

УДК 616.12–009.72–058.84–073

©В. М. Погорелов, Б. О. Шелест, О. В. Зайцева
Харківський національний медичний університет

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ – У 65 пацієнтів із хронічним легеневим серцем та ішемією міокарда, що отримували комплексну терапію, з яких 39 хворим додатково включали мільдоній (основна група), досліджували внутрішньосерцеву гемодинаміку, гази крові, цитокіни, а також динаміку оксиду азоту, ендотеліну-1 та тромбоцитарно-судинний гемостаз. Після проведеного лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії, підвищення відсотка фракції викиду, зменшення частоти серцевих скорочень. Поліпшення показників гемодинаміки супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини, агрегаційної здатності тромбоцитів та підвищенням рівня оксиду азоту. Отримана позитивна клініко-лабораторна динаміка була більше виражена в основній групі, ніж у групі порівняння.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ИШЕМИИ МИОКАРДА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ – У 65 пациентов с хроническим легочным сердцем и ишемией миокарда, что получали комплексную терапию, из которых 39 больных дополнительно включали мильдоний (основная группа), исследовали внутрисердечную гемодинамику, газы крови, цитокины, а также динамику оксида азота, эндотелина-1 и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. После проведенного лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии, повышение процента фракции выброса, уменьшение частоты сердечных сокращений. Улучшение показателей гемодинамики сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли, агрегационной способности тромбоцитов и повышением уровня оксида азота. Полученная положительная клинико-лабораторная динамика была более выражена в основной группе, чем в группе сравнения.

ENERGETIC METABOLISM OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS CORRECTION – The study involved 65 patients with chronic pulmonary heart together with myocardial ischemia treated by pentoxifylline (group of comparison) and pentoxifylline in combination with meldonium (main group – 39 patients). There were studied rates of intracardiac hemodynamics, gas composition of the blood, ventilation lung function, cytokine profile, and changes of endothelin-1 and platelet-vascular hemostasis. After the treatment, there was a decrease in pulmonary artery pressure, increase percent of ejection fraction, a decrease in the heart rate, and increase in the volume forced expiratory for the first second. Improvement of hemodynamic performance was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 β , tumor necrosis factor and platelets aggregation ability. There was a trend to increase of interleukin-4. Received positive clinical and laboratory dynamics was more in main group. These indicators were more pronounced in the main group than in the comparison one.

Ключові слова: ішемія міокарда, хронічне легеневе серце, мільдоній.

Ключевые слова: ишемия миокарда, хроническое лёгочное сердце, мильдоний.

Key words: myocardial ischemia, chronic pulmonary heart, meldonium.

ВСТУП Розповсюдження хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) неухильно призводить до розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) і його

ускладнень, таких, як ішемія міокарда [1–4]. А чергове загострення ХОЗЛ призводить до погіршення газообміну, що потенційно спричиняє гіперкапнію, зниження периферичного судинного опору. Зменшення ефективної циркуляції крові в малому колі кровообігу (МКК) стимулює продукцію вазоактивних речовин, у тому числі реніну, які підвищують секрецію вазопресину та середній тиск у легеневій артерії (СТЛА). Все це призводить до порушення мікроциркуляції та прогресування ішемії міокарда [3, 4]. Літературні дані й наш клінічний досвід свідчать, що включення у терапію хворих на ХЛС мільдонію супроводжувалося підвищенням рівня оксиду азоту (NO), який регулює вплив на судинну стінку та є медіатором NO-ергічної стрес-лімітуючої системи як коротко, так і довготривалої адаптації при адекватній стрес-реакції. В умовах зниження кровотоку в міокарді виникає порушення утворення енергії і зменшення її запасів. У зв'язку з цим, у мітохондріях кардіоміоцитів накопичується велика кількість недоокиснених жирних кислот (ЖК), які руйнують клітинні мембрани. Зниження транспорту і окиснення ЖК запускає альтернативний шлях утворення енергії – анаеробний гліколіз [5, 6]. Мільдоній є донатором ендогенного NO, знижує внутрішньоклітинний рівень кальцію та призводить до вазорелаксації. Крім цього, мільдоній підвищує рівень попередник карнітину- γ -бутиробетайну, який також підсилює синтез NO, що є основним сигнальним медіатором у механізмі вазодилатації ішемізованих судин та опосередковано знижує агрегацію тромбоцитів. Він пригнічує активність γ -бутиробетайнгідроксилази, знижує біосинтез карнітину та транспорт довголанцюгових ЖК, перешкоджає накопиченню у клітинах недоокиснених ЖК – похідних ацетилкарнітину А, попереджаючи їх негативну дію. Мільдоній відновлює процеси доставки кисню і його споживання в клітинах. Представлені результати дослідження MILSSII пацієнтів з ішемічною хворобою серця, рандомізовані у групі мільдонію і плацебо, показали підвищення фізичного навантаження на 10 % проти 2,4 % у групі плацебо [7–9]. Таким чином, цей лікарський засіб в умовах ішемії міокарда перемикає обмін у клітинах з аеробного на анаеробний гліколіз, підсилює біосинтез NO, який забезпечує та покращує реологію крові й мікроциркуляцію у пошкоджених судинних тканинах хворих ХЛС [4, 6–10]. Метою роботи стала оптимізація лікування ішемії міокарда із застосуванням мільдонію у комплексній терапії хворих на ХЛС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні Дорожньої клінічної лікарні станції “Харків” в 2013–2015 рр. під спостереженням перебували 65 хворих на ХЛС з ішемією міокарда. Середній вік хворих складав (65 \pm 5) років. Усі пацієнти одержували загальноприйнятні лікарські засоби. Хворим другої групи (39 чоловік) – додатково до цієї терапії включили мільдоній (Вазопро®) 1000 мг, який вводили

внутрішньовенно на 10,0 мл ізотонічного розчину з подальшим прийомом його по 600 мг упродовж 6–8 тижнів. Обидві групи хворих на ХЛС з ішемією міокарда порівнювали за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, СТЛА – за допомогою доплерЕхоКГ. Стан газового складу крові оцінювали за показниками $p\text{CO}_2$ і $p\text{O}_2$ в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1 і цГМФ визначали імуноферментним методом. NO синтазу (NOS) та кількість метаболітів NO обчислювали за модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальновою та співавт. [11]. Рівень інтерлейкінів прозапального ІЛ-1 β та протизапального ІЛ-4, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) визначали імуноферментним методом. Досліджували агрегаційні властивості тромбоцитів, при цьому оцінювали ступінь (%), час (хв) і швидкість агрегації (%/хв). Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів ліцензійних програм "Microsoft Office 2003", "Microsoft Excel" та "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На тлі проведеної загальної терапії із включенням мельдонію хворим другої групи спостереження зменшувались інтенсивність та частота виникнення кардіалгії,

задишка, слабкість та підйом інтервалу ST до рівня ізолінії та відновлення позитивності зубця T. З цим відмічалось збільшення порогу перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники кардіогемодинаміки у хворих на ХЛС з ішемією міокарда представлено на рисунку 1.

Крім цього, відмічалось зниження тиску в легневій артерії та збільшення відсотка фракції викиду. Все це свідчить, що мельдоній опосередковано діє на рецептори судин, викликає вазодилатацію та покращує газообмін, що представлено на рисунку 2.

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання пацієнтів із ХЛС та ішемією міокарда супроводжувалося підвищенням рівня цГМФ та зниженням рівня ендотеліну-1. Поряд з цим, відмічалось підвищенням ендогенного оксиду азоту, що представлено на рисунку 3.

До лікування у сироватці крові хворих на ХЛС з ішемією міокарда було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α та зниження рівня ІЛ-4, тоді як після лікування, особливо в другій групі, мало місце вірогідне зниження прозапальних ІЛ-1 β та підвищення ІЛ-4. Це свідчить, що загальна терапія і терапія з мельдонієм пригнічують прозапальну дію цитокінів у хворих на ХЛС з ішемією міокарда, що представлено на рисунку 4.

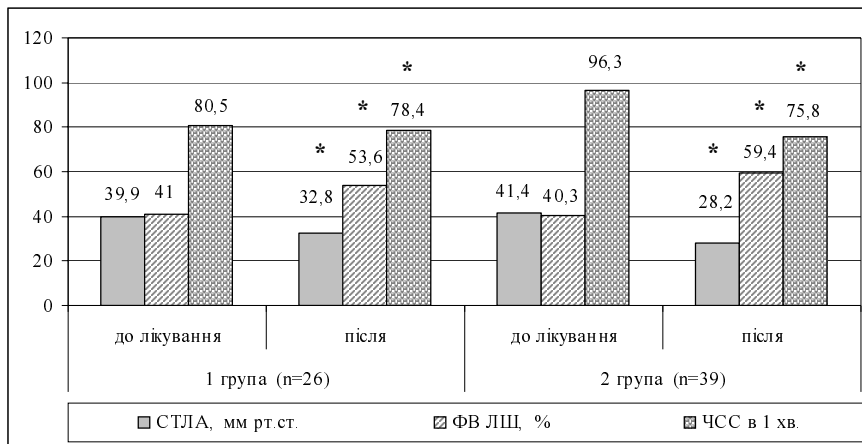


Рис. 1. Динаміка показників гемодинаміки у хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію. Примітка. Відмінності достовірні: * – $p < 0,05$ порівняно з даними до лікування (тут та на рис. 2–5).

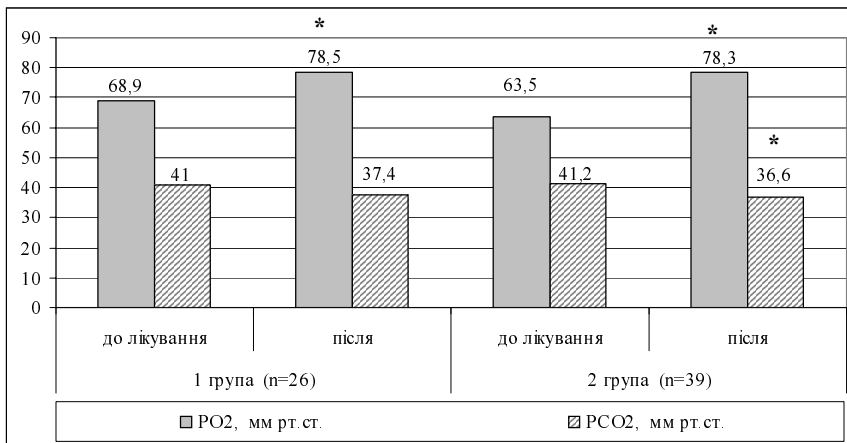


Рис. 2. Динаміка показників газового складу крові у хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

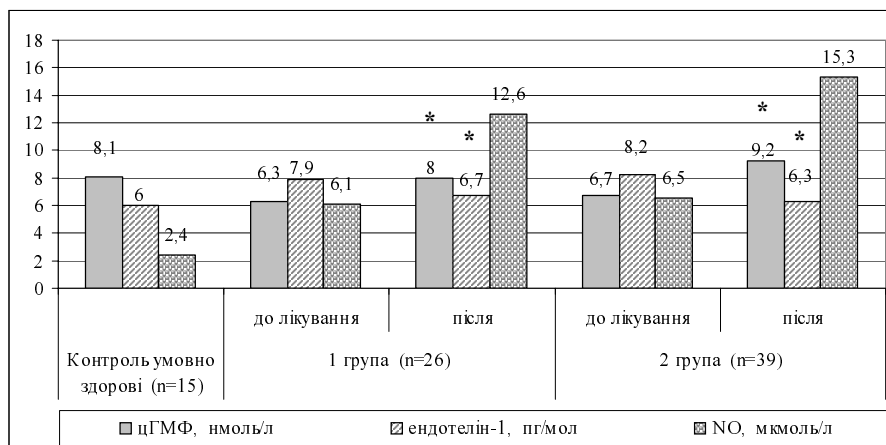


Рис. 3. Динаміка показників цГМФ і ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

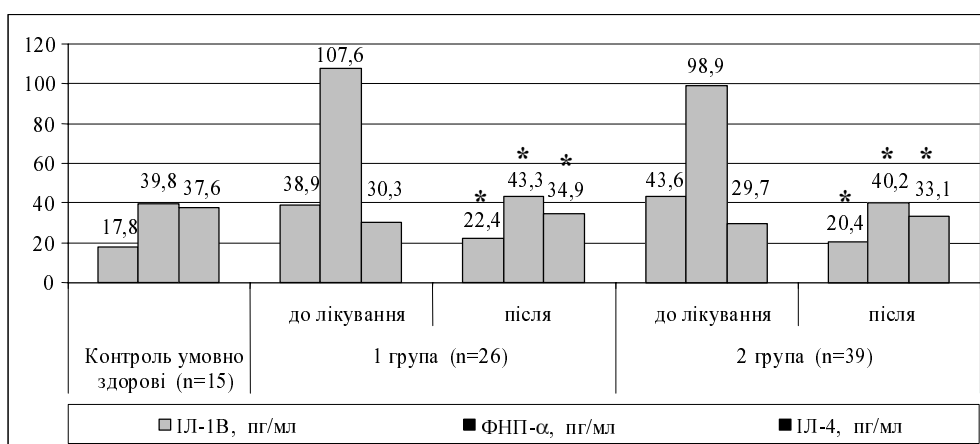


Рис. 4. Динаміка показників цитокінів у сироватці крові хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

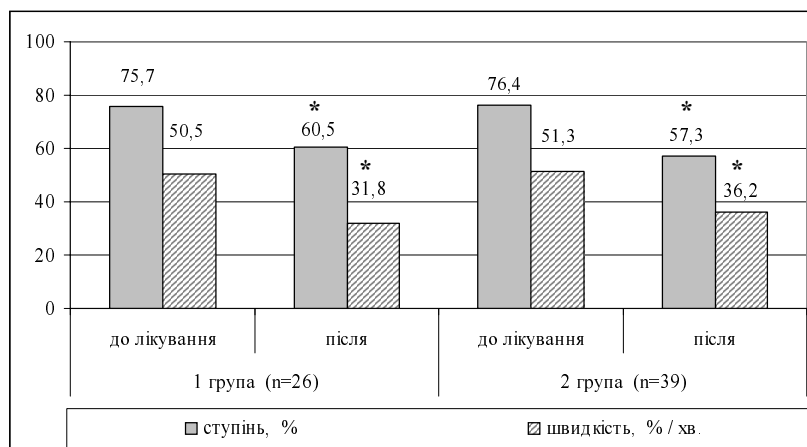


Рис. 5. Динаміка показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

Поряд з цим, позитивна клінічна динаміка в першій і другій групах спостереження супроводжувалась зниженням початково підвищеної функціональної активності тромбоцитів і поліпшенням кровообігу, що представлено на рисунку 5.

Таким чином, наведені на рисунках 1–5 цифрові дані, свідчать на користь того, що загальна терапія з мельдонієм свій вплив реалізує через механізми су-

динної релаксації і прозапальної дії та підсилення дезагрегантної активності у хворих на ХЛС з ішемією міокарда.

ВИСНОВКИ 1. Застосування мельдонію у терапії ішемії міокарда хворих на ХЛС супроводжувалося підвищенням відсотка фракції викиду й оксиду азоту та зниженням клінічних проявів ішемії міокарда, що пов'язано із зменшенням тиску в легеневій ар-

терії, поліпшенням кровообігу в судинах та тканинах серця.

2. Клініко-гуморальні та функціональні зміни позитивно характеризують застосування мельдонію у терапії ішемії міокарда хворих на ХЛС як засіб корекції тромбоцитарно-судинного гемостазу та енергетичного обміну.

Перспективи подальших досліджень Зазначені позитивні зміни дають можливість розширити спектр терапії ішемії міокарда хворих на ХЛС. Подальші дослідження будуть ґрунтуватись на підборі оптимальної дози мельдонію у хворих на ХЛС з порушенням ритму серця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. – Полтава : Дивосвіт, 2004. – 240 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
3. Корж А. Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А. Н. Корж // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3(15). – С. 50–56.

4. Латогуз И. К. “Немая” ишемия миокарда у больных лёгочной гипертензией и её терапия / И. К. Латогуз, В. Н. Погорелов // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 2. – С. 93–97.

5. Малышев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1999. – Т. 63. – С. 992–1006.

6. Калвиньш И. Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И. Я. Калвиньш. – Рига, 2002. – 39 с.

7. Приходько В. Ю. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата / В. Ю. Приходько, И. Р. Микропуло, Н. А. Масленникова // Сучасні препарати та технології МП. – 2011. – № 1(77). – С. 80–85.

8. Погорелов В. Н. Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В. Н. Погорелов, И. К. Латогуз : матеріали міжнародного симпозиуму “Актуальні питання сучасної медичної допомоги населенню”. – Чернівці. – 2003. – С. 123–127.

9. Дзерве В. Новые возможности метаболической терапии ИБС преимущества милдроната с позиций доказательной медицины / В. Дзерве // Здоров'я України. – 2012 – № 5(25) – С. 60–61.

10. Сусліна З. А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З. А. Сусліна, М. Ю. Максимова, Т. Н. Фёдорова // Врач. – 2007. – № 4. – С. 44–48.

11. Диагностика эндотелиальной функции – оценка вазоактивного пула оксида азота : методические рекомендации / О. Н. Ковалёва, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач. – Харьков, ХНМУ, 2007. – 16 с.

Отримано 05.03.15