выброса, %	45,3±2,3	43,2±3,4	46,3±3,2*	48,5±3,2**
КДДЛЖ, мм	52,4±4,6	52,0±5,2	51,5±4,5*	48,0±4,7**
ТЗСЛЖ, мм	12,1±1,0	12,3±1,5	12,0±0,9*	11,8±1,2*
ТМЖП, мм	12,6±1,3	12,5±1,5	11,8±0,7*	11,4±1,0*
Е/А	0,87±0,23	0,90±0,25	0,90±0,25*	0,98±0,20*
ВИВР, мс	118±10	115±9	110±10*	105±8*

* $p>0,01$ — по сравнению с исходными значениями

Таблица 3.
Динамика показателей функции эндотелия у больных с ИБС и ХСН

Время исследования	Диаметр плечевой артерии, мм			
	до лечения		после лечения	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
Проба с реактивной гиперемией до компрессии (исходно)	3,8±0,7	3,9±0,6	3,9±0,5*	4,0±0,6*
	3,4±0,5	3,5±0,5	3,5±0,4*	4,0±0,7**
	4,6±0,8	4,7±0,7	4,0±0,7*	4,7±0,9*
Проба с нитроглицерином до приема (исходно)	3,8±0,7	3,9±0,6	3,9±0,5*	4,0±0,6*
	4,2±0,5	4,5±0,7	4,0±0,6*	5,0±0,9**
	5,0±0,7	5,6±0,8	5,0±1,0*	5,6±1,0*

* $p>0,01$ — по сравнению с исходными значениями

** $p<0,01$ — по сравнению с исходными значениями



КДДЛЖ — конечно-диастолическое давление в левом желудочке, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, Е/А — отношение максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения к максимальной скорости потока в фазу позднего наполнения, ВИВР — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

В группе больных, принимающих препарат «Упсарин-Упса», фракция выброса увеличилась на $3,2 \pm 1,23\%$ ($p > 0,01$). В группе больных, принимающих комбинированный препарат, фракция выброса увеличилась на $9,5 \pm 1,37\%$ ($p < 0,01$), соответственно, совместная терапия ацетилсалициловой и янтарной кислотой по сравнению с применением ацетилсалициловой кислоты без янтарной кислоты позволила улучшить сократительную функцию миокарда на $6,3 \pm 0,14\%$ ($p < 0,01$).

В основной группе пациентов выявлено улучшение функции эндотелия как в пробе с реактивной гиперемией, так и в пробе с нитроглицерином (эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация), причем эндотелий-независимая вазодилатация имела лучшую динамику (табл. 3).

Таким образом, применение препарата «Таспир» у больных ИБС с ХСН оказывает более выраженное эндотелиопротективное действие по сравнению с применением ацетилсалициловой кислоты без янтарной кислоты. Результаты исследования обосновывают целесообразность совместного применения ацетилсалициловой и янтарной кислот у больных с ИБС и ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назипова Д.А., Ибрагимов О.Б., Богоявленский В.Ф. и др. // Эффекты сукцинатов на дезагрегационную активность сосудистой стенки. Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах». Тезисы докладов. — М.: РНОК, 2000. — С. 214.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. // Consillium medicum, 2002. — № 3. — С. 112-114.
3. Коваленко А.Л., Беякова Н.В. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы // Фармация, 2000. — № 5-6. — С. 40-42.
4. Саакян И.Р., Саакян С.Г. // Янтарная кислота в стимуляции энергетики и функции миокарда и ее пищевое использование. Сборник научных статей. — Пушкино, 1996. — С. 173-186.
5. Богоявленский В.Ф., Ибрагимова З.Х. Применение янтарнокислого калия в терапевтической практике / Методические рекомендации для врачей-терапевтов и семейных врачей. — Казань: Альфа, 2001. — С. 12-19.
6. Актаева И.Н., Гулый В.Я., Лихтенштейн И.Е. и др. // Применение сукцината натрия у больных, перенесших инфаркт миокарда. — Врач. Дело, 1985. — № 6. — С. 6-8.
7. Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердева Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. — М.: Медицина, 1999. — С. 22-26.
8. Britten M., Schuchinger V. // Herz. 1998. — Vol. 23. — № 2. — P. 97-105.
9. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al // Am. J. Cardiol., 2001. — Vol. 88. — Suppl. L.P. 1-20.
10. Celermaier D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al // Lancet, 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.