

Влияние нитропрепаратов пролонгированного действия на внутрисердечную гемодинамику у больных, перенесших инфаркт миокарда

И.К. Следзевская, Н.П. Строганова, Л.Н. Бабий, Я.Ю. Щербак

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, кардиогемодинамика, регионарная функция миокарда, нитраты, влияние

Со времени первого применения нитроглицерина для купирования приступа стенокардии (К. Bering, B.W. Murrel, 1899) интерес к использованию нитропрепаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) не ослабевает до настоящего времени. Уточняли дозы и методы их введения, изучали механизмы антиангинального действия нитроглицерина. Так, в 1970 г. F. Murad связал вазодилатирующее влияние нитроглицерина на гладкую мускулатуру сосудистой стенки с высвобождением оксида азота, а в 1990 г. R.F. Furchgott, L.J. Ignarro и F. Murad была присуждена Нобелевская премия за выяснение механизма действия оксида азота на гладкую мускулатуру сосудистой стенки. Благоприятное влияние нитропрепаратов объясняли преимущественно дилатацией системных вен, которая, увеличивая венозный пул крови, уменьшает преднагрузку левого желудочка сердца (ЛЖ); дилатацией артериол, которая, уменьшая периферическое сопротивление сосудов, понижает постнагрузку; дилатацией эпикардальных артерий, которая способствует увеличению притока крови в сосудистое русло венечных артерий [1, 5, 8, 11].

В настоящее время актуальность проблемы использования нитропрепаратов при лечении ИБС, и в частности, при инфаркте миокарда (ИМ) определяется еще и тем, что разработаны препараты пролонгированного действия [6, 7, 10], показана их высокая эффективность при лечении ИБС и ИМ [1, 2, 5, 8, 10, 12], Представителем этого класса препаратов является изосорбид-5-мононитрат. В многочисленных клинических исследованиях выявлено умеренное изменение, зависящее от исходного состояния, артериального давления, частоты сокраще-

ний сердца, функциональных объемов сердца и фракции выброса (ФВ) [2, 5, 8, 11, 12]. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о влиянии изосорбида-5-мононитрата на регионарную систолическую функцию миокарда ЛЖ.

Цель работы – оценить влияние изосорбида-5-мононитрата на общую и регионарную кардиогемодинамику в остром фармакологическом тесте у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы

В исследование включены 48 больных, перенесших ИМ, в сроки 2–3 мес от начала заболевания, все мужчины в возрасте от 35 до 67 лет. Больные с переднеперегородочно-верхушечной локализацией поражения миокарда ЛЖ составили 1-ю группу (n=32), больные с задне-боковой локализацией ИМ – 2-ю группу (n=16).

Фармакологическую пробу с изосорбидом-5-мононитратом (моносан, Promed, Чехия) у больных, перенесших ИМ, проводили после однократного приема препарата в дозе 40 мг.

Функциональное состояние ЛЖ сердца оценивали по данным равновесной кардиосинхронизированной радиоизотопной вентрикулографии (РНВГ) путем анализа динамики накопления скинтиграфической информации циркулирующих в крови эритроцитов, меченных *in vivo* ^{99m}Tc-пертехнетатом (индикаторная доза 370–430 МБк), регистрируемой на гамма-камере LFOV-IV (Nuclear Chicago, США). РНВГ проводили в исходном состоянии и на высоте действия изосорбида-5-мононитрата через 1 ч 30 мин – 2 ч после приема препарата. Анализировали следующие показатели кардиогемодинамики: фракцию

Таблица 1

Влияние изосорбида-5-мононитрата при острой фармакологической пробе на некоторые показатели кардиогемодинамики у больных, перенесших инфаркт миокарда

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах				
	контрольной	1-й (n=32)		2-й (n=16)	
		до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
ОФВ, %	66,0±6,1	39,0±1,4	43,6±1,3	44,7±3,4	47,8±4,2
КДО, мл	121,0±5,3	167,7±4,1	153,7±3,6	145,8±6,1	142,0±5,5
КСО, мл	101,0±2,5	101,9±6,9	86,7±1,8*	80,7±2,8	74,2±2,3
УО, мл	79,8±6,4	65,8±2,2	67,0±2,8	65,1±2,1	67,8±1,9
СИ _{макс} , с ⁻¹	5,25±0,41	1,61±0,07	2,96±0,06*	2,04±0,10	3,06±0,07*
Т-СИ _{макс} , мс	125,0±11,2	188,0±8,1	145,4±7,3*	186,0±7,6	136,5±6,8*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до проведения пробы с изосорбидом-5-мононитратом ($P < 0,01$). ОФВ – объем форсированного выдоха.

выброса (ФВ), функциональные объемы ЛЖ – конечнодиастолический (КДО), конечносистолический (КСО) и ударный (УО), максимальную скорость изгнания (СИ_{макс}) и время ее достижения (Т-СИ_{макс}). Область ЛЖ автоматически разбивали радиально на 6 сегментов (два переднеперегородочных, два верхушечных, два заднебоковых) и в каждом из них определяли регионарную фракцию выброса (рФВ) и соответствующие ей регионарные максимальные скорости изгнания (рСИ_{макс}). Поскольку оценка регионарной систолической функции ЛЖ на основании величины рФВ затруднена из-за значительных колебаний данного показателя в физиологических условиях, для указанных сегментов ЛЖ проводили нормализацию абсолютных величин рФВ, полученных при исследовании, по должным для каждого сегмента, и при величине относительного показателя регионарной функции (ОПрФ) ниже 0,8 диагностировали гипокинетические сегменты, в пределах 0,85–1,0 – нормокинетические, при превышении 1,0 состояние локальной систолической функции оценивали как гиперкинез [3].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6,0.

Результаты и их обсуждение

Анализ показателей кардиогемодинамики позволил установить, что при проведении фармакологической пробы с изосорбидом-5-мононитратом в дозе 40 мг у больных, перенесших ИМ, наблюдали тенденцию к увеличению ФВ (в среднем на 11,8 %), к уменьшению КДО и КСО (соответственно на 8,3 и 14,2 %). Величины изме-

нений данных показателей находятся в пределах ошибки метода измерения. Увеличение СИ_{макс} и укорочение Т-СИ_{макс} у больных, перенесших ИМ, при проведении фармакологической пробы статистически достоверно по сравнению с исходным уровнем, однако нормализации этих параметров не наблюдали (табл. 1).

Анализ структуры сокращения ЛЖ у больных, перенесших ИМ, в исходном состоянии проведен с учетом характера и распространенности изменений регионарной систолической функции ЛЖ – в зоне поражения и в условно интактной зоне. Рассмотрели 288 сегментов (48 больных, 6 сегментов ЛЖ у каждого). В зоне поражения у больных обеих групп отмечены гипокинетические сегменты (в 72,5 %) и нормокинетические сегменты (в 27,5 %). Частота выявления гипокинетических сегментов превышает таковую нормокинетических сегментов в 2,5 раза и одинакова у больных с передней и задней локализацией поражения. Гиперкинетические сегменты в зоне поражения у больных обеих групп не выявлены. В условно интактной зоне у больных, перенесших ИМ, отмечены как гипокинетические, так и нормо- и гиперкинетические сегменты. При этом нормокинетические сегменты составляют 56,3 и 58,9 % у больных соответственно 1-й и 2-й групп, гиперкинетические – 25 и 26,5 %. Гипокинетические сегменты в условно интактной зоне отмечены в сегментах, смежных с зоной поражения, и выявляются несколько более часто у больных с передней локализацией ИМ (18,7 и 14,3 %). При проведении фармакологической пробы у больных обеих групп существенных изменений частоты выявления сегментов гипо-, нормо- и гиперкинеза не выявлено. В условно интактной зоне у ряда

Таблиця 2

Влияние изосорбида-5-мононитрата на показатели регионарной систолической функции ЛЖ у больных, перенесших ИМ

Группа	Показатель	Величина показателя (M±m)											
		в переднеперегородочных сегментах				в верхушечных сегментах				в заднебоковых сегментах			
		1-й		2-й		3-й		4-й		5-й		6-й	
		до пробы	после пробы	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
1-я	рФВ, %	Зона поражения						Интактная зона					
		29,0± ±5,5	39,7± ±3,1*	29,5± ±4,4	40,4± ±4,2*	39,5± ±6,5	49,6± ±3,4*	35,3± ±6,1	45,9± ±4,2*	50,8± ±2,4	52,4± ±6,2	49,5± ±6,5	53,2± ±6,4
	ОПрФ	0,52± ±0,02	0,72± ±0,03*	0,54± ±0,02	0,73± ±0,01*	0,65± ±0,03	0,79± ±0,02*	0,59± ±0,01	0,76± ±0,03*	0,92± ±0,02	0,95± ±0,01	0,9± ±0,03	0,95± ±0,05
	ΔрФВ, %		10,7± ±3,9		10,9± ±2,7		10,3± ±3,7		10,6± ±3,6		2,1± ±0,6		3,7± ±0,5
	ΔрФВ, %		26,7± ±2,7		39,1± ±2,4		49,6± ±3,3		33,6± ±3,4		4,1± ±0,8		7,7± ±0,6
	рСИ _{макс} , с ⁻¹	1,12± ±0,02	2,17± ±0,10	1,16± ±0,03	2,01± ±0,06	1,27± ±0,06	2,40± ±0,04*	1,79± ±0,06	2,63± ±0,10*	2,23± ±0,07	2,26± ±0,06	2,95± ±0,05	3,01± ±0,06
	ΔрСИ _{макс} , с ⁻¹		1,05± ±0,12		0,79± ±0,04		0,83± ±0,04		0,84± ±0,08				
ΔрСИ _{макс} , %		26,7± ±2,7		33,1± ±3,9		49,7± ±3,3		33,6± ±3,4		-		-	
2-я	рФВ, %	Условно интактная зона						Зона поражения					
		44,1± ±4,2	52,1± ±6,0	49,8± ±7,4	52,4± ±6,6	54,0± ±4,2	59,6± ±7,1	58,0± ±5,3	59,1± ±6,1	36,2± ±4,4	44,3± ±3,3	33,4± ±2,6	44,6± ±3,6*
	ОПрФ	0,80± ±0,02	0,90± ±0,03	0,84± ±0,03	0,95± ±0,05	0,90± ±0,03	0,96± ±0,04	0,96± ±0,01	0,98± ±0,06	0,66± ±0,06	0,84± ±0,01*	0,61± ±0,01	0,8± ±0,02*
	ΔрФВ, %		8,0± ±1,0		8,6± ±0,2		5,6± ±1,4		-		8,1± ±0,7		11,2± ±1,4
	ΔрФВ, %		20,9± ±1,9		17,6± ±2,8		1,10± ±0,07		-		21,1± ±4,1		35,7± ±4,4
	рСИ _{макс} , с ⁻¹	2,35± ±0,08	3,14± ±0,04	3,01± ±0,02	3,11± ±0,08	3,12± ±0,1	3,18± ±0,06	2,44± ±0,10	3,48± ±0,03*	2,26± ±0,06	2,45± ±0,02	2,18± ±0,04	2,75± ±0,03
	ΔрСИ _{макс} , с ⁻¹		0,79± ±0,17		-		-		0,99± ±0,16		0,27± ±0,01		1,04± ±0,07
ΔрСИ _{макс} , %		42,5± ±1,5		-		-		39,5± ±3,6		12,9± ±5,4		49,3± ±3,4	

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до проведения пробы с изосорбидом-5-мононитратом ($P < 0,05-0,01$).

больных отметили увеличение ОПрФ до нормального уровня или даже несколько превышающее верхнюю границу физиологических колебаний данного показателя, но это не отразилось существенно на частоте выявления гипокинетических сегментов: частота выявления в 1-й группе в исходном состоянии составила 18,7 %, на высоте влияния препарата – 15,6 %; во 2-й группе – соответственно 14,3 и 10,7 %; увеличение частоты выявления гиперкинетических сегментов отмечено с 25,0 до 29,4 % в 1-й группе, и с 26,8 до 31,4 % во 2-й группе больных.

Интерес представляет не столько распределение гипо-, нормо- и гиперкинетических сег-

ментов, сколько степень изменения показателей регионарной систолической функции ЛЖ (табл. 2).

В зоне поражения у больных, перенесших ИМ, наблюдают значительное уменьшение величин как рФВ и ОПрФ, так и рСИ_{макс}. Степень уменьшения указанных показателей несколько больше у больных 1-й группы по сравнению с таковой у больных 2-й группы, хотя подобное сравнение не вполне применимо, поскольку зоны поражения физиологически различны – тракт изгнания при переднеперегородочно-верхушечной локализации поражения и тракт притока при задне-боковой локализации ИМ.

Таблиця 3

Частотная характеристика сердечного цикла у больных, перенесших инфаркт миокарда, на высоте фармакологической пробы с изосорбидом-5-мононитратом

Группа	Величина показателя (M±m)				
	RR, мс	Тизгн, мс		Тдиаст, мс	
	абс.	абс.	% от RR	абс.	% от RR
До пробы (n=48)	933,0±28,3	346,8±14,2	37,1	586,2±20,8	62,9
После пробы					
RR не изменен (n=43)	938,0±20,6	351,0± 9,1	37,4	587,0±21,2	62,6
RR укорочен (n=5)	842,0±24,4	315,5±12,5	37,2	532,5± 19,5	62,8

При проведении фармакологической пробы с изосорбидом-5-мононитратом выявлено значительное статистически достоверное увеличение всех определяемых показателей регионарной систолической функции ЛЖ. Прирост рФВ в зоне поражения превышал 20 %, рСИ_{макс} – 30 %. Следует отметить, что хотя данный показатель был значительно увеличен по сравнению с исходным, однако он не достигал уровня физиологических величин (рФВ в норме превышает 50 %, рСИ_{макс} – более 5,0 с⁻¹). Величина ОПрФ в зоне поражения лишь в единичных случаях достигала уровня, позволяющего определить переход зоны гипокинеза в зону нормокинеза. Однако нормализация ОПрФ во всех случаях сочеталась с низким показателем рСИ_{макс} (см. табл. 2).

В условно интактной зоне существенных различий в изучаемых показателях под влиянием изосорбида-5-мононитрата не выявлено.

Совокупность приведенных данных об изменении параметров, характеризующих регионарную систолическую функцию ЛЖ при проведении фармакологической пробы, свидетельствует о благоприятном влиянии изосорбида-5-мононитрата на внутрисердечную гемодинамику у больных, перенесших ИМ. Возникает вопрос, не является ли это положительное инотропное влияние препарата частота-зависимым, так как известно, что нитраты обладают положительным хронотропным эффектом на сердце. Анализ изменений длительности интервала RR и соотношения длительности фазы изгнания (T_{изгн}) и фазы диастолы (T_{диаст}) у больных, перенесших ИМ, при проведении фармакологической пробы позволил установить, что по средним данным отсутствует положительный хронотропный эффект нитропрепарата и соотношение T_{изгн} и T_{диаст} при этом не изменялось. Индивидуальный анализ длительности интервала RR позволил выделить группу больных (n=5), у которых при про-

ведении фармакологической пробы отмечена тенденция к уменьшению длительности интервала RR, при этом соотношение T_{изгн} и T_{диаст} не изменялось (табл. 3). Отсутствие выраженного положительного хронотропного влияния нитропрепарата в исследуемой группе больных с ИМ, возможно, связано с наличием β-адреноблокаторов в проводимом им стандартном курсе лечения.

Клинический эффект нитропрепаратов при лечении ИБС не подлежит сомнению, подтвержден многолетним их использованием и многочисленными исследованиями. В литературе достаточно глубоко рассмотрены механизмы антиишемического действия нитратов – преимушественная дилатация системных вен, обеспечивающая увеличение венозного пула крови и тем самым уменьшающая преднагрузку ЛЖ; дилатация артериол, способствующая снижению периферического сосудистого сопротивления и тем самым снижению постнагрузки (рабочей нагрузки) на ЛЖ. Обсуждался также вопрос об увеличении коронарного кровотока под влиянием нитропрепаратов и о механизмах их действия – наличие SH-групп в молекуле нитроглицерина, увеличение выделения оксида азота под его влиянием. Опасались при этом возникновения феномена «коронарного обкрадывания» в сердце с патологически измененными венечными сосудами. Обсуждается также вопрос об увеличении коронарного кровотока в эпикардиальных венечных артериях под влиянием нитропрепаратов. Кроме влияния SH-групп, представленных в молекуле препарата, и увеличения выделения эндотелиального фактора расслабления, имеет значение и уменьшение экстравакулярного сопротивления кровотоку. Так, в опытах на собаках с регистрацией фазного кровотока в стволе левой венечной артерии под влиянием нитропрепарата показано уменьшение ретроградного кро-

вотока во время систолы сердца и значительное увеличение антеградного кровотока в диастолу [4]. Отмечено также уменьшение конечнодиастолического давления в ЛЖ, что определяет уменьшение напряжения стенки ЛЖ. Селективная вазодилатация крупных венечных сосудов способствует увеличению притока крови в коллатерали или может уменьшать возможный спазм венечных артерий в пораженных участках венечного русла. Увеличение притока крови к ишемизированному очагу миокарда способствует восстановлению функции «оглушенных» миоцитов, сохранивших свою сократительную способность.

Поддержание определенного уровня насосной функции ЛЖ сердца у больных, перенесших ИМ, обусловлено соотношением количества гипокинетических сегментов, определяющих степень функциональной недостаточности миокарда, выраженности снижения их систолической функции, и количества нормо- и гиперкинетических сегментов, являющихся основным фактором компенсации. Выявленные изменения структуры сокращения ЛЖ сердца у больных, перенесших ИМ, при проведении фармакологической пробы с изосорбидом-5-мононитратом в дозе 40 мг (тенденция к уменьшению гипокинетических сегментов в зоне поражения и, главное, увеличение, а в некоторых случаях и достижение близкого к нормальному уровню величины ОПрФ) свидетельствуют о благоприятном влиянии нитропрепарата на структуру формирования насосной функции ЛЖ сердца у больных, перенесших ИМ.

Литература

1. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. – М.: Медицина, 1989. – 253 с.
2. Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Щербак Я.Ю. Применение моносана у больных острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журн. – 1996. – № 1. – С. 15-17.
3. Следзевская И.К., Строганова Н.П., Ильях М.Г. Регионарная и общая сократительная функция миокарда после инфаркта миокарда // Медицинская радиология. – 1989. – № 8. – С. 40-45.
4. Строганова Н.П. Некоторые механизмы действия нитроглицерина в условиях экспериментальной коронарной недостаточности // Врачебное дело. – 1987. – № 3. – С. 29-32.
5. Abrams J. Use of mononitrates today // Mononitrates. II. – Berlin: Springer Verlag, 1987. – P. 122-134.
6. Beyerle A., Reiniger G., Rudolph W. Long-acting, marked antiischemic effect maintained unattenuated during long-term interval treatment with once-daily isosorbide-5-mononitrate in sustained release form // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 65. – P. 1434-1437.
7. Bohn R. Sustained Release Isosorbide Mononitrate (50 mg) optimization of once-daily dosage form for long-term treatment of angina pectoris // Amer. J. Cardiology. – 1988. – Vol. 61. – P. 12-14.
8. Fitzgerald L.J., Bennet E.D. The effects of oral isosorbide-5-mononitrate on mortality following acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 1990. – Vol. 11. – P. 120-126.
9. Jansen W. Comparison of the hemodynamic effects of various doses of IS-5-MN following single-dose and long-term administration in patients with coronary heart diseases // Mononitrates. – Berlin: Springer Verlag, 1985. – P. 348-392.
10. Jonsson U.E. Development of long-acting nitrate delivery systems // Eur. J. Clin. Pharmacology. – 1990. – Vol. 38 (Suppl. 1). – P. 15-19.
11. Razaković D.E. Intravenous IS-5-MN in the treatment of acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 65. – P. 50-56.
12. Rost R. Cardiovascular function and exercist tolerance with myocardial infarction and standartized physical training after isosorbide-5-mononitrate and nifedipine // Mononitrates II. – Berlin: Springer Verlag, 1987. – P. 109-116.
13. Shmidt-Thrun A., Thrun A., Mentzel V. Exercise response of patients with coronary artery disease during treatment with isosorbide-5mononitrate and slow release nifedipine // Mononitrates II. – Berlin: Springer Verlag, 1987. – P. 148-156.

Поступила 01.03.2011 г.

Effect of prolonged nitrates on intracardiac hemodynamics in patients after myocardial infarction

I.K. Sledzevskaia, N.P. Stroganova, L.N. Babyi, Ya.Yu. Shcherbak

The aim of the paper is to study the mononitrate effect on regional systolic function of left ventricle (LV) in patients with myocardial infarction (MI). A total of 48 pts with MI were investigated 3–4 months after beginning of the disease by method of radionuclide ventriculography. Hemodynamic parameters were evaluated in acute pharmacological test (isosorbide mononitrate, 40 mg). This drug usage led to increase of ejection fraction (by 12 %) and decrease of end-systolic volume (by 14 %). Study of regional LV systolic function showed significant increase of regional ejection fraction and peak ejection rate in area under lesion (by 35–50 %), but these did not achieve physiological levels of defined parameters. Obtained results show favourable effect of mononitrate on regional hemodynamics in pts with MI. Possible mechanisms of this effect are discussed.