

О-56 Л.И. ОЛЬБИНСКАЯ
П.Ф. ЛИТВИЦКИЙ

**КОРОНАРНАЯ
И МИОКАРДИАЛЬНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Л.И.ОЛЬБИНСКАЯ
П.Ф.ЛИТВИЦКИЙ



КОРОНАРНАЯ И МИОКАРДИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

(ПАТОФИЗИОЛОГИЯ,
ДИАГНОСТИКА
ФАРМАКОТЕРАПИЯ)



Москва «Медицина» 1986

616.12

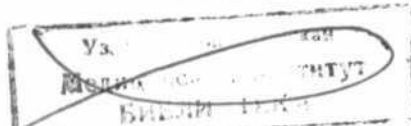
0-56

ББК 51.1

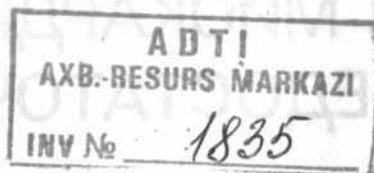
О 56

УДК 616.132.2-008.64+616.127-005.4]-092

0177569



Рецензенты: П. П. Голиков, д-р мед. наук проф., А. С. Сметнев,
д-р мед. наук проф., Ф. З. Меерсон, д-р мед. наук проф.,
лауреат Государственной премии СССР.



Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф.
О 56 Коронарная и миокардиальная недостаточность. — М.:
Медицина, 1986, 272 с., ил.

В пер.: 1 р. 50 к., 24 000 экз.

В монографии аргументируется представление о коронарной недостаточности как о совокупности ишемического и реперфузионного кардиальных синдромов; приведены основные методы выявления коронарного и миокардиального резервов; сформулированы принципы патогенетической терапии. Освещены перспективные направления новых путей введения лекарственных средств, в частности через кожу с помощью мазевых лекарственных форм и путем электрофореза; выделены показания и противопоказания к назначению вышеуказанных лекарственных средств, а также эффективные их комбинации.

Книга рассчитана на кардиологов, патофизиологов, клинических фармакологов, врачей функциональной диагностики, кардиохирургов.

411200000-191
039(01)-86 138-86

ББК 51.1

© Издательство «Медицина», Москва, 1986

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди наиболее актуальных задач практического здравоохранения на современном этапе вопросы своевременной диагностики и адекватного лечения коронарной и сердечной недостаточности остаются первоочередными. Это объясняется не только значительной заболеваемостью и смертностью в связи с этими патологическими состояниями, но и сложностями раннего их выявления, необходимого для проведения превентивного лечения.

Успехи научно-технического прогресса позволили создать экспериментальные модели коронарной и миокардиальной недостаточности, изучить изменения в сосудах и мышце сердца на клеточном и молекулярном уровнях. Перед медицинской наукой и практикой стоит задача объединять усилия теоретиков и клиницистов, создать методы лечения больных, соответствующие уровню наших знаний. Такая постановка вопроса совершенно закономерна, поскольку настало время осмыслить с клинической точки зрения накопленный опыт экспериментального изучения коронарной и сердечной недостаточности, их взаимосвязи и взаимовлияния.

Однако для решения этих вопросов необходимы глубокие знания нормального функционирования коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда, перехода состояния компенсации в субкомпенсацию и декомпенсацию. Опираясь на эти знания, можно более рационально строить профилактические и лечебные программы у постели больного. Думается, что такая задача может быть решена только при взаимодействии экспериментаторов-теоретиков и клиницистов-кардиологов, посвятивших себя изучению коронарной и миокардиальной функции в норме и патологии. Данная работа является плодом такого сотрудничества, в основу которого легли сопоставления клинических наблюдений и их экспериментальных воспроизведений.

В монографии, обобщающей многолетний опыт работы специалистов в области коронарной и сердечной недостаточности—доктора медицинских наук, профессора Л. И. Ольбинской и кандидата медицинских наук П. Ф. Литвицкого, на клиническом и экспериментальном уровнях освещаются не только основные механизмы повреждения сердца при коронарной и сердечной недостаточности, но и принципы их диагностики и фармакотерапии, а также реальные рекомендации по применению лекарственных средств или их комбинаций в конкретных ситуациях.

Можно не сомневаться, что эта книга будет полезна кардиологам-клиницистам и патофизиологам.

Академик АМН СССР Ф. И. Комаров

ВВЕДЕНИЕ

В связи с научными достижениями в области физиологии и патологии коронарного кровообращения, контрактильной функции миокарда, углублением представлений о патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), уточнением механизмов компенсации и декомпенсации коронарного и миокардиального резервов, а также успехами фармакологии, приведшими к созданию большого числа новых и эффективных средств для лечения недостаточного коронарного кровообращения и сократимости миокарда, методы терапии ИБС за последние годы стали более разнообразными и совершенными, что позволяет проводить дифференцированное лечение в зависимости от особенностей клинических проявлений заболевания.

Широкое внедрение в комплекс обследования больного современных диагностических методов, позволяющих осуществлять точную оценку состояния коронарного кровообращения, насосной и инотропной функций миокарда, системной и легочной гемодинамики не только в покое, но и при дозированных нагрузочных тестах с помощью велоэргометров, тредмилов, а также в условиях фармакологических проб с получением информации об эффективности того или иного препарата при использовании неинвазивных методов функционально-инструментального обследования (эхокардиография, контрастные способы исследования коронарных сосудов и полостей сердца) привело к возможности более адекватной лекарственной терапии путем анализа точных данных, полученных в процессе воздействия препаратов.

Эти обстоятельства создали основу для разработки принципов индивидуализированной патогенетической терапии больных ИБС с учетом текущих данных о развитии заболевания. Одним из главных принципов патогенетического лечения являются фармакологическая коррекция механизмов регуляции деятельности органов и физиологических систем. Патофизиологическим обоснованием этого принципа является тот факт, что в процессе эволюции выработался стереотипный характер реагирования регулирующих систем организма на часто повторяющиеся раздражители, вследствие чего обеспечивается быстрая стабилизация физиологических параметров организма под действием возмущающих агентов в норме, а также характерная динамика патологических процессов при патогенных воздействиях.

Как правило, реакция физиологических систем на возмущающий фактор имеет адаптивную направленность. Однако выраженность или/и продолжительность их могут быть неадекватными воздействию, что лежит в основе нарушения равновесия систем и требует лекарственной коррекции. В наибольшей мере это имеет отношение к процессам, в ходе которых патогенное влияние повторяется. К ним относится, в частности, стенокардия как один из главных клинических симптомов ИБС.

Интенсивные исследования патогенеза коронарной и миокардиальной недостаточности на клеточном и молекулярном уровнях, проведенные в последние годы, послужили базой для выделения в качестве основных принципов патогенетической терапии этих состояний, таких, как защита мембран и ферментов клеток миокарда (в частности, с помощью антиоксидантов), коррекция процессов энергетического обеспечения кардиоцитов, а также механизмов трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения ионов и жидкости.

Патофизиологические исследования показали, что острая обратимая ишемия миокарда (стенокардия стабильного и нестабильного течения у человека) характеризуется существенным нарушением ритма и сократительной функции сердца как при ишемии, так и на начальном этапе периода возобновления перфузии миокарда (выход из стенокардического приступа). Отсюда следует, что коронарная недостаточность нередко является совокупностью двух синдромов — ишемического и реперфузионного, а не только одного ишемического, как считалось ранее. Учитывая это положение, постишемическую реперфузию следует рассматривать не только как восстановительный период после ишемии миокарда, но и как фактор его дополнительного, реперфузионного повреждения. Поэтому становится ясной необходимость разработки методов диагностики, терапии и профилактики реперфузионных повреждений сердца.

Принимая во внимание малое число комплексных исследований экспериментаторов и клиницистов, посвященных вопросам этиологии и патогенеза, клиники и диагностики, терапии и профилактики коронарной и миокардиальной недостаточности с изучением сопоставимых экспериментальных моделей и клинических форм этих патологических состояний, в данной монографии мы поставили задачу осветить указанные выше вопросы на основе обобщения результатов многолетней совместной работы клинициста и экспериментатора.

Авторы надеются, что материалы, представленные в книге, будут полезны как патофизиологам, работающим в области кардиологии, так и кардиологам-клиницистам, а также исследователям и врачам других профилей.

Глава I

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коронарная недостаточность (КН) является одной из наиболее распространенных форм патологии сердечной деятельности. Она характеризуется несоответствием притока кислорода и субстратов метаболизма по коронарным артериям к миокарду и потребностью в них.

Впервые одну из наиболее частых форм КН — стенокардию (*angina pectoris*) описал английский терапевт W. Heberden (1772). Более чем столетие она считалась единственным проявлением КН. В 1878 г. хирург А. Нанкетг выделил особую ее форму — инфаркт миокарда. Он полагал, что инфаркт является результатом обтурации коронарной артерии. Однако впервые доказанный на вскрытии случай инфаркта миокарда у человека был зафиксирован лишь в 1899 г. киевским профессором В. П. Образцовым и описан в литературе вместе с другими морфологически подтвержденными случаями инфаркта [Образцов В. П., Стражеско Н. Д., 1910].

В эксперименте коронарная недостаточность одним из первых была воспроизведена R. Chirac в 1698 г. Он показал, что перевязка коронарной артерии у собак обуславливает остановку сердца и гибель животных. Детальное экспериментальное исследование механизмов развития КН было предпринято А. Б. Фохтом. В 1900 г. он опубликовал работу «О функциональных и морфологических нарушениях сердца при закрытии венечных артерий». I. Herrick (1912) доказал в эксперименте, что постоянная окклюзия артерии сердца приводит к развитию инфаркта.

Коронарная недостаточность не является «достоянием» последних столетий. Имеются данные, свидетельствующие о ее развитии у людей античного времени. Так, проведенное американским патологоанатомом M. Long вскрытие мумифицированного тела 50-летней женщины, жившей более 3000 лет назад, выявило существенные изменения (в том числе и сужение) коронарных артерий сердца, а также наличие в миокарде мелких участков фиброзной ткани. Многие факты внезапной смерти, сочетавшиеся с интенсивными сердечными болями, описаны в I веке н. э. Плинием в книге «История природы».

В наши дни различные формы КН стали одними из наиболее распространенных болезней у человека, а также частыми

причинами снижения трудоспособности, инвалидизации и смерти [Чазов Е. И., 1973, 1982; Гасилин В. С. и др., 1982].

Причины коронарной недостаточности условно можно разделить на две группы: коронарогенные и некоронарогенные.

Коронарогенные факторы обуславливают значительное уменьшение или полное закрытие просвета венечных артерий. Редукция коронарного кровотока ведет к снижению доставки кислорода и субстратов метаболизма к миокарду. Так, уже через 20 с ишемии миокарда (ИшМ) PO_2 составляет половину от фоновой величины, а к 10-й минуте — около 1% [Литвицкий П. Ф., 1982].

Наиболее частыми и значимыми причинами, обуславливающими снижение коронарного кровотока, являются атеросклеротическое поражение артерий миокарда, внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови и образование тромба, а также спазм венечных артерий сердца.

Атеросклероз коронарных сосудов обнаруживается на вскрытии практически у всех умерших от инфаркта миокарда. У 92% больных стенокардией при ангиографии коронарных артерий выявляется более чем 50% сужение просвета как минимум одной из главных артерий сердца. В покое такое сужение сосуда не сопровождается признаками КН. Однако при увеличении работы сердца пораженные атеросклерозом ригидные артерии не способны к адекватному расширению. Кроме того, на атеросклеротических бляшках, как правило, образуются тромбы, что в еще большей степени сужает просвет сосуда, снижает приток кислорода, а также субстратов метаболизма по коронарным артериям.

Атеросклеротическое поражение сосудов опасно разрывом бляшки и кровоизлиянием в стенку сосуда. Это ведет к ее набуханию и обструкции артерии. Разрыв атеросклеротической бляшки нередко сопровождается эмболией коронарных сосудов атероматозными массами [Scanlon P., 1981].

Атеросклеротический процесс в коронарных артериях при ИБС имеет своеобразный характер [Sinapius D. et al., 1970; James J., 1972]. Основной его особенностью, по мнению А. М. Вихерта и соавт. (1973), I. McCarthy и F. Palmer (1974), являются большая площадь атероматозных изменений и значительная частота тромбозов и стенозирования, что сочетается обычно с наличием кальция в стенке венечных сосудов. Это находит отражение и при коронарографическом обследовании больных ИБС. Так, у 91% пациентов с типичной клиникой стенокардии, по данным M. Hiltgen и соавт. (1972), на коронарограммах выявляют субтотальные (свыше 80% сужения просвета) стенозы или тотальные закупорки одного (40%), двух (28%) или трех (23%) стволов.

Наиболее часто окклюзионное поражение отмечается в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии и в правой коронарной артерии, о чем свидетельствуют исследования

Н. С. Бусленко и соавт. (1975) и А. Baroldi (1973). Несколько реже, по мнению этих авторов, поражается огибающая ветвь коронарной артерии. Этому, однако, противоречат результаты исследований Z. Vlodaver и J. Adwards (1971), которые чаще обнаруживали поражение правой коронарной артерии. Очень редко поражается общий ствол левой коронарной артерии. Н. С. Бусленко и соавт. (1975) наблюдали 4 из подобных 223 больных, у которых сужение пораженного ствола не превышало 75%.

Говоря о роли атеросклероза в развитии КН, следует привести данные о наличии признаков его формирования уже в молодом возрасте. На основании 508 вскрытий людей, погибших в результате несчастных случаев, обнаружены локальные утолщения интимы коронарных артерий у 68% детей 6—10-летнего возраста. В возрасте 11—15 лет выявлены отложения коллагена и мелкие жировые пятна в стенке передней нисходящей венечной артерии, а в 4% случаев — мелкие атеросклеротические бляшки. В возрасте 16—20 лет у 10% людей на вскрытии обнаружены отложения коллагена, у 33% — жировые пятна, у 12% — фиброзные и мукоидные бляшки, а у 86% лиц наблюдалось существенное утолщение интимы. Видимым глазом сформированные атеросклеротические бляшки выявлены у 28% людей в возрасте 21—25 лет, у 58% в возрасте 31—35 лет и у 66% лиц в возрасте 36—40 лет [Velican C., Velican D., 1980].

В последние годы все чаще появляются сообщения, свидетельствующие об «омоложении» ишемической болезни сердца (ИБС). Ряд авторов [Аронов Д. М., 1974; Мазаев В. А., Аронов Д. М., 1974; Jones S., 1970; Roskamm H., 1974] отмечают, что при ИБС наиболее интенсивный рост заболеваемости наблюдается среди лиц молодого возраста. Так, Н. С. Бусленко и соавт. (1975) обнаружили значительные атеросклеротические изменения в венечных артериях у 39 лиц в возрасте до 40 лет. При этом у 21 из 39 больных были поражены 2—4 артерии. Следовательно, можно считать, что в возрасте до 40 лет атеросклероз нередко является причиной развития ИБС.

По данным Института кардиологии им. А. Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР, располагающего сведениями более чем о 200 лицах молодого возраста с ИБС, у которых диагноз подтверждался коронарографическими исследованиями, показано, что в происхождении болезни ведущее значение имел атеросклероз венечных артерий [Мазаев В. А. и Аронов Д. М., 1974; Шхвацабая И. К. и др., 1975].

По нашим данным у $\frac{2}{3}$ больных ИБС молодого возраста, которым производилась селективная коронарография, выявлено атеросклеротическое поражение одной или двух коронарных артерий.

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что в развитии КН существенное значение имеют агрега-

ция и адгезия форменных элементов крови, прежде всего тромбоцитов и эритроцитов, а также тромбирование коронарных артерий сердца. Этому в значительной мере способствует атеросклеротическое повреждение стенок венечных артерий, снижение скорости кровотока и турбулентный характер движения крови в них, повышение содержания или активности факторов свертывающей и снижение таковых в противосвертывающей системе крови. Действие указанных факторов повышает агрегационно-адгезионную активность тромбоцитов и эритроцитов и стимулирует высвобождение из них биологически активных веществ, потенцирующих клеточную агрегацию и свертывание белков крови. К числу ведущих непосредственных индукторов этих процессов относятся АДФ, тромбин, коллаген, катехоламины [Schafer A., Handin R., 1979].

Содержание АДФ, постоянно образующегося в результате гидролиза АТФ в клетках, значительно увеличивается при самых различных их повреждениях. Выход АДФ из клеток в кровь инициирует реакцию активации и высвобождения биологически активных веществ из тромбоцитов и эритроцитов. Предполагается, что адениновый компонент АДФ взаимодействует с NH- и СО-группами белковых молекул клеточной мембраны тромбоцитов путем образования водородных связей. Эта реакция протекает при участии ионов кальция. Образующиеся в результате ее комплексы тромбоцитов с АДФ и обуславливают агрегацию форменных элементов крови [Borg G., 1972].

Повышение образования тромбина может быть следствием атеросклеротического повреждения стенок сосудов, в том числе и коронарных, в результате чего в кровь выделяются клеточные факторы гемокоагуляции. Этот процесс потенцируется в связи с замедлением кровотока и вихревыми движениями крови в месте расположения атеросклеротических бляшек. Невысокая концентрация тромбина вызывает обратимую агрегацию тромбоцитов. Увеличение его содержания сопровождается реакцией высвобождения биологически активных веществ тромбоцитами и их необратимой агрегацией.

Повреждение и сращивание эндотелия коронарных сосудов сердца или их атеросклеротическое поражение ведут к контакту форменных элементов крови с коллагеном. Коллаген, так же как и тромбин, является мощным индуктором реакции высвобождения биологически активных веществ, агрегации и адгезии тромбоцитов [Schafer A., Handin R., 1979].

I. Metha и P. Metha (1981) установили, что у людей задерживается прохождение тромбоцитов через коронарные артерии, пораженные атеросклерозом. Это проявлялось нарастанием содержания тромбоцитов в крови аорты и венозного синуса.

В эксперименте на собаках показана значительная адгезия и агрегация тромбоцитов в местах повреждения эндотелия и обнаружения коллагена стенок коронарных артерий при ишемии миокарда [Vik Mo H., 1977].

В последние годы получены факты, свидетельствующие о том, что агрегация и адгезия тромбоцитов в зоне повреждения эндотелия сосудов потенцируют их альтерацию [Metha I, et al., 1982]. Это обусловлено выделением тромбоцитами гистамина, серотонина, β -тромбоглобулина, тромбоксина A_2 и других факторов, прямо или опосредованно повреждающих сосудистую стенку.

Увеличение содержания катехоламинов в крови — закономерное явление стресса любого генеза. Вместе с тем в эксперименте доказано образование агрегатов форменных элементов крови в артериолах миокарда у собак после введения катехоламинов и у крыс, подвергнутых стрессу [Haft I., Fani K., 1973]. Получены также и прямые доказательства стимуляции агрегации тромбоцитов катехоламинами [Cameron H., Ardlie N., 1982].

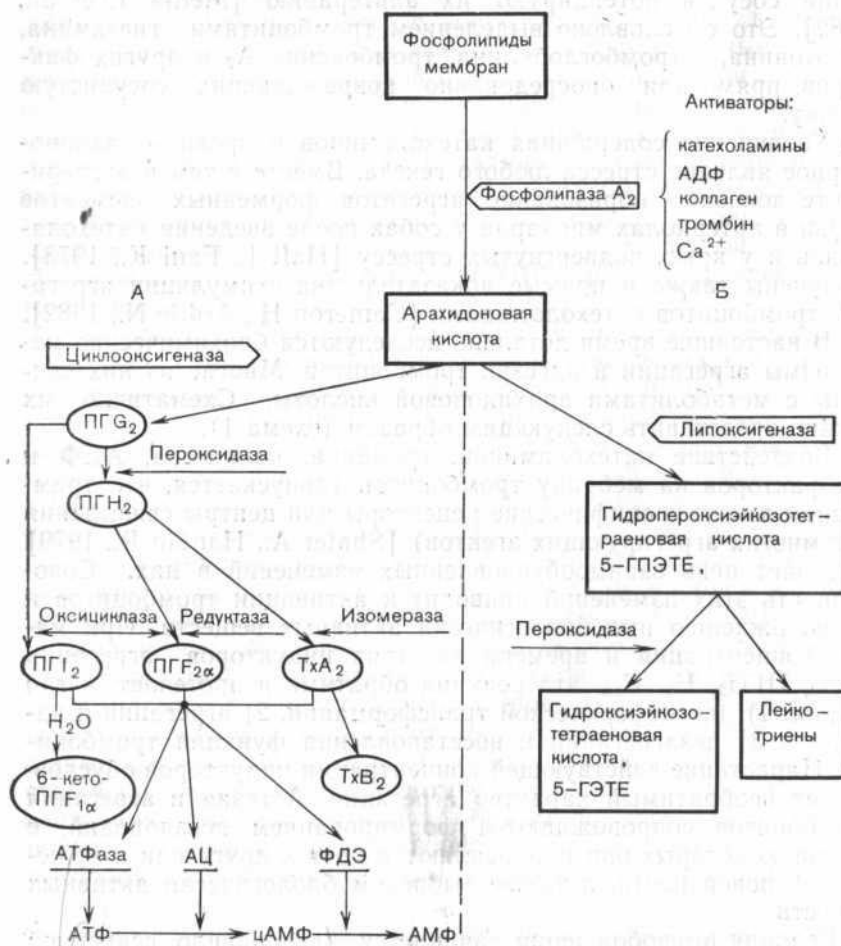
В настоящее время детально исследуются биохимические механизмы агрегации и адгезии тромбоцитов. Многие из них связаны с метаболитами арахидоновой кислоты. Схематично их можно представить следующим образом (схема 1).

Воздействие катехоламинов, тромбина, коллагена, АДФ и др. факторов на мембрану тромбоцитов (допускается, что тромбоциты имеют специфические рецепторы или центры связывания для многих агрегирующих агентов) [Shafer A., Handin R., 1979] вызывает цепь взаимообусловленных изменений в них. Совокупность этих изменений приводит к активации тромбоцитов и высвобождению ими биологически активных веществ. При малой концентрации и времени действия индукторов агрегации TXA_2 , PGG_2 , H_2 , $F_{2\alpha}$ эта реакция обратима и протекает в три стадии: 1) диско-сферической трансформации, 2) агрегации и адгезии и 3) дезагрегации и восстановления функции тромбоцитов. Нарастание действующей концентрации индукторов обуславливает необратимый характер агрегации. Адгезия и агрегация тромбоцитов сопровождаются формированием псевдоподий, с помощью которых они прикрепляются друг к другу или к чужеродной поверхности, а также выбросом биологически активных веществ.

Реакция высвобождения начинается, как правило, секрецией содержимого плотных телец: 5-окситриптамина, АДФ, Ca^{2+} , пероксидазы, а затем α -гранул (очевидно, являющихся лизосомами): фибриногена, β -тромбоглобулина, хемотаксического фактора, антигепаринового, фактора 4, коллагеназы, фактора роста (стимулирующего синтез ДНК,) липидов, ряда коагулирующих белков и др. [Shafer A., Handin R., 1979].

В последнее десятилетие доказана значимая роль простагландинов (ПГ) и циклических нуклеотидов в реакции активации тромбоцитов и высвобождения ими биологически активных веществ. Воздействие на мембрану тромбоцитов индукторов агрегации сопровождается активацией фосфолипазы A_2 , которая обуславливает отщепление от мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты. Этот процесс протекает при участии ионов

Схема 1. Пути и некоторые эффекты продуктов метаболизма арахидоновой кислоты



Ca^{2+} . Далее арахидоновая кислота претерпевает превращения по двум направлениям.

Начальный этап одного из них (см. схему 1) катализируется циклооксигеназой (он получил название циклооксигеназного пути), другой — липоксигеназой (липоксигеназный путь). Под влиянием циклооксигеназы арахидоновая кислота окисляется двумя молекулами кислорода в нестабильные, но весьма активные циклические эндоперекиси PGG_2 и H_2 [Hamberg M., Samuelsson B., 1973]. Образовавшиеся эндоперекиси, так же как и арахидоновая кислота, стимулируют агрегацию тромбоцитов и реакцию высвобождения из них биологически активных веществ [Samuelsson B. et al., 1976].

Из эндогенных метаболитов арахидоновой кислоты наибольшей агрегирующей активностью обладает тромбоксан $A_2(TXA_2)$. Более того, он является необходимым звеном в механизме агрегации. Эффект действия TXA_2 в низких и высоких дозах различен. Низкие его концентрации вызывают только активацию и обратимую агрегацию тромбоцитов без реакции высвобождения биологически активных веществ, а высокие — необратимую агрегацию с реакцией высвобождения.

PGG_2, H_2 и TXA_2 , помимо агрегирующего влияния, вызывают вазоконстрикцию артериол. Это их свойство в свою очередь потенцирует агрегацию и адгезию форменных элементов в связи с замедлением кровотока и турбулентным движением крови. Длительный вазоспазм может приводить к повреждению или сшиванию эндотелия и контакту клеток крови с коллагеном базальной мембраны. Спазм пораженных атеросклерозом коронарных артерий может также сопровождаться разрушением атеросклеротической бляшки и обнажением коллагена. Активирующим действием обладают и другие метаболиты арахидоновой кислоты, в частности PGF_2 . Они в свою очередь потенцируют агрегацию, инициируемую катехоламинами, АДФ, коллагеном, а также реакцию высвобождения биологически активных веществ. Однако действие выражено в значительно меньшей мере, чем действие эндопероксидов и TXA_2 .

Агрегирующий эффект эндопероксидов G_2, H_2 , а также TXA_2 опосредуется через цАМФ [Samuelsson B. et al., 1976]. В мембране тромбоцитов функционирует цАМФ-зависимый кальциевый «насос». Он поддерживает в тромбоците низкую концентрацию Ca^{2+} за счет его выведения из клетки. Эндопероксиды G_2 и H_2 , а также TXA_2 понижают концентрацию цАМФ главным образом путем подавления аденилатциклазы и, возможно, АТФазы и фосфодиэстеразы, что сопровождается увеличением интрацеллюлярного Ca^{2+} .

Последний активирует сократительные белки тромбоцитов, инициирует реакцию высвобождения ими биологически активных веществ и агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, активация тромбоцитов индукторами агрегации (катехоламинами, коллагеном, АДФ и др.) вызывает цепную реакцию, основными этапами которой являются: дискофериическая трансформация пластинок, агрегация и их адгезия, синтез в них эндопероксидов G_2, H_2, TXA_2 и простагландинов ($E_2, F_{2\alpha}$), реакция высвобождения биологически активных веществ из плотных и α -гранул.

Агрегация тромбоцитов и других форменных элементов крови в просвете коронарных артерий сама по себе может привести к обратимой или необратимой их обструкции и развитию коронарной недостаточности. Кроме того, агрегация форменных элементов крови и высвобождение ими биологически активных веществ, обладающих прокоагулянтным действием, активирует свороточные факторы гемокоагуляции и может обусловить об-

разование тромбов, суживающих либо закрывающих просвет артерии, обуславливая КН.

Продукты липооксигеназного пути (он в основном представлен в лейкоцитах) метаболизма арахидоновой кислоты (см. схему 1) не оказывают существенного прямого агрегирующего действия на тромбоциты. Однако косвенно они могут способствовать этому процессу в связи с их вазоспастическим эффектом. Описанный «каскад» реакций не представляет собой пути с «односторонним движением». В клетках эндотелия сосудов вырабатывается фактор (а возможно, даже несколько), который эффективно противодействует реализации этого «каскада» и/или эффектам веществ, образующихся в нем. Этот фактор также является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. Он получил название простаглицлина или PGI_2 .

Простаглицлин тормозит или предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также обуславливает вазодилатацию (схема 2).

Схема 2. Взаимодействие продуктов метаболизма арахидоновой кислоты тромбоцитов в эндотелиальных клетках



Простаглицлин выделен в 1976 г. S. Moncada и соавт. из микросомальной фракции аортальной сосудистой стенки. Оказалось, что эта фракция не содержит тромбоксансинтетазы, но имеет другой фермент — простаглицлинсинтетазу, трансформирующую эндоперекиси G_2 и H_2 в PGI_2 . Наибольшее содержание простаглицлинсинтетазы обнаружено в интима артерий и вен. Оно уменьшается в направлении к адвентиции [Moncada S. et al., 1976, 1979]. При этом в интима, составляющей около 5% сосудистой стенки, синтезируется почти 40% эндогенного PGI_2 .

В свете этого открытия стал понятен факт подавления агре-

гации тромбоцитов под влиянием АДФ, адреналина и коллагена после инкубации пластинок с клетками эндотелия.

Повреждение сосудистой стенки атеросклеротическим процессом сопровождается значительным снижением синтеза в ней простагличина и преобладанием эффектов тромбоцитарных PGG_2 , H_2 и TXA_2 .

В настоящее время еще не решен окончательно вопрос о том, синтезируется ли PGI_2 в эндотелиальных клетках только из собственного пула эндопероксидов или для этого используются PGG_2 и H_2 , диффундируемые из тромбоцитов [Willems Ch., van Aken W., 1979]. Вероятнее всего, функционируют оба пути.

Антиагрегирующее и антиадгезивное действие PGI_2 реализуется посредством активации аденилатциклазы мембраны тромбоцитов, что обуславливает увеличение в них концентрации цАМФ [Moncada S., Vane I., 1979]. Это в свою очередь обеспечивает уменьшение содержания в тромбоцитах ионов Ca^{2+} и препятствует формированию псевдоподий, а также реакции высвобождения биологически активных веществ.

Концентрация PGI_2 в артериальной крови выше, чем в венозной. Это обусловлено тем, что около 50% PGI_2 утилизируется и/или инактивируется тканями [Moncada S., Vane I., 1979]. Важно отметить, что в отличие от других ПГ простагличин не подвергается распаду при его прохождении через легочную ткань. Существенно также, что PGI_2 препятствует не только агрегации тромбоцитов, но и коагуляции плазменных белков, тем самым тормозя или предотвращая образование тромба.

Приведенные данные свидетельствуют о тесном функциональном взаимодействии между тромбоцитами и сосудистой стенкой и позволяют считать простагличин, с одной стороны, и эндопероксиды G , H_2 , TXA_2 — с другой, двумя звеньями единого механизма регуляции адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (см. схему 2).

Мощная активация тромбоцитов может вызвать их агрегацию, коронароспазм, тромбообразование, редукцию венозного кровотока и развитие коронарной недостаточности. Такая ситуация может наблюдаться у людей, ранее не страдавших коронарной недостаточностью, а также спровоцировать острый приступ стенокардии или инфаркта миокарда при хронической коронарной недостаточности.

Результаты экспериментальных и клинических исследований функций тромбоцитов являются веским аргументом для этого заключения. Так, в опытах на собаках показано, что стеноз коронарных артерий на 60—80% от исходного диаметра сопровождается периодическим — до 6 раз в течение 20 мин — переходящим уменьшением венозного кровотока [Folts I. et al., 1982]. Гепарин не препятствует этим изменениям. Неэффективны в этой ситуации также нитрогличерин и папаверин. В то же время введение антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты или индометацина предотвращает транзиторные нарушения ко-

ронарного кровотока. Приведенные факты позволяют говорить о том, что циклическая редукция кровотока в частично суженной артерии необязательно связана с тромбозом или спазмом коронарных артерий, а может быть обусловлена обратимой агрегацией форменных элементов крови.

Кратковременное снижение (или прекращение) перфузии коронарных артерий, как правило, сопровождается аритмиями, в том числе фибрилляцией желудочков, и внезапной смертью животных. Эти экспериментальные данные в известной мере проливают свет на многочисленные факты внезапной смерти больных с клинической картиной острой коронарной недостаточности, у которых при вскрытии не обнаруживают тромбов в коронарных артериях сердца. Возможно, что внезапная смерть является результатом массивной агрегации тромбоцитов и других форменных элементов крови, ведущей к резкому снижению или прекращению кровотока в какой-то зоне миокарда, его ишемии и в итоге к развитию фибрилляции желудочков или острой сердечной недостаточности.

На сегодняшний день достоверно доказана важная роль активации тромбоцитов в механизме развития острой коронарной недостаточности и у человека. У больных стенокардией в остром периоде обнаружено повышение содержания в плазме крови тромбоцитарных факторов: β -тромбоглобулина, 4-го фактора тромбоцитов, TXB_2 -стабильного метаболита TXA_2 [Mason D. et al., 1970; Sobel M. et al., 1981; Ellis I. et al., 1982].

Физическая нагрузка у больных стенокардией обуславливает увеличение содержания 4-го фактора тромбоцитов на 50% по сравнению с фоновым уровнем. Через 15 мин после упражнений его концентрация нормализуется. В ряде работ отмечено увеличение адгезивности тромбоцитов у больных со стенокардией и в остром периоде инфаркта миокарда [Azner J. et al., 1979; Schaffer A., Handin R., 1979; Schwartz F. et al., 1980], повышение чувствительности тромбоцитов к агрегирующим факторам [Metha I., Metha P., 1981], а также наличие циркулирующих в крови агрегатов тромбоцитов [Neri-Serneri J. et al., 1981; Metha I., Metha P., 1981].

И. Н. Бокарев (1980) установил, что у больных ИБС значительно повышен уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров. У них же отмечена активация тромбоцитарного компонента гемостаза, о чем свидетельствует повышение уровня 4-го фактора тромбоцитов в плазме крови, а также умеренная генерация фибрина. О последнем в известной мере говорит повышение уровня продуктов деградации фибрина в крови обследованных.

Раздельный анализ степени участия прокоагулянтного гуморального и тромбоцитарного звеньев гемостаза в процессе хронического внутрисосудистого микросвертывания крови показал, что у больных ИБС степень активации тромбоцитарного звена гемостаза существенно выше, чем прокоагулянтного. В этой ра-

боте показано, что у больных отмечается хроническое внутрисосудистое диссеминирование микросвертывания крови с преобладающей активностью тромбоцитарного звена гемостаза и умеренной активацией прокоагулянтного.

Анализ приведенных клинических и экспериментальных данных позволяет сделать следующее заключение: 1) различные факторы (стресс, гипоксия, атеросклероз, травма сосудов, замедление или вихревой характер кровотока и т. п.) ведут к увеличению содержания и/или активности индукторов агрегации тромбоцитов и других форменных элементов крови — катехоламинов, тромбина, АДФ, а также к возможности контакта тромбоцитов с коллагеном базальной мембраны сосудов; 2) адгезия и агрегация форменных элементов крови могут обусловить обратимое или необратимое снижение венозного кровотока и развитие коронарной недостаточности; 3) в остром периоде различных форм коронарной недостаточности (стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) отмечается значительное повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, увеличение содержания в крови секретируемых ими во время реакции высвобождения биологически активных веществ, способствующих активации плазменных компонентов гемокоагуляции и тромбообразованию.

Длительная обратимая и особенно необратимая агрегация форменных элементов крови при КН, как правило, сочетается с образованием фибрина, фибринтромбоцитарной структуры и в конце концов может привести к формированию тромба в просвете коронарных сосудов сердца [Литвицкий П. Ф. и др., 1983; Moncada S., Vane I., 1979; Metha I., Metha P., 1981].

Необходимо подчеркнуть также важное значение функционального состояния эритроцитов в процессах адгезии и агрегации форменных элементов крови. Как свидетельствуют клинические и экспериментальные исследования, повреждение эритроцитов может обусловить образование внутрисосудистых эритроцитарных агрегатов, повышение вязкости крови, тромбообразование и нарушение микроциркуляции [Dodds A. et al., 1980; Schmid-Schönbein H. et al., 1980].

Это явление можно объяснить несколькими обстоятельствами. Во-первых, эритроциты содержат многие проагреганты и прокоагулянты: проакцелерин, тромбопластический, фибринстабилизирующий, антигепариновый факторы, Ca^{2+} , проактиваторы, активаторы и ингибиторы плазмина. На поверхности эритроцитов адсорбированы многие плазменные факторы гемокоагуляции: тромбопластин, фибриногеноподобный и фибринстабилизирующий факторы, гепарин, плазминоген, его активаторы и ингибиторы, урокиназа и др.

У больных ИБС наблюдается повышение агрегационно-адгезивной и прокоагулянтной активности эритроцитов и одновременное снижение их фибринолитических свойств [Бадалян Г. О. и др., 1983; Dodds A. et al., 1980]. Образование внутрисосудистых клеточных агрегатов и тромбов является следствием акти-

зации не только тромбоцитов, но и эритроцитов. Если учесть наличие большого количества последних в крови, то значимость этого факта приобретает особый характер.

Во-вторых, деформируемость и вязкоэластические свойства мембраны эритроцитов могут меняться в течение очень короткого промежутка времени (в пределах 0,1 с). Под влиянием различных факторов — гипоксии, ацидоза, продуктов липопероксидного процесса, механических воздействий, простагландинов (G_2 , E_2 и др.) снижается эластичность и повышается «жесткость» мембраны эритроцитов [Бароян Р. Г., 1981; Pfallerott C. et al., 1982]. Нарушение в связи с этим способности их деформации, особенно в сосудах микроциркуляторного русла, значительно повышает вязкость крови. Это потенцирует дальнейшее снижение деформируемости эритроцитов, способствует агрегации тромбоцитов и тромбообразованию.

Ведущими факторами повышения жесткости эритроцитарной мембраны и снижения ее эластичности являются подавление АТФазной активности сократительного белка и гидролиз липидов мембран эритроцитов под влиянием фосфолипазы А, активируемой катехоламинами, Ca^{2+} и ионами водорода. В результате указанных процессов в эритроцитах накапливается избыток Ca^{2+} , обуславливающий в свою очередь структурную трансформацию мембран. Угнетение АТФазной активности сопровождается увеличением содержания АТФ, стимулирующей агрегацию клеток крови.

Можно думать, что снижение вязкоэластических свойств эритроцитарной мембраны является также следствием повреждения ее свободными радикалами и продуктами перекисного свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ). Аргументом в пользу этого допущения являются два факта: 1) усиление свободнорадикальных процессов в эритроцитах под влиянием адреналина [Сайфутдинов Р. Г., 1982] и 2) снижение деформируемости эритроцитов при добавлении малонового диальдегида [Pfallerott C. et al., 1982], который является одним из продуктов свободнорадикального окисления липидов.

Приведенные данные получены в основном в эксперименте на животных. Однако они приобретают особое значение в свете пока еще немногочисленных клинических работ, свидетельствующих о снижении деформируемости эритроцитов, повышении их свертывающей и снижении фибринолитической активности при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при КН [Бадалян Г. О. и др., 1983; Тунян Ю. С. и др., 1983; Dodds A. et al., 1980].

В последние годы внесена определенная ясность в вопрос о месте и роли тромбоза как причины инфаркта миокарда. Этот вопрос обсуждается уже более века, с тех пор как Hammer в 1878 г. предположил, что в основе развития инфаркта миокарда лежит обтурация коронарной артерии тромбом. Очевидно, что в развитии острых транзиторных, преходящих приступов

КН, в частности различных вариантов стенокардии, ведущую роль играют обратимая адгезия форменных элементов крови.

Необратимая агрегация их или активация факторов гемокоагуляции (травма стенки сосуда, отрыв атеросклеротической бляшки или кровоизлияние в нее, спазм сосуда с замедлением кровотока или турбулентный характер его и т. п.) может активировать плазменные компоненты системы гемостаза и привести к формированию тромба в просвете коронарной артерии с последующим развитием инфаркта миокарда. Следует подчеркнуть тесную взаимосвязь клеточного и гуморального звеньев системы свертывания крови, биологически активных веществ, содержащихся в тромбоцитах и эритроцитах и стимулирующих коагуляцию белков крови. Образующиеся при этом тромбин и фибрин в свою очередь индуцируют адгезию и агрегацию форменных элементов крови.

Известно, что при различных формах КН в крови не только увеличивается содержание биологически активных веществ, высвобождаемых тромбоцитами и эритроцитами, но и обнаруживаются признаки активации факторов свертывающей системы крови и депрессии ее фибринолитических свойств [Аникин В. В., Троцюк В. В., 1981; Калишевская Т. М., 1982; Литвицкий П. Ф. и др., 1983; Cherry G., Opie L., 1975; Ratnoff O., 1979].

Наблюдения клиницистов при проведении коронароангиографического исследования свидетельствуют о существенной роли спазма венечных артерий сердца в развитии различных форм КН. Впервые такое мнение высказал W. Osler в 1910 г. В 1959 г. M. Prinzmetal и соавт. на основании собственных наблюдений больных с нестабильной стенокардией предположили, что КН может быть обусловлена спазмом сосуда проксимальнее его атеросклеротического поражения.

Широкое клиническое внедрение с 60-х годов селективной коронароангиографии доказало возможность спазма коронарных артерий у человека [Delahaye J., Gaspard Ph., 1981; Oliva Ph., 1982]. Однако при этом не всегда наблюдались признаки ишемии миокарда. С 1977 г. для провокации спазма начали применять эргоновиновый тест. Позднее арсенал тестирующих воздействий расширился. Для этой цели были предложены холодовая, гистаминовая, адреналиновая, прессорная и другие пробы. Эти тесты менее чувствительны, чем эргоновиновый, но более безопасны в отношении возможности развития острой КН и внезапной смерти во время проведения пробы.

При коронарной ангиографии с фармакологическими тестами имеются четкие критерии коронароспазма: преходящее сужение сосуда, быстрая ликвидация спазма при введении нитратов или антагонистов кальция, часто, хотя и не всегда, наблюдаются признаки КН на ЭКГ.

Накопившийся в последние годы опыт коронароангиографических исследований показал, что обычно в 60—90% случаев спазм возникает в сосудах, пораженных атеросклерозом и лишь

в 10—15% случаев — в ангиографически неизмененных артериях [Сидоренко Б. А. и др., 1980; Bertrand N. et al., 1982].

Таким образом, клинические и экспериментальные наблюдения однозначно свидетельствуют о возможности развития КН в результате уменьшения просвета коронарных артерий (без обязательного предшествующего или одновременного возрастания работы сердца и/или потребления кислорода и субстратов метаболизма) или вследствие спазма коронарных артерий.

Вместе с тем патофизиологические механизмы КН в результате стеноза венечных сосудов до сих пор обсуждаются и не имеют однозначного объяснения. Одним из ведущих инициальных факторов, вызывающих так называемый динамический стеноз коронарных сосудов, является спазм артериол в результате активации симпатико-адреналовой системы, увеличения содержания катехоламинов в крови и миокарде, сочетающегося, видимо, с повышением адренореактивных свойств сосудистой стенки.

В пользу этого свидетельствует ряд хорошо известных фактов: развитие КН в стрессовых ситуациях, сопровождающихся гиперкатехоламинемией, частые приступы КН при феохромоцитоме, характеризующейся значительными периодическими повышениями содержания катехоламинов в крови; развитие КН при внутриартериальном введении адреналина и других симпатомиметиков; повышение концентрации катехоламинов в крови до приступа стенокардии и на высоте его; предотвращение или значительная депрессия указанных изменений при предварительном применении блокаторов адренергических рецепторов или антагонистов кальция, которые ингибируют эффекты катехоламинов на разных уровнях.

Однако в механизме развития стеноза коронарных артерий имеются звенья, которые трудно объяснить только спазмом сосуда вследствие активации симпатергического механизма. Одно из них заключается в том, что констрикторному действию активации β -адренорецепторов эффективно противодействуют регионарные механизмы, обуславливающие вазодилатацию метаболитами, накапливающимися в сердце в результате активации его сократительной функции. Наиболее мощными коронародилататорами являются продукт гидролиза АТФ—аденозин, а также кинины и простагландины.

Кроме того, в условиях ишемии миокарда развитию вазоконстрикции могут препятствовать накопление внеклеточного калия, ацидоз и активация холинергических влияний на сердце [Литвицкий П. Ф., 1982; Berne R., 1980].

Приведенные данные служат основанием для утверждения, что КН является не только результатом сосудистого спазма под влиянием активации симпатергического механизма, но и следствием других, потенцирующих его действие факторов. Так, показано, что в условиях атеросклеротического (или другого генеза) сужения просвета коронарных сосудов в миокарде отмеча-

ется хронический дефицит кислорода, а также субстратов метаболизма. В связи с этим экстракция их кардиоцитами из крови достигает максимума уже в условиях покоя. При этом даже небольшое уменьшение кровотока в результате симпатергической вазоконстрикции может обусловить значительную степень локальной ишемии миокарда. Более того, доказано, что уменьшение кровотока на 20% от объема перфузии в состоянии покоя вызывает значительное снижение систолического утолщения миокарда, а уменьшение кровотока на 20—60% — регионарную асистолию [Buffington C., Feigl E., 1981; Maseri A., 1981; Chierchia S., 1982].

Следует учесть также, что катехоламины, помимо влияния на сосуды, обуславливают одновременное увеличение работы сердца, а следовательно, потребление им кислорода и субстратов метаболизма. Они снижают эффективность биологического окисления [Kloner R., Braunwald E., 1980; Opie L., 1980].

Доказана существенная (а возможно, и необходимая) роль утолщения стенки коронарных артерий сердца для развития их длительного и значительного стеноза [Oliva Ph., 1981; Scanlon P., 1981; Velican C., Velican D., 1981].

Клинические исследования свидетельствуют о развитии коронароспазма в сосудах, пораженных атеросклерозом [Delahage J., Gaspard Ph., 1981; Bertrand N. et al., 1982], который обуславливает утолщение стенки артерии за счет гиперплазии эндотелиального и гипертрофии мышечного слоев [Velican C., Velican D., 1981]. В связи с этим даже небольшое сокращение утолщенной мышечной стенки сосуда обуславливает значительное сужение или даже закрытие его просвета, падение перфузионного давления и развитие КН.

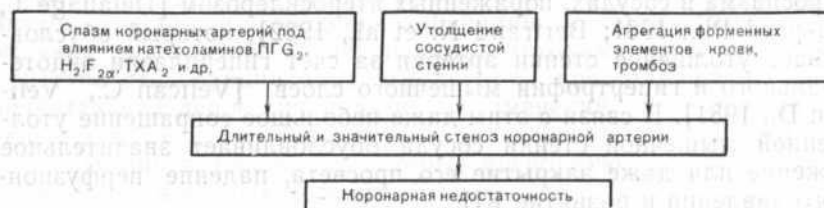
Нельзя также не учитывать, что одним из существенных следствий активации симпатико-адреналовой системы является повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов, а в связи с этим и вязкости крови. Агрегация тромбоцитов обусловлена, в частности, дисбалансом между различными фракциями простагландинов: преобладанием концентрации проагрегантов — эндопероксидов G_2 , H_2 , а также TXA_2 над антиагрегантами PGI_2 , E_2 .

Одной из причин такого дисбаланса является снижение синтеза простагличина поврежденной атеросклеротическим или другим процессом сосудистой стенки [Moncada S., Vane I., 1979; Schafer A., Handin R., 1979]. Кроме того, увеличение содержания эндопероксидов простагландинов и TXA_2 обеспечивает потенцирование и пролонгирование вызванного катехоламинами спазма сосудов. Агрегация эритроцитов в атеросклерозированных сосудах является результатом снижения их вязкоэластических свойств и деформируемости под влиянием турбулентного движения крови, повышенного содержания простагландинов, $F_{2\alpha}$, E_2 , ацидоза. Помимо этого, даже кратковременный спазм измененной коронарной артерии может сопровождаться кровоизлия-

нием в атеросклеротическую бляшку или в толщу ее стенки, что обуславливает механическое сужение просвета сосуда, а также раздражение его мышечных элементов и длительное сокращение их [Oliva Ph., 1981].

Таким образом, имеется достаточно доказательств клинического и экспериментального характера для утверждения о существенной роли «динамического», преходящего стеноза венечных артерий сердца в развитии КН. Однако представление о коронаростенозе только как результате спазма сосуда не является полным. Длительное и выраженное сужение просвета венечной артерии сердца, приводящее к КН, является результатом действия комплекса взаимосвязанных факторов: сокращения гладкой мускулатуры сосудов под влиянием катехоламинов, TXA_2 , PGG_2 , H_2 , F_2 и других вазоконстрикторов; уменьшения внутреннего диаметра артерии в результате утолщения ее стенки, сужения или закрытия просвета сосуда агрегатами форменных элементов крови (схема 3).

Схема 3. Некоторые механизмы развития хронической коронарной недостаточности при стенозирующем атеросклерозе коронарной артерии



КН может быть также следствием и других факторов, уменьшающих приток крови к миокарду: снижения перфузионного давления в коронарных артериях (при значительной бради- или тахикардии, трепетании или мерцании предсердий и желудочков, недостаточности аортальных клапанов, острой артериальной гипотензии; сдавлении венечных сосудов сердца инородным телом, опухолью, рубцом и т. п.). Механизмы действия этих причин сравнительно просты и достаточно полно описаны в литературе (Руководство по кардиологии/Под ред. Е. И. Чазова—М.: Медицина, 1982, т. 1, 3, 4).

Некоронарогенные факторы обуславливают развитие КН даже при неизмененных венечных артериях сердца, при нормальном или повышенном притоке по ним кислорода и субстратов метаболизма к миокарду.

Наиболее часто такая ситуация является результатом увеличения потребления сердцем кислорода и субстратов обмена веществ, превышающего их реальную доставку по коронарным артериям. Ведущим фактором уве-

личения метаболических запросов миокарда является значительная активация симпатoadреналовой системы. Повышение содержания катехоламинов в мышце сердца обуславливает чрезмерное увеличение потребления им кислорода и субстратов метаболизма, намного превосходящего возможности их доставки с кровью даже по максимально расширенным коронарным артериям.

Кроме того, катехоламины снижают КПД энергопродуцирующих процессов и в связи с этим увеличивают «непроизводительный» расход кислорода и субстратов. Последнее является в большой мере результатом повреждения мембран и ферментов кардиомиоцитов свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и перекисного окисления липидов, образование которых в мышце сердца значительно увеличивается под влиянием адреналина [Коган А. Х. и др., 1976; Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981].

Эффективность энергопродукции снижается также вследствие разобщающего процесса окислительного фосфорилирования действия свободных жирных кислот и ионов Ca^{2+} , накапливающихся в избытке в кардиоцитах и митохондриях под влиянием катехоламинов [Фролькис Р. А., 1979; Katz A., Messineo R., 1981; Dhala N., 1982].

Одновременно с этим повышение содержания катехоламинов в мышце сердца препятствует увеличению коронарного кровотока. Это является следствием укорочения диастолической паузы, в течение которой ток крови в миокарде максимален, повышения напряжения миокарда в результате положительного инотропного действия катехоламинов, усиления агрегации форменных элементов крови.

Таким образом, развитие КН вследствие чрезмерной активации симпатико-адреналовой системы является результатом как увеличения потребления миокардом кислорода и субстратов метаболизма, так и ограничения притока их к миокарду. Превышение метаболических запросов сердца над возможностью их удовлетворения, ведущее к развитию КН, может быть также следствием значительно возросшей работы сердца. Это наблюдается при длительной тахикардии, острой артериальной гипертензии, чрезмерной физической нагрузке и других подобных состояниях. Кроме того, существенное увеличение функции сердца, а также причины, ее вызывавшие, как правило, обуславливают дополнительную активацию симпатико-адреналовой системы.

КН может развиваться и в результате снижения содержания в циркулирующей крови кислорода и субстратов метаболизма, в частности при гипоксии (развивающейся, например, вследствие нарушения функции системы внешнего дыхания, анемии), гипогликемии, гиполипидемии и других состояниях.

Таким образом, несоответствие между притоком кислорода и субстратов метаболизма к миокарду и потребностью в них при коронарной недостаточности в основном является результатом

снижения венозного кровотока. К числу наиболее частых причин относятся атеросклеротическое сужение сосудов, внутрикоро-
нарная агрегация форменных элементов крови и формирование
тромба, спазм венечных артерий сердца, а также их «динамиче-
ский стеноз», являющийся следствием действия комплекса ука-
занных выше и других факторов. Нередко КН возникает даже
при неизмененных венечных артериях сердца и нормальном при-
токе крови по ним к миокарду. В таких случаях в основе ее
развития лежит увеличение потребления кислорода и субстра-
тов обмена веществ, превышающее их реальную доставку.

КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК СОВОКУПНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМОВ

Наиболее часто встречающиеся у человека виды КН — стено-
кардия стабильного и нестабильного течения, а также предын-
фарктное состояние — характеризуются сменой ишемии миокар-
да периодом возобновления коронарного кровотока в ранее ише-
мизированной зоне сердца. Данные многочасового и суточного
мониторного наблюдения за динамикой ЭКГ у больных ИБС
показали, что для них характерны повторные эпизоды острой
транзиторной коронарной недостаточности с длительностью пе-
риодов ишемии миокарда до 10 мин и более. Частота таких эпи-
зодов может достигать 3—8 в течение суток [Гасилин В. С. и
др., 1982; Folts I. et al., 1982].

ПРП миокарда характерна не только для тех форм ИБС,
которые сопровождаются преходящим снижением коронарного
кровотока в магистральных коронарных артериях. Феномен ре-
перфузии отдельных зон ранее ишемизированного миокарда
наблюдается и при необратимом нарушении тока крови в какой-
либо ветви венечных артерий сердца.

Постишемическое возобновление или увеличение локального
венечного кровотока может быть обусловлено спонтанным или
медикаментозным прекращением коронароспазма, лизисом тром-
ба или дезагрегацией форменных элементов крови [Rentrop K.
et al., 1982; Schwarz M. et al., 1982], хирургической реваскуля-
ризации ранее ишемизированной зоны сердца в остром (ише-
мическом) периоде инфаркта миокарда или при «трансформиру-
ющейся» в инфаркт нестабильной стенокардии [Князев М. Д. и
др., 1973, 1976; Favaloro R., 1971]. При указанных состояниях
ранний этап периода реперфузии сопровождается существенны-
ми расстройствами сердечной деятельности, дестабилизацией
системной гемодинамики, микрогемодинамики и нередко нару-
шением функции других физиологических систем [Литвиц-
кий П. Ф., 1978—1985; Kloner R., Braunwald E., 1980; Jen-
nings R. et al., 1974, 1978].

В эксперименте показано также, что даже полное закрытие
просвета коронарной артерии крупного диаметра через некото-

рое время сопровождается возобновлением редуцированного кровотока в отдельных регионах бассейна кровообращения этого сосуда.

По данным различных авторов, перфузия в центре ишемической зоны миокарда уже вскоре после перевязки венечных сосудов (через 5—10 мин) может составлять 9—28% от кровотока в покое [Lekven J., Anderssen K., 1980; Harold D., Sanford P., 1982], а в периферических участках зоны ишемии миокарда он периодически достигает 50% [Darsee J. et al., 1981].

Напряжение кислорода в зоне ИшМ также не падает до нулевого уровня. Более того, со временем отмечается хотя и незначительное, но явное повышение pO_2 . Так, на 20-й, 40-й и 120-й минуте ишемии миокарда средние значения pO_2 равны соответственно 1,8; 2,2 и 2,4 мм рт. ст. (0,24, 0,29 и 0,32 кПа) [Литвицкий П. Ф., 1982].

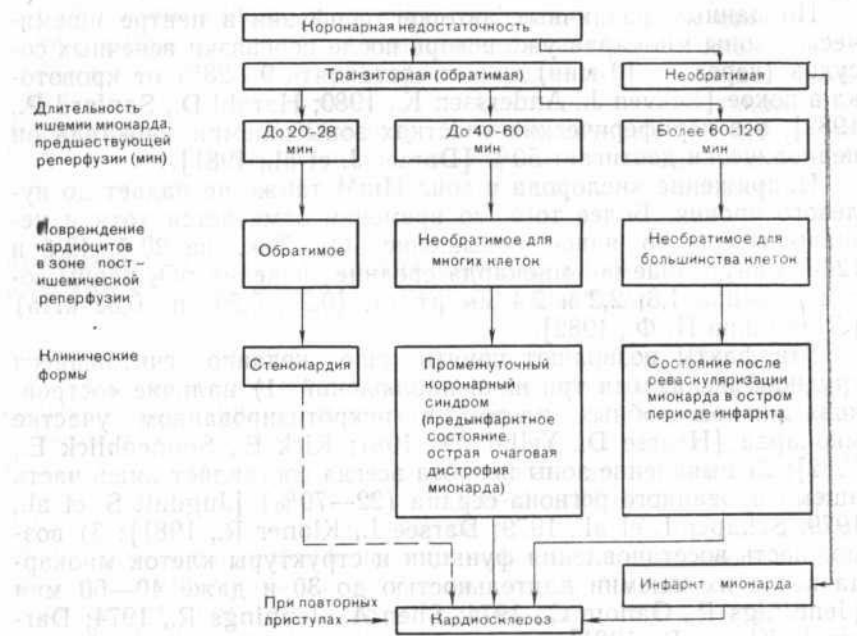
Эти факты позволяют понять еще недавно считавшиеся труднообъяснимыми три вида наблюдений: 1) наличие «островков» жизнеспособных клеток в некротизированном участке миокарда [Hearse D., Yelland D., 1981; Kirk E., Sonnenblick E., 1982]; 2) выявление зоны некроза всегда составляет лишь часть ишемизированного региона сердца (22—79%) [Jugdutt S. et al., 1979; Schaper I. et al., 1979; Darsee J., Kloner R., 1981]; 3) возможность восстановления функции и структуры клеток миокарда после их ишемии длительностью до 30 и даже 40—60 мин [Jennings R., Ganote C., 1974; Shen A., Jennings R., 1974; Darsee J., Kloner R., 1981].

Указанные наблюдения в значительной мере можно объяснить меньшей или большей степенью восстановления кровотока в зоне ИшМ, особенно на ее периферии. Феномен «реперфузии» миокарда обусловлен многими факторами. Важнейшими среди них являются: приток крови по коллатералям коронарных артерий; ретроградный кровоток по венам; дилатация ранее спазмированных коронарных артерий и артериол; возобновление тока крови в результате дезагрегации форменных элементов крови и/или тромболизиса.

В зависимости от длительности периода ИшМ, предшествующего возобновлению коронарной перфузии, условно выделяется несколько разновидностей ОТКН [Литвицкий П. Ф., 1978, 1983], что представлено на схеме 4.

При восстановлении венечного кровотока после ИшМ длительностью до 20—28 мин реперфузионный синдром проявляется в основном нарушениями ритма сердца (главным образом в виде пароксизмальной тахикардии и фибрилляции желудочков), что нередко заканчивается внезапной смертью. У выживших животных, как правило, отмечаются восстановление до значений, близких к фоновым, показателей сократимости сердца, нормализация экстра- и интракардиальных механизмов его регуляции, а также биохимических и структурных изменений в кардиоцитах. Указанные изменения во многом сходны с теми,

Схема 4. Изменения в мышце сердца при коронарной недостаточности с различной длительностью периода ишемии миокарда



которые регистрируются у пациентов с различными разновидностями стенокардии стабильного течения.

Реперфузионный синдром после более продолжительной (40—60 мин). ИшМ проявляется нарушениями ритма сердца в основном в виде экстрасистол и преходящим усугублением расстройств его сократительной функции, экстра- и интракардиальных механизмов регуляции, а также биохимическими и структурными изменениями в кардиоцитах вплоть до гибели многих из них.

В наибольшей степени эти изменения наблюдаются в течение первых 20—30 мин периода ПРП. В последующем отмечается относительная стабилизация указанных отклонений, а затем постепенная (в течение нескольких суток и недель) тенденция к их устранению. Описанные изменения сходны с таковыми при так называемом предынфарктном состоянии у больных ИБС.

Возобновление кровотока в венечных артериях сердца после ишемии миокарда длительностью более 60—120 мин также сопровождается аритмиями, снижением сократимости миокарда, расстройством системной гемодинамики и микрогемоциркуляции и гибелью большинства кардиоцитов в зоне повреждения. Вместе с тем ПРП препятствует развитию трансмурального некро-

за, ограничивает его масштаб, предотвращает возникновение аневризмы, способствует более быстрому формированию рубца.

Подобные изменения наблюдаются при состояниях после ре-васкуляризации миокарда у пациентов в остром (ишемическом) периоде инфаркта миокарда или при стенокардии, трансформирующейся в инфаркт [Зубарев М. А., Вайнберг А. Г., 1978; Литвицкий П. Ф., 1978—1983; Shen A., Jennings R., 1972; Killip Th., 1980; Scanlon P., 1981]. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы в периоде ПРП может наблюдаться в течение нескольких суток [Braunwald E., 1980]. Однако, оно, как правило, временное. Настойчивая и адекватная терапия больных с различными формами КН (даже с длительным периодом ишемии миокарда) дает возможность в значительной мере восстановить функцию альтерированного сердца или ограничить масштаб повреждения.

Учитывая результаты собственных исследований, а также данные литературы, один из авторов данной работы [Литвицкий П. Ф., 1980—1984] сформулировал представление о коронарной недостаточности как о совокупности двух синдромов: ишемического и реперфузионного, а не только одного ишемического. В связи с этим представлением ПРП следует рассматривать не только как восстановительный период после ишемии миокарда, но и как фактор его дополнительного повреждения.

В основе развития постишемического реперфузионного синдрома лежит ряд факторов. Ведущими среди них являются: 1) значительное и быстрое нарастание гетерогенности миокарда вследствие изменения содержания в различных микроучастках его ранее ишемизированной зоны кислорода, метаболитов и ионов в связи с притоком артериальной крови (эффект биохимической «ударной волны» ПРП); 2) усугубление повреждения мембран и ферментов кардиоцитов в результате интенсификации перекисного свободно-радикального окисления липидов (ПОЛ), обусловленного постишемической гипероксией миокарда и притоком прооксидантов; повышенной активности мембранно-связанных и солюбилизованных фосфолипаз, а также разрушающего (детергентного) действия образующихся при этом амфифильных соединений (свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, продуктов ПОЛ), внедряющихся в липидный бислой мембран; растяжения и разрыва сарколеммы и мембран клеточных органелл вследствие накопления в них катионов, в частности натрия, кальция, и как следствие — жидкости; 3) выход из кардиоцитов и далее вымывание из реперфузируемого миокарда ионов, ферментов и других макро- и микромолекулярных соединений.

Указанные изменения в миокарде развиваются главным образом на раннем этапе реперфузии — в первые минуты и часы. В последующем (сутки и недели) возобновление кровотока в миокарде обуславливает восстановление большинства биохимических, функциональных и структурных параметров до фоно-

вого диапазона при реперфузии после кратковременной (до 10—15 мин) ИшМ или уменьшение степени и масштаба повреждения реперфузируемого региона сердца после его длительной (более 40 мин) коронароокклюзии. Подробно механизмы реперфузионной альтернации миокарда изложены в последующих разделах работы.

Необходимость своевременного выявления ишемического и реперфузионного кардиальных синдромов в клинической практике требует совершенствования методов их лабораторной диагностики. Имеющиеся на сегодняшний день биохимические способы тестирования наличия ишемии миокарда [определение содержания миоглобина, активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) и других ферментов в плазме крови] инерционны и дают положительные результаты лишь через несколько десятков минут или даже часов от начала клинической манифестации коронарной недостаточности. Более того, увеличение содержания кардиомиоцитарных ферментов в крови начинается часто не в период ишемии, а при постишемическом возобновлении коронарного кровотока. Биохимические методы имеют ограничение и в связи с деонтологическими, а также техническими трудностями (ограниченная возможность повторных заборов проб крови, необходимость как можно быстрее купировать аритмию, ангинозный приступ и др.).

Более информативны методы прямой визуализации очагов повреждения миокарда, которые стали внедряться в кардиологическую практику. В последние годы отечественные и зарубежные исследователи доказали возможность текущего, оперативного (on line) определения ишемизированных регионов сердца в результате нарушения коронарного кровотока. Описаны характерные сцинтиграфические изменения в сердце при стенокардии и остром инфаркте миокарда. Прослеживается четкая зависимость фиксации радиоактивной метки в сердце в зависимости от разновидности стенокардии.

В ряде клинических исследований констатирована взаимосвязь содержания $^{99}\text{Tc-Sn}$ -пирофосфата и препаратов ^{201}Tl в миокарде с состоянием кровотока в нем [Эвентов А. З. и др., 1979, 1983].

Приведенные факты дают основание говорить о наличии принципиальной возможности выявлять и дифференцировать период ишемии и последующей реперфузии миокарда при транзиторной коронарной недостаточности. Вместе с тем ясно, что требуются дальнейшие исследования как на клиническом и теоретическом, так и на методическом и техническом уровнях. Возможности диагностики ишемического и реперфузионного периодов коронарной недостаточности расширит, очевидно, внедрение в клиническую практику метода ядерного магнитного резонанса.

Таким образом, научные достижения последних лет и результаты собственных клинико-экспериментальных исследований позволяют внести коррективы в представления о патофизио-

логической сущности коронарной недостаточности. Факты, полученные в эксперименте, свидетельствуют о том, что КН часто (а возможно, и всегда) является совокупностью двух синдромов: ишемического и реперфузионного, а не только одного ишемического, как считалось ранее.

КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Под коронарным резервом понимают способность коронарной сосудистой сети увеличивать кровоток адекватно потребностям миокарда в данных конкретных условиях. При сравнении результатов клинических, рентгенологических и морфологических исследований иногда отмечается отсутствие параллелизма между симптоматикой ишемической болезни сердца и степенью изменений венечных сосудов [Шхвацабая И. К. и др. 1978]. Однако, как правило, развитие ИБС находится в прямой зависимости от степени коронарного резерва сердечной мышцы [Мазаев В. П., Аронов Д. М., 1974; Кулес В. Г. и др., 1976; Soloff L., 1972; Sabiston D., 1974].

Меняющееся сопротивление венечных артерий позволяет в любое время согласовать кровоток с потребностями миокарда. Эта биологическая адаптация допускает усиление объемного кровотока на 300—400% от величины покоя. Но так как даже усиленная физическая работа и психический стресс вызывают увеличение потребности в кровоснабжении лишь на 200—300%, то остается абсолютный коронарный резерв, который предохраняет миокард от недостатка кислорода и питательных веществ.

Благодаря существованию такого резерва стеноз венечных артерий долгое время может протекать практически бессимптомно, и учет его степени по клиническим проявлениям весьма труден, ибо в состоянии покоя коронарный кровоток не меняется до тех пор, пока диаметр сосуда не уменьшится на 75—80%. Поскольку образование анастомозов и развитие коллатералей компенсирует гемодинамический дефицит, то даже коронарные стенозы высоких степеней могут оставаться без клинической симптоматики [Froment R., Normand J., 1972; Hiltgen M. et al., 1972].

И. Х. Рабкин и соавт. (1972, 1973), Н. С. Бусленко и соавт. (1975) отмечают, что риск диагностической ошибки состояния коронарного резерва на основании клинических симптомов болезни относительно невелик при субтотальных или тотальных стенозах коронарных артерий, но возрастает при менее выраженных стенозах (50—70% сужения просвета). Степень выраженности стеноза коронарных артерий сама по себе не отражает тяжести атеросклеротического процесса. Большое значение имеет число измененных артерий у больного, что характеризуется условным критерием множественности поражения коронарных сосудов. Так, среднее число стенозированных артерий, рас-

считанных на большом клиническом материале, по данным Н. С. Бусленко и соавт. (1975), равно 2,46.

Одна из возможностей компенсации недостаточного коронарного кровотока заложена в развитии коллатерального кровообращения. При патологоанатомическом изучении коллатералей у больных ИБС [Tanchija G., 1970], а также при коронарографических исследованиях [Рабкин И. X. и др., 1973; Бусленко Н. С. и др., 1975; Helfant R. et al., 1970] отмечено, что коллатерали и анастомозы участвуют в компенсации кровоснабжения ишемизированного миокарда, как правило, при тотальных или субтотальных стенозах одной или более коронарных артерий. Ретроградное заполнение сосуда при сужении его менее чем на 75% встречается лишь в виде исключения.

Роль коллатерального кровообращения у больных ИБС изучена еще недостаточно, и лишь в отдельных работах есть указания на развитие коллатералей при некоторых ее формах. Так, Р. Angelini и соавт. (1972) отметили, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, коллатерали развивались чаще (у 68%), чем у больных без инфаркта миокарда в анамнезе (у 27%). У больных, перенесших инфаркт миокарда, была более выражена окклюзия и снижена сократительная способность миокарда. Это обстоятельство наводит на мысль о том, что коллатерали, возможно, появляются до развития инфаркта миокарда, но они не в состоянии способствовать восстановлению сократительной функции сердечной мышцы, повышать существенно коронарный резерв ишемизированной зоны.

Клиническая диагностика коронарного резерва, основанная на оценке симптоматики стенокардии, по данным опроса больного, не утратила своего значения и на сегодняшний день. Однако клиническое обследование, в основе которого имеется субъективный элемент, так же как и электрокардиографическое исследование в покое, не могут полностью оценить состояния коронарного резерва больного [Ольбинская Л. И., Овчинникова Л. В., 1972].

Более надежным средством информации является проба с дозированной физической нагрузкой, выявляющая резервы коронарного кровотока. В качестве нагрузочного теста мы использовали, как правило, работу на велоэргометре. При этом применяли схему ступенчатого увеличения мощности нагрузок с 3-минутными интервалами. Продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 3—5 мин при постоянной скорости вращения педалей 60 оборотов в минуту. Ежеминутно регистрировали не менее 10 комплексов ЭКГ в 6 грудных отведениях. В конце каждой 3-й и 5-й минуты в процессе выполнения работы на велоэргометре, сразу после ее окончания и каждые 3 мин после прекращения нагрузки вплоть до возвращения ЭКГ, ритма сердечных сокращений и артериального давления до исходного уровня регистрировали параметры кардио- и гемодинамики, а также ЭКГ в 12 общепринятых отведениях.

При велоэргометрической нагрузке для оценки коронарного резерва мощность первоначальной нагрузки подбирали индивидуально на основе данных опроса больного о переносимости повседневных физических и эмоциональных нагрузок. При хорошей субъективной и объективной переносимости первой ступени нагрузки малой мощности каждый последующий уровень нагрузки увеличивали на 100%, руководствуясь ощущениями исследуемого, темпами возрастания частоты пульса, дыхания, артериального давления, изменений ЭКГ до тех пор, пока показатели не достигали своей пороговой или «субмаксимальной» величины (Рекомендация Комиссии экспертов ВОЗ, 1969 г. и 1971 г.).

Коронароангиографическое исследование выполняли как заключительный этап оценки коронарного резерва. Документацию рентгеноконтрастного изображения сосудистого русла осуществляли во ВНИЦХ АМН СССР при помощи двухмановой одномоментной рентгенографии в прямой и боковой проекциях в течение 3—4 с (по 3 кадра в секунду) на крупнокадровых сериографах. Повторное введение контрастного вещества регистрировали при помощи скоростной рентгенокинематографии (64—80 кадров в секунду), производимой в прямой и косых проекциях на киноплёнку с размером кадра 24×36 мм.

Для уменьшения элемента субъективизма коронарограммы описывали два ангиорентгенолога, после этого давали заключение о характере поражения коронарных артерий у больного. При интерпретации данных мы пользовались классификацией, предложенной Ю. С. Петросяном, Л. С. Зингерманом (1974) и принятой на II Всесоюзном симпозиуме по современным методам селективной ангиографии [Князев М. Д. и др., 1973].

Методика оценки состояния коронарных артерий по степени поражения коронарных артерий состояла из двух способов. По первому, предложенному И. С. Бусленко с соавт. (1975), определяли максимальную степень сужения наиболее пораженной артерии; по второму, предложенному нами, классифицировали тяжесть поражения коронарных артерий в баллах, представляющих сумму степеней сужения всех пораженных артерий у больного. При этом изучали состояние 5 коронарных артерий, а поражение коронарного русла выражали как поражение I, II, III или IV степени. Минимальный балл был равен 1, максимальный — 20. Отсутствие поражения коронарных артерий определяли как 0. Этот способ позволяет оценить изменения всего коронарного русла, а следовательно, более точно оценить коронарный резерв [Овчинникова Л. В., 1977].

Проведенный по данной методике анализ коронароангиограмм показал, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий наблюдалось у 90,1% из 110 больных стенокардией. У 9,9% больных стенокардией не было обнаружено атеросклеротического поражения коронарных артерий.

При сопоставлении числа пораженных артерий коронарной

системы с особенностями течения стенокардии оказалось, что среди больных с поражением одного сосуда были преимущественно признаки стенокардии экстремальных напряжений — I функциональный класс (ФК); у больных с поражением 3—4 артерий преобладала стенокардия малых напряжений и покоя (III—IV ФК). Анализ показал, что имеется определенная закономерность в увеличении числа пораженных артерий по мере прогрессирования заболевания, снижении ФК и толерантности к физическим нагрузкам.

Следует отметить, однако, что не всегда меньшее количество пораженных артерий коронарной системы свидетельствует о более благоприятном клиническом течении стенокардии и о более высоком коронарном резерве. Как показывают результаты наших исследований, важное значение имеет локализация и особенно степень стенозирования венечных сосудов сердца. При корреляционном анализе отмечено, что I и II степени сужения наблюдаются преимущественно у больных стенокардией экстремальных напряжений (1-я группа); сужение коронарных артерий III степени встречается одинаково часто у больных с различным характером стенокардии (2-я группа); сужение коронарных артерий IV степени в основном отмечено у больных со стенокардией покоя (3-я группа). Так, в 1-й группе максимальная степень сужения коронарной артерии составила $2,5 \pm 0,2$; во второй — $3,0 \pm 0,2$; в 3-й — $3,6 \pm 0,1$. При статистической обработке полученных данных максимальная степень сужения коронарных артерий отчетливо увеличивалась у больных от 1-й к 3-й группе [Ольбинская Л. И., Овчинникова Л. В., 1973].

Косвенным признаком степени коронарного резерва служит наличие коллатерального кровообращения. Коллатеральный кровоток в нашей серии исследований выявлен у 25,4% обследованных. Причем это наблюдалось у больных с сужением коронарных артерий III и IV степени. Результаты анализа показали, что при самом тяжелом клиническом течении стенокардии на коронарограммах у больных очень часто отмечалось развитое коллатеральное кровообращение. По всей вероятности, развитие коллатералей обеспечивает жизнеспособность больных с тяжелым и множественным поражением венечных сосудов и отражает состояние коронарного резерва у них.

Для более полной оценки характера анатомического поражения коронарного русла мы применили разработанный нами показатель суммы степеней сужения коронарных артерий, который рассчитывали для каждого больного. Было отмечено, что у больных 1-й группы этот показатель составлял 2—4 балла, у больных 2-й группы — 4—6, у больных 3-й группы — 7—14. Следовательно, чем тяжелее течение стенокардии, тем более снижен коронарный резерв и больше поражены венечные сосуды [Князев М. Д. и др., 1973].

Таким образом, от коронарного резерва больных ИБС зависят их возможности к трудовой деятельности, он определяет ее

объем, характер и продолжительность. Правильная оценка уровня резерва необходима для проведения адекватной терапии и определения жизненного прогноза больного.

Определение коронарного резерва осуществляется методами инструментально-ангиографической диагностики, способными оценить пределы и возможности коронарного русла увеличивать доставку кислорода и продуктов метаболизма к миокарду пропорционально запросам его на каждый конкретный момент.

В настоящее время для оценки коронарного резерва наиболее адекватными считаются тесты с физической нагрузкой (велозергметрия, тредмил, стоп-эргметрия), предсердная стимуляция, фармакологические пробы с введением лекарственных средств, повышающих потребность кислорода миокардом (например, изадрин) или обладающих способностью вызывать дилатацию коронарных сосудов (нитраты, антагонисты кальция и др.). В то же время вопрос адекватной оценки коронарного резерва в различные периоды стенокардии (ишемия миокарда и реперфузия) в клинике требует дальнейшего изучения.

Глава II

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ

ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее частых причин временной или стойкой утраты трудоспособности, инвалидизации и смерти больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, СН встречается примерно у 40% больных ИБС и у всех больных некоторыми кардиомиопатиями [Мухарлямов Н. М., 1982]. Около 50% летальных исходов в остром периоде инфаркта миокарда связано с развитием СН. СН — состояние, при котором реальная нагрузка на сердце превышает его способность совершать адекватную потребностям организма работу.

Ф. З. Меерсон (1965) определяет СН как состояние, когда сердце не способно обеспечить уровень кровообращения, адекватный метаболическим расходам организма. Нагрузка на сердце определяется в основном двумя факторами: величиной объема крови, притекающей к сердцу (так называемая преднагрузка), и сопротивлением изгнанию крови в магистральные сосуды — аорту и легочную артерию (так называемая постнагрузка).

При СН сердце не может переместить в артериальное русло весь объем крови, притекающей к нему по венам. При этом следует подчеркнуть, что начальная стадия СН может протекать без существенных нарушений внутрисердечной и системной ге-

модинамики вследствие мобилизации интра- и экстракардиальных механизмов компенсации. Однако дополнительная нагрузка, повреждение сердца или истощение его функциональных резервов может привести к клинически манифестированной СН [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978; Мухарлямов Н. М., 1978].

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СН вызывается главным образом двумя группами причин: 1) оказывающими прямое повреждающее действие на миокард и 2) обуславливающими функциональную перегрузку сердца.

Многочисленные факторы 1-й группы причин СН можно условно разделить на 3 подгруппы в зависимости от их природы: 1) физического характера — травма миокарда, сдавление сердца экссудатом, опухолью, действие электрического тока, лучистой энергии и т. п.; 2) химического (в том числе биохимического) характера — высокие концентрации биологически активных веществ: адреналина, тироксина, ангиотензина; большие дозы лекарственных и нелекарственных веществ — разобщителей процесса окислительного фосфорилирования, блокаторов транспорта ионов кальция, ингибиторов транспорта электронов в цепи дыхательных ферментов митохондрий и т. п.; 3) биологического происхождения — токсины, микробы, паразиты, вирусы. К этой же группе причин СН следует отнести также недостаток (или отсутствие) в организме факторов, необходимых для адекватного функционирования сердца: витаминов, субстратов метаболизма, кислорода, ферментов, соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Наиболее часто такая ситуация является следствием коронарной недостаточности.

Факторами, вызывающими СН вследствие перегрузки миокарда, могут быть: 1) чрезмерное увеличение количества притекающей к сердцу крови (увеличение «преднагрузки»); 2) значительное повышение сопротивления, которое оказывается при ее изгнании из сердечных полостей в аорту и легочную артерию (увеличение «постнагрузки»); 3) изменения в различных органах и системах: в самом сердце (пороки клапанов, уменьшение массы сократительного миокарда в результате его ишемии, инфаркта или кардиосклероза); в сосудистом русле (артериальная гипертензия, артериовенозное шунтирование), в системе крови (гиперволемия, полицитемия); 4) нейрогуморальная дисрегуляция сердечной деятельности (чрезмерная активация симпатергических влияний на миокард, тиреотоксикоз и т. п.).

Как правило, СН является результатом действия патогенных факторов обеих групп — повреждающих миокард и вызывающих его перегрузку. Однако даже с учетом этого условия в развитии СН всегда можно определить ведущий механизм. В связи с этим большинство современных исследователей [Ме-

ерсон Ф. З., 1965; Мухарлямов Н. М., 1978; Fleckenstein A. et al., 1967] выделяют два основных патофизиологических варианта СН: 1) в результате повреждения миокарда («миокардиальная» форма); 2) вследствие функциональной перегрузки сердца («перегрузочная» форма). В большинстве случаев СН развивается в результате сочетания прямого повреждения миокарда и его перегрузки — смешанная форма СН.

Помимо этих форм (их условно можно назвать первичными, или «кардиогенными»), встречаются также такие, которые обусловлены преимущественно первичным уменьшением притока крови к сердцу при нормальной его сократимости. Они могут быть результатом значительного снижения массы циркулирующей крови, нарушения диастолического расслабления сердца при его сдавлении жидкостью, накапливающейся в полости перикарда (экссудат, кровь), и других подобных состояний. Эти разновидности СН обозначают как вторичные, или «некардиогенные».

В условиях коронарной недостаточности в эксперименте или при ХИБС в клинике сердечная недостаточность нередко возникает при повреждении сердца вследствие его транзиторной ишемии, поскольку всякий приступ стенокардии приводит к преходящему снижению сократимости миокарда, а частые и постоянные приступы стенокардии закрепляют этот эффект [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

Таким образом, независимо от «пускового» механизма сердечной недостаточности (приступы стенокардии, очаговые изменения миокарда после острых инфарктов) развитие ее, степень выраженности, помимо других факторов (характер труда, образ жизни, сопутствующие заболевания и пр.), в значительной мере зависят от состояния коронарного кровообращения. В связи с этим оптимизация коронарного кровотока является одним из важных факторов в комплексе лечебных мероприятий сердечной недостаточности.

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Под миокардиальным резервом следует понимать возможность сердечной мышцы усиливать свою работу в ответ на повышение требований к аппарату кровообращения, например при физических, эмоциональных нагрузках, при введении в организм лекарственных веществ, усиливающих частоту сердечных сокращений, потребность миокарда в кислороде или обладающих отрицательным инотропным действием.

У человека степень миокардиального резерва падает по мере ослабления сократительной функции миокарда, появления признаков нарушения кровообращения по малому (для левых отделов сердца) или большому (для правых отделов сердца) кругу кровообращения.

Своевременная диагностика сердечной недостаточности на ранних стадиях с определением степени миокардиальной недостаточности при повышенной нагрузке на сердце у больных ИБС без клинических признаков декомпенсации позволяет предотвратить прогрессирование сердечной недостаточности и в определенной мере восстановить нарушенные механизмы внутри- и внесердечной регуляции при проведении адекватных терапевтических вмешательств.

У больных ИБС снижение коронарного резерва ведет, как правило, к снижению и миокардиального. При этом происходит нарушение различных видов обмена в кардиоцитах, энергетического и других видов обеспечения миокарда, что усугубляет вызванное недостаточностью коронарного кровотока снижение сократительной функции миокарда.

В клинике важно знать величину миокардиального резерва еще до развития клинических признаков нарушения кровообращения, т. е. в начальных стадиях сердечной недостаточности [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978; Мухарлямов Н. М., 1978]. В этих случаях клиницисту-кардиологу, как и кардиологу-патолофизиологу, приходится решать вопрос о состоянии инотропной и насосной функции миокарда.

Определение контрактильности (способности сокращаться) имеет особое значение, когда отсутствуют явные признаки сердечной декомпенсации и гемодинамические показатели еще не изменены, сократительная способность сердечной мышцы незначительно понижена или компенсаторные факторы в виде гипертрофии способствуют сохранению достаточной насосной функции желудочка, несмотря на дефицит контрактильности миокарда. В связи с этим на протяжении последних десятилетий от опытов с лабораторными животными до катетеризации человеческого сердца совершенствуются методы определения деятельности желудочков сердца.

Современное понимание мышечной механики сердца в первую очередь основано на работах А. Hill (1949, 1953). По данным этого автора, наиболее важным свойством мышцы является обратное соотношение между скоростью мышечного сокращения и нагрузкой. Механическая модель мышцы для описания физиологии сокращения, предложенная А. Hill, состоит из трех компонентов: 1) контрактильного элемента, который легко растяжим в покое, может развивать силу и укорачиваться при нагрузке; 2) пассивного эластичного элемента, расположенного серийно с контрактильным элементом; 3) параллельного эластичного элемента, который сохраняет ту же длину в состоянии покоя, что и контрактильный элемент. Каждый из этих компонентов модели Хилла можно охарактеризовать отдельно, а функциональная способность мышцы в целом непосредственно отражает их взаимодействие.

Функция сердечной мышцы, согласно модели Хилла, была изучена на препаратах изолированных мышц E. Sonnenblick

(1962, 1974). Первоначальная длина мышцы в покое или в неактивизированных условиях определяется небольшой нагрузкой, которая называется преднагрузкой. В неповрежденном желудочке сердца преднагрузка находится в прямой зависимости от конечного диастолического давления; длина мышцы остается постоянной, а при активации — ее длина уменьшается, преодолевая увеличивающуюся нагрузку (постнагрузка). В неповрежденном сердце постнагрузка соответствует аортальному давлению. При сокращении в изолированной мышце увеличивается мощность до тех пор, пока она не будет соответствовать постнагрузке, затем происходит изотоническое сокращение со скоростью, зависящей от величины нагрузки и состояния контрактильности.

На основании этих работ функцию желудочка можно представить в двух состояниях: 1) состояние предвыброса, при котором давление развивается внутри полости желудочка, в основном изообъемно; 2) состояние выброса, которое отражают нарастающие силы укорочения волокон в стенке желудочка [Sonnenblick E., 1974]. Так как эти два периода желудочкового сокращения необязательно зависят от одних и тех же факторов, регистрируемые параметры могут не передавать истинного характера изменений.

Согласно данным A. Brady (1965), D. Mason и соавт. (1970), сократительный цикл желудочков включает несколько фаз.

Изотоническое сокращение или изменение длины волокна (развитие напряжения) происходит при изменении контрактильных элементов. При этом длина и напряжение эластичных элементов остаются постоянными. Состояние последних зависит от предварительного состояния мышцы, т. е. при малой длине волокна его участие незначительно [Mason D. et al., 1970]. При этом длина саркомера составляет приблизительно 2,2 мкм и в этих условиях следует рассчитывать на привлечение эластичных элементов при реализации сокращения [Nobel M., 1972]. При большой исходной длине волокон параллельный эластичный элемент в изотонической фазе сокращается больше серийного эластичного элемента [Strauer B., 1972, 1973]. В изотонической релаксации при большой длине мышечного волокна происходят удлинение контрактильного элемента, растяжение параллельного эластичного элемента и сокращение серийного эластичного элемента [Strauer B., 1972]. При этом скорость сокращения и расслабления контрактильного элемента зависит, помимо других факторов, от состояния эластичного элемента [Strauer B., 1972].

Изометрическое сокращение — это развитие напряжения без сокращения мышцы. При изометрической релаксации существуют те же условия, что и при изотоническом сокращении.

Поддерживающее сокращение — это сочетание изометрического и изотонического сокращений, т. е. развитие

изометрического напряжения, изотонического расслабления и падение изометрического напряжения. В любом случае функция изотонического сокращения означает изменение давления во время изометрического сокращения.

С увеличением длины волокна или конечного диастолического объема повышаются сила сокращения и ударный объем. Взаимосвязь между конечным диастолическим давлением, объемом и ударной работой сердца может рассматриваться как функциональная кривая сердца.

При введении препаратов с положительным инотропным действием развивается такая же интенсивная ударная работа при малой исходной длине волокна, как и в условиях достаточно высокого давления. При отрицательном инотропном воздействии большая исходная длина волокна необходима для равнозначной работы [Braunwald E., 1980].

Для интактного сердца существует зависимость между исходным контрактильным состоянием миокарда и функцией работы желудочка. [Strauer B., 1972]. При нормальных условиях работы сердце сокращается и расслабляется при изменении длины волокна. При сердечной недостаточности исходная длина волокна должна приближаться к максимальной. При этом для обеспечения процесса сокращения и релаксации привлекается параллельный эластичный элемент [Sonnenblick E., 1974]. Время, занимаемое процессом сокращения от начала до конца, названо периодом активного состояния. Активное состояние сердечной мышцы может быть определено как механический критерий контрактильных участков, которые генерируют силу и скорость сокращения [Sonnenblick E., 1974].

Взаимосвязь между силой и скоростью представляет собой фундаментальную функциональную кривую. Она была получена впервые [Hill A., 1949, 1953] на модели зависимости между нагрузкой на мышцу и скоростью сокращения фиксированной мышцы в эксперименте, а затем переноса на механизм сокращения сердца [Sonnenblick E., 1962].

Пластическое изменение формы сердца, которое возникает в эксперименте при высоком давлении наполнения, приводит к изменению объема, зависящего от степени увеличения давления; при уменьшении давления наполнения это состояние обратимо.

При патологии, приводящей к гипертрофии и фиброзу миокарда, или при конструктивных заболеваниях перикарда растяжение желудочка уменьшается [Mason D. et al., 1970]. Для того чтобы создать больший объем наполнения, необходимо более высокое давление наполнения. Однако при сердечной недостаточности следует учитывать возможность растяжения желудочка. Способность желудочка к растяжению зависит от растяжения соседнего желудочка. Значительное увеличение объема одного из желудочков при движении межжелудочковой перегородки снижает растяжение другого.

Инотропный механизм охватывает изменения величин сокра-

щения при данных исходных условиях, т. е. при постоянстве предварительного и последующего напряжения мышцы [Sonnenblick E., 1962; Mason D. et al., 1970; Baureisen E., 1971; Tomoda H., Sasamota H., 1973]. Это проявляется в первую очередь изменением скорости изотонического сокращения, а также различной степенью напряжения мышцы. На основе анализа изменений скорости контрактильного процесса можно судить о сократимости миокарда в том случае, если контролируются или находятся в неизменном состоянии факторы, подчиняющиеся механизму Франка — Старлинга [Karliner J. et al., 1972; Sonnenblick E., 1972].

Сила и скорость сокращения во время изометрического напряжения зависят от исходных условий. При постоянстве частоты сердечных сокращений и температуры тела можно непосредственно измерять скорость сокращения, скорость увеличения и уменьшения сокращения. Эти данные позволяют определять работу сердца, а также судить об изменении количественных показателей сократимости миокарда под влиянием инотропных веществ.

Увеличение частоты сердечных сокращений приводит к увеличению изотонической и изометрической скорости сокращения и релаксации, а максимальное изометрическое сокращение мышцы практически остается без изменения или уменьшается [Strauer B., 1972; Parmley et al., 1972]. Увеличение концентрации внеклеточного кальция происходит параллельно увеличению изометрической скорости сокращения, при этом увеличения изотонической скорости сокращения не обнаруживается или оно выражено слабо [Меерсон Ф. З., Капелько В. И., 1974; Sonnenblick E., 1962].

Исследования последних лет показали, что изменить соотношение сила—скорость сердечной мышцы можно двумя способами: 1) изменить первоначальную длину мышцы — преднагрузку; 2) изменить контрактильное состояние мышцы — постнагрузку [Dubiel J., 1972]. Когда первоначальная длина мышцы увеличивается, максимальная сила сокращения увеличивается без изменений максимальной скорости укорочения ($v_{\max}$). Эти закономерности аналогичны закономерностям сокращения, происходящим в неповрежденном сердце, при которых увеличение объема желудочка вызывает увеличение силы сокращения.

$v_{\max}$ является весьма полезным индикатором контрактильного состояния, поскольку он не изменяется с изменением первоначальной длины волокна, но увеличивается с возрастанием контрактильности [Baureisen E., 1971; Nobel M., 1972; Parmley W., 1972; Sonnenblick E., 1972, 1974].

С развитием миокардиальной недостаточности, независимо от причины ее вызвавшей, кривая соотношения сила—скорость сдвигается вниз и влево.

В качестве компенсации снижения миокардиальной функции сердце увеличивается в размере. Это увеличение в какой-то сте-

пени может выправить недостаток в развитии сокращения сердечной мышцы [Dubiel J., 1972; Sonnenblick E., 1974]. В условиях стресса, как правило, происходит увеличение преднагрузки или постнагрузки. Иногда одновременно увеличиваются оба вида нагрузки. Возрастание постнагрузки на миокард наблюдается в условиях фармакологических воздействий, например при введении ангиотензина. Влияние стресса на миокард может проявляться в изменении его потребности в энергии, например в условиях стимуляции предсердий с целью увеличения скорости сердечных сокращений [Ценов И. И. и др., 1974; Balcon B. et al., 1968, 1969]. Такие нагрузки увеличивают контрактильную активность миокарда и потребность его в кислороде и, например, при коронарной болезни могут выявить недостаточность функции миокарда. Параметром, который позволяет количественно оценить состояние сократительной функции миокарда, является $v_{\max}$. С помощью анализа изменений этого параметра можно выявить нарушения сократительного процесса в мышце сердца задолго до появления клинических признаков сердечной недостаточности.

В повседневной клинической практике при постановке любого диагноза врач прежде всего опрашивает больного, выясняет историю его заболевания, целенаправленно изучает некоторые анамнестические данные, а затем делает первое заключение о характере и стадии заболевания, которое уточняется при осмотре больного и на основании данных параклинического обследования (лабораторное, инструментальное и др.).

Для уточнения диагностической ценности клинических данных в определении миокардиального резерва мы проанализировали результаты опроса и осмотра 404 человек: 326 больных ИБС преимущественно 1-й и 2-й групп по классификации Института кардиологии им. А. Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР [Мясников Л. А., Метелица В. И., 1974] и 78 здоровых людей, составивших контрольную группу.

При целенаправленном опросе жалобы на одышку как признак сердечной недостаточности были выявлены у 70 больных. Одышка при беге наблюдалась у 2 больных, при подъеме по лестнице на 2-й этаж — у 44, при подъеме на 3-й этаж — у 21, на 4-й этаж — у 17, на 5-й этаж — у 2 и выше 6-го этажа — у 2 больных. При оценке этого симптома мы встретили ряд трудностей. Некоторые больные склонны преувеличивать свои ощущения, другие, наоборот, не фиксируют их, считая себя вполне здоровыми. Часть обследуемых (24), предъявлявших жалобы на одышку, возникающую при подъеме на 2—3-й этаж, при проведении велоэргометрической пробы смогли выполнить нагрузку мощностью 400—600 и даже 800 кг·м/мин в течение 5—3 мин при адекватном увеличении частоты дыхания. У других отмечалась явная одышка при средних физических нагрузках (проба на велоэргометре 300—400 кгм/мин), но они считали, что у них нет одышки и они могут свободно под-

ниматься на 3—4-й этаж. Кроме того, приступы стенокардии могут восприниматься больным как одышка из-за возникающего ощущения нехватки воздуха. Таких больных было 13. При опросе они предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, однако при проведении велоэргометрической пробы выявлялось, что «одышка» представляет собой эквивалент приступа стенокардии, выразившийся в чувстве нехватки воздуха. У части больных одышка была обусловлена сопутствующими легочными заболеваниями (курильщики), возрастной эмфиземой, что также затрудняло дифференцированную оценку этой жалобы (3% больных). У больных с ограниченной подвижностью из-за выраженной стенокардии или при перемежающейся хромоте одышка не может служить критерием оценки миокардиального резерва.

Другим классическим признаком миокардиальной недостаточности, выявляемом при опросе, является жалоба на сердцебиения при физических нагрузках. Этот признак отмечается у 41 больного. Сердцебиения при подъеме по лестнице на 2-й этаж возникали у 12 больных, на 3—4-й этаж — у 9 больных, на 5—6-й этаж — у 7 больных; у 4 больных отмечались перебои при физической нагрузке, у 2 больных — тахикардия при эмоциональных напряжениях, у 6 человек были приступы пароксизмальной тахикардии и у одного — закономерная тахикардия при легком беге («трусцой»).

При всей информативности этого критерия для диагностики недостаточности сократительной функции миокарда в его оценке также возникают затруднения, обусловленные субъективным восприятием этого ощущения. Так, при сопоставлении жалоб больных на сердцебиение и появление неадекватного прироста частоты пульса в условиях велоэргометрической нагрузки корреляционную связь мы отметили только у 12 человек: все они предъявляли жалобы на сердцебиение при подъеме на 2-й этаж. Что касается «эмоциональной тахикардии», то при ней может играть роль состояние нервной системы. У больных стенокардией, пользующихся нитроглицерином, учащение числа сердечных сокращений может возникать в ответ на прием этого препарата. Поэтому больные стенокардией, принимающие нитраты (нитроглицерин, сустак), часто отмечают сердцебиение при выходе на улицу, при ходьбе, которое чаще всего является следствием приема нитроглицерина, принимаемого перед выходом на улицу. Кроме того, играет роль фактор тренированности. В связи с этим данный признак сердечной недостаточности также не может быть достоверным в диагностике миокардиального резерва. Из других проявлений сердечной недостаточности у 3 больных мы отметили никтурию. В некоторых случаях преобладающим симптомом миокардиальной недостаточности был ночной кашель — 10 больных.

Наши данные согласуются с результатами, полученными A. Dennison (1967), J. Schmidt-Voigt (1970), считающими ноч-

ной кашель и тенденцию к никтурии наиболее ранними признаками хронической недостаточности миокарда левого желудочка застойного типа.

Из физикальных признаков сердечной недостаточности у 3 больных обнаружен IV тон сердца. У 2 из них выслушивался пресистолический ритм галопа за счет усиленного I тона. Все эти больные до инфаркта миокарда имели артериальную гипертонию, создававшую большую нагрузку на миокард левого желудочка. У 7 больных были клинические признаки сердечной недостаточности застойного типа IIА стадии.

Таким образом, целенаправленный опрос и осмотр больных без клинических проявлений сердечной недостаточности позволили в ряде случаев выявить признаки снижения миокардиального резерва. Однако часто они были недостоверными. Следовательно, определить миокардиальный резерв, руководствуясь клинической картиной заболевания, можно только приблизительно. В 40—50% случаев это невозможно из-за неточности анамнеза и ограниченности применявшихся физиологических методов оценки состояния больного [Donat K., 1973]. Если обычными клиническими приемами (опрос, осмотр больного) не удастся определить степень миокардиального резерва, следует прибегнуть к более сложным методам обследования.

Оценка функциональной способности миокарда, его резервных возможностей при обследовании объективными методами приобретает в настоящее время большое значение не только в хирургии сердца, но и при проведении реабилитационных мероприятий и фармакотерапии больных с заболеваниями коронарных сосудов. До сих пор не существует простого бескровного метода функциональной диагностики, который можно было бы применить в повседневной практике и получить всеохватывающую информацию о состоянии миокарда. Поэтому разработаны функциональные тесты, дающие информацию при анализе нескольких параметров гемодинамики одновременно.

Неинвазивные методы диагностики отвечают одному основному требованию: возможности многократного их повторения в процессе развития заболевания сердца, не допуская риска для больного. В то же время эти методы позволяют в процессе динамического наблюдения определить тенденцию к ухудшению функциональной деятельности сердца. Неинвазивные методы исследования сердца и сосудов можно разделить на 5 основных групп [Ольбинская Л. И. и др., 1968, 1974, 1975; Мухарлямов Н. М., 1978].

Первую группу составляют методы изучения параметров электромагнитного поля сердца: измерение разности потенциалов электрического поля сердца методами электро-, вектор- и топокардиографии; измерение напряженности магнитного поля сердца методом магнитокардиографии.

Вторую группу составляют методы изучения параметров движения сердца и крупных сосудов: измерение размеров сердца

при рентгенографии, рентгено-, электрокимографии и эхокардиографии; регистрация движения мышцы и клапанов сердца при фонокардиографии, анализ фазовой структуры систолы и диастолы сердца, ультразвуковой доплер-локации, а также регистрация перемещения стенок сосудов и скорости распространения пульсовой волны при пьезоартериографии, электроосциллографии, контрастной и неконтрастной флебографии.

В третью группу включены методы изучения параметров движения грудной клетки: кинетокардиография, лево- и правожелудочковая кардиография.

В четвертую группу входят методы изучения параметров движения тела: регистрация движения всего тела при баллистокардиографии и регистрации перемещения центра тяжести тела при динамокардиографии.

Пятую группу составляют методы изучения параметров движения крови в сердце и сосудах: измерение давления в сосудах при артериальной осциллографии, фоно- и тахоосциллографии; измерение объемов (плетизмография), электропроводимости (реография) и температуры (термография) и тепловыделения органов и тканей при их кровенаполнении; определение ударного и минутного объемов крови при интегральной реографии тела; изучение микроциркуляции при капиллярографии. Следует отметить неоднозначность всех этих методов по информативности, а также относительную ценность каждого из них в отдельности.

Электрокардиография (ЭКГ). Этот метод функциональной диагностики наиболее доступен и широко применяется в повседневной практике. Качественная оценка ЭКГ может дать информацию о предсердной или желудочковой гипертрофии и состоянии коронарного кровообращения. Однако она не дает прямого ответа на вопрос, имеется сердечная недостаточность или нет и каков при этом миокардиальный резерв.

В последние годы широкое распространение получила количественная оценка ЭКГ, в том числе предсердного комплекса ЭКГ. По данным ряда экспериментальных и клинических работ [Ольбинская Л. И. и др., 1974; Poplawska W., 1972], продолжительность зубца *P*, особенно его левопредсердного внутреннего отклонения, является одним из критериев начальной стадии сердечной недостаточности. На основании анализа продолжительности зубца *P* и высоты диастолического давления в аорте, измеряемого непрямым методом у здоровых и больных гипертонической болезнью, можно получить высокую степень корреляции указанных параметров в обеих группах обследованных. Однако D. Nellins и соавт. (1972) не подтвердили этих данных, проведя у 28 больных с повышенным артериальным давлением и у 35 здоровых нормотоников (средний возраст каждой группы 41,2 года) измерение давления прямым методом (катетер в нисходящей аорте и в левом желудочке) и параллельное исследование высоты и продолжительности зубца *P* на ЭКГ, которые

анализировались по дважды записанным ЭКГ в обычных 12 отведениях со скоростью движения бумаги 50 мм/с и калибровкой 1 мВ—10 мм. Измерения производили два врача независимо друг от друга во II стандартном и I грудном отведениях. Регистрация ЭКГ осуществлялась синхронно с измерением давления инвазивным и бескровным методами. За норму принимали продолжительность зубца P 0,10 с, что соответствует общепринятым нормам ($0,09 \pm 0,015$ с). Авторы не нашли строгого параллелизма между величиной и продолжительностью зубца P и высотой систолического или диастолического артериального давления. Это можно объяснить разной техникой записи (скорость движения бумаги 25 и 50 мм/с) и разными способами записи давления (инвазивный и неинвазивный). Однако D. Nellins и соавт. (1972) пришли к выводу, что есть закономерная тенденция к увеличению продолжительности зубца P параллельно повышению диастолического давления и левом желудочке сердца, т. е. что этот показатель может быть использован для суждения о величине диастолического давления в полости левого желудочка, а следовательно, для раннего выявления снижения миокардиального резерва.

Изучая изменения зубца P на ЭКГ при артериальной гипертонии, R. Sandry (1976) пришел к выводу, что изолированное изменение зубца P указывает на «неадекватность кровообращения». Для оценки состояния левого предсердия, по данным ЭКГ, важно определять индекс Макруза [Macrus R., 1958] — отношение продолжительности зубца P к продолжительности интервала P — Q и левопредсердное внутреннее отклонение зубца P . Анализ этих показателей при динамическом наблюдении за больным может дать полезную информацию о степени миокардиальной недостаточности левого желудочка.

Л. И. Ольбинская и соавт. (1974) показали, что увеличение индекса Макруза более 2,78 и левопредсердного внутреннего отклонения более 0,063 с является признаком недостаточности миокарда левого желудочка.

В последние годы стали применять метод ортогональной электрокардиографии.

Таким образом, ЭКГ при правильном подходе и всесторонней расшифровке с использованием количественных параметров может дать весьма полезную информацию для диагностики миокардиальной недостаточности.

Анализ фазового состава систолы для оценки миокардиального резерва начали широко использовать с конца 50-х — начала 60-х годов. Затем в связи с успехами кардиохирургии и более широким распространением инвазивных методов исследования интерес к поликардиографическому анализу фазовой структуры систолы снизился, и многие кардиологи высказывали критические суждения о возможностях этого метода.

Однако в последние годы в периодической печати появляются работы, в которых на основании корреляций между данны-

ми, полученными с помощью поликардиографического метода, и данными прямой катетеризации полостей сердца дается положительная оценка этого бескровного метода, отмечается его удобство при длительном наблюдении за больными.

J. Willoms (1975) отмечает, что результаты неинвазивных методов оценки функции сердца, в частности измерение временных интервалов (пресистолического периода, периода изгнания и соотношения между ними), коррелируют с результатами, которые наблюдаются при катетеризации сердца. Следовательно, измерение временных интервалов может применяться для оценки функционального состояния сердца.

В. Л. Карпман (1965) большое диагностическое значение придает анализу фазовой структуры систолы в условиях физической нагрузки. По данным его многолетних клинико-физиологических исследований, сердечный цикл при физической нагрузке изменяется по типу гипердинамического синдрома, для которого характерно укорочение всех фаз систолы. Выраженность этого укорочения определяется интенсивностью и длительностью мышечной работы и практически может стать равной нулю. При этом сокращение миокарда приобретает наиболее рациональный, чисто изотонический характер — на протяжении всей механической систолы совершается изгнание крови из сердца. Внутрижелудочковое давление в этих случаях увеличивается по сравнению с его величиной в покое в 20—30 раз. Продолжительность изгнания может уменьшаться почти в 2 раза, а время изгнания минутного объема (ВИМО) увеличивается до 24,9 с (уд/мин 415,4 в покое). Уменьшение продолжительности изгнания сочетается с увеличением скорости изгнания крови из сердца. Благодаря этому ударный объем не только не уменьшается, но даже несколько увеличивается. Таким образом, при физической работе у здорового человека происходит наиболее рациональная перестройка фазовой структуры сердечного цикла в условиях нормально функционирующего миокарда.

По данным В. Х. Василенко и соавт. (1983), в оценке состояния сократительной функции миокарда надо учитывать изометрическое сокращение, скорость повышения внутрижелудочкового давления и мощность сокращения. Увеличение длительности изометрической фазы, скорости повышения внутрижелудочкового давления и мощности сокращения, по их мнению, является компенсаторным механизмом. D. Rater и соавт. (1973) считают, что во время фазы асинхронного сокращения происходит трансформация электрических явлений в механические. Начало этой фазы принято относить к началу электрической деполяризации желудочков, конец совпадает с началом систолического увеличения внутрижелудочкового давления и в нормальных условиях — с моментом закрытия атриовентрикулярных клапанов. Продолжительность этой фазы зависит от давления в полостях сердца во время наполнения и изменения тонуса сердечной мышцы.

Состояние обмена веществ в миокарде регулирует скорость распространения деполяризации. При атеросклеротическом кардиосклерозе и гипертонической болезни в связи с замедлением распространения сократительного процесса по гипертрофированному миокарду этот период сердечной деятельности удлиняется, а общая продолжительность механической систолы может быть неизменной [Карпман В. Л., 1965]. Укорочение фазы изгнания является тревожным симптомом, свидетельствующим об истощении резервов сердца, а в сочетании с удлинением периода изометрического сокращения может рассматриваться как признак функциональной недостаточности миокарда. Переход от систолы к диастоле желудочков включает период торможения и прекращения систолы, нулевую точку и период асинхронного расслабления миокарда. Различные нарушения этих соотношений свидетельствуют о снижении сократительной функции мышцы сердца [Ольбинская Л. И. и др., 1975; Luomanmäki X., Heikkilä J., 1969].

В последние годы при анализе фазовой структуры сердечного цикла большое значение придается анализу продолжительности диастолы и ее компонентов. Согласно данным В. Л. Карпмана (1965), в диастоле следует различать период расслабления и период наполнения. Период расслабления состоит из протодиастолического интервала, фазы изометрического расслабления и частично фазы быстрого наполнения. Период наполнения охватывает полностью фазу быстрого наполнения, диастазис, систолу предсердий и интерсистолический интервал. D. Weisdorf, D. Spodick (1976) проводили корреляцию длительности сердечного цикла и диастолы с временем изгнания левого желудочка и пришли к выводу, что длительность диастолы является важной детерминантой ударного объема.

Продолжительность диастолы левого желудочка при применении неинвазивных методов инструментальной диагностики можно изучать с помощью апекс-, эхокардио- и кинетокардиографии. В настоящее время при оценке фазовой структуры диастолы существенное значение придается продолжительности фаз изометрического расслабления, быстрого наполнения и систолы предсердия. Способность к увеличению скорости расслабления миокарда является одним из звеньев механизма адаптации сердца к повышенной нагрузке [Меерсон Ф. З., Капелько В. И. 1974]. В то же время продолжительность фаз изометрического расслабления, быстрого наполнения и систолы предсердия в известной степени обусловлена состоянием внутрисердечной гемодинамики и позволяет получить представление об изменениях внутрижелудочкового давления и кровенаполнения камер сердца [Оранский И. Е., Волков В. С., 1971].

Б. М. Коган и соавт. (1976) изучали изменение диастолических фаз у больных ИБС в условиях велоэргометрической нагрузки. Авторы пришли к выводу, что отсутствие укорочения таких компонентов диастолы, как фаза изометрического расслаб-

лепия и быстрого наполнения после физической нагрузки, является признаком снижения диастолического резерва миокарда.

В настоящее время в клинической практике для количественной оценки состояния сократительной функции миокарда пользуются индексом сократимости [Siegel J., Sonnenblick E., 1964]. Индекс сократимости — это отношение максимальной скорости нарастания давления в полости желудочка при его изометрическом напряжении к величине интегративного изометрического напряжения. Этот показатель, видоизмененный для условий терапевтической клиники, пользующийся бескровными методами, определялся в работах В. С. Смоленского и соавт. (1973), в которых проводились исследования с одновременной регистрацией артериального давления, минутного объема сердца методом радиокардиографии с альбумином, меченным ^{13}C , электро-, фо- и- и сфигмограммы сонной артерии. A. Weisler, G. Garrard (1971) показали, что если предвыбросный период (время от зубца Q на ЭКГ до точки начала быстрого подъема кривой каротидного пульса минус время распространения артериального пульса) превышает 0,11 с, то следует думать о начальной стадии сердечной недостаточности левого желудочка. При этом происходит снижение скорости движения стенки левого желудочка из-за объемного повышения давления в нем. Метод имеет много ограничений, поскольку увеличение времени деполяризации желудочка и повышение диастолического артериального давления могут также приводить к увеличению времени предизгнания.

Близко к методу поликардиографии стоит апекскардиография, обладающая довольно большими разрешающими возможностями в оценке продолжительности фаз сердечного цикла, особенно при анализе в условиях физической нагрузки [Ollendorff P., 1971].

В. Denef и соавт. (1973) для записи апекскардиограммы применяли силовой передаточный механизм. Апекскардиограммы записывали одновременно с кривой давления в левом желудочке у 16 собак. Регистрацию кривых производили до и после введения различных фармакологических агентов (изопретеренол, ангиотензин II, пропранолол). При различных гемодинамических условиях установлена высокодостоверная корреляция между максимальным значением первой производной давления в левом желудочке и калиброванной апекскардиограммой. Достоверная корреляция обнаружена также между производными показателя давления в левом желудочке (предельная скорость укорочения сократительных элементов, скорость укорочения сократительных элементов при постоянном изометрическом давлении и максимальная скорость при нулевой нагрузке), с одной стороны, и высотой и наклоном кинетокардиограммы — с другой. Авторы считают, что апекскардиограмма и ее первая производная достоверно коррелируют с показателями сократимости миокарда, измеряемыми инвазионными методами. E. Lang

(1971), определявший показатели сократимости миокарда по методу, предложенному К. Blumberger (1958), и гемодинамику методом поликардиографии механокардиографии [Bröemser P., Ranke C., 1933] у 21 больного с СН до и во время дигитализации метилдигоксином, считает, что в условиях фармакологических проб (гликозиды) эти изменения вполне достаточны и информативны для практической работы врача. Автор установил, что такие параметры, как частота пульса, длительность диастолы, продолжительность фазы изгнания, время систолической подготовки, время переформирования и повышения давления, минутный объем сердца, скорость повышения давления, которые определяются с помощью указанных неинвазивных методов в условиях фармакологических проб, имеют практически важное значение и дают ценную и достоверную информацию.

Однако, по данным И. Е. Оранского и В. С. Волкова (1971), определяемые в покое показатели фазовой структуры систолы левого желудочка не отражают полностью резервных возможностей миокарда. Так, при резко выраженном фазовом синдроме гиподинамии и отсутствии стенокардии больные сравнительно удовлетворительно переносили умеренные физические нагрузки, но даже при маловыраженном фазовом синдроме гиподинамии и существенном снижении резерва коронарного кровообращения во время физической нагрузки отмечали изменения в фазовой структуре систолы левого желудочка, свидетельствующие о возникновении острой левожелудочковой недостаточности.

Вероятно, правильно мнение, что поликардиографические и электрокардиографические данные имеют значение для оценки изменений в клиническом течении заболевания. Для выявления латентной стадии сердечной недостаточности и оценки степени нарушения сократительной функции миокарда (миокардиального резерва) полезно использовать комбинацию нескольких методов исследования.

Среди косвенных методов определения сократительной функции миокарда важное место занимает регистрация размеров (объема) сердца, в частности при рентгенологическом обследовании больного. Трехмерное измерение сердца следует считать наиболее точным. Абсолютную величину объема сердца целесообразно сопоставлять с поверхностью тела. Нормальный объем сердца у нетренированного мужчины составляет 350—450 мл/м², а у женщин — 300—400 мл/м². Однако абсолютный размер сердца независимо от качества и количества анализируемых параметров не является существенным фактором для диагностики начальной стадии сердечной недостаточности. Изменения размеров сердца в течение заболевания или в условиях физических и фармакологических нагрузок являются важными параметрами [Комаров Ф. И. и др., 1974, 1975, 1977; Ольбинская Л. И. и др., 1974].

Р. Frisch, Н. Klepzig (1972) считают, что компенсаторное увеличение сердца с перегрузками объемом или давлением не обязательно сопровождается сердечной недостаточностью.

К. Konig и соавт. (1971) у здоровых людей сопоставляли величину физических нагрузок и толерантность к ним с размерами сердца. Установлена прямая связь между размером в переднезадней позиции, максимальным ударным объемом, измеренным по методу Фика, и толерантностью к нагрузкам. Корреляция между объемом сердца, массой тела и его поверхностью — была найдена только у людей с нормальной толерантностью к физическим нагрузкам. У всех обследованных физическая нагрузка приводила к увеличению ударного объема в среднем на 60%, что, вероятнее всего, обусловлено выбросом резидуальной крови. Диастолические размеры сердца и конечное диастолическое давление оставались без изменений.

Данные литературы свидетельствуют о том, что длительная, повышенная физическая активность приводит к физиологическому увеличению размеров сердца (физиологическая гипертрофия, и адаптационная дилатация) без сердечной недостаточности. Увеличение сердца, обусловленное возрастанием диастолического притока, — это процесс приспособления к повышенным объемным нагрузкам. Увеличение сердца в этих случаях не является выражением его недостаточности [Frisch P., Klepzig H., 1972].

Перегрузки давлением компенсируются концентрической гиперфункцией со снижением остаточного количества крови, при этом сердце не увеличивается. Переход от стадии компенсации к стадии недостаточности приводит к увеличению сердца в диастолической и систолической конечной фазе. Однако известно, что нарушенная функция миокарда не сопровождается увеличением размеров сердца. Однако при его увеличении не всегда наблюдается недостаточность в состоянии покоя или при нагрузке [Смоленский В. С. и др., 1972; Комаров Ф. И. и др., 1977].

D. Aintabian (1976) у 173 больных коронарной болезнью произвели сопоставления рентгенологических размеров сердца и клинических, гемодинамических и ангиографических данных. Авторы обнаружили, что, по данным инвазивных методов исследования, при нормальных размерах сердца сердечная недостаточность была диагностирована только у 2,9% больных, а при увеличенных — у 26%. У больных с размерами сердца больше физиологической нормы отмечали повышение конечного диастолического давления и снижение фракции выброса по сравнению с этим показателем у больных, имевших нормальные размеры сердца. Асинергия наблюдалась у 55% больных с нормальными размерами сердца и у 82% — с увеличенными. В данной работе высказывается мнение, что больным со значительно увеличенными размерами сердца противопоказано исследование с применением инвазивных методов. В связи с этим авторы предлагают всем больным, подлежащим обследо-

ванию инвазивными методами, предварительно определять размеры сердца с помощью неинвазивных методов.

Н. Roskamm (1972), проводя рентгенологические исследования размеров сердца у здоровых нетренированных людей, у спортсменов и больных с кардиопатиями, пришел к выводу, что гармоническое увеличение сердца (даже вдвое) еще не означает патологии. Кроме того, по рентгенограммам, свидетельствующим о нормальных размерах сердца, не всегда следует делать вывод о хорошем функциональном состоянии миокарда. Рентгенограммы дают лишь общие представления о размерах сердца и его полостей. Для интерпретации полученных данных необходимо сопоставить результаты рентгенологического исследования с клиническими данными, ЭКГ, гемодинамикой и, что особенно важно, с физической работоспособностью. Авторы отмечают, что при здоровом или больном, но компенсированном сердце в условиях физической нагрузки нет диссоциации между его объемом, определяемым рентгенологически, и потреблением кислорода на 1 кг массы тела.

При болезнях сердца и сосудов рентгенологический метод дает большую информацию благодаря возможности изучать форму сердца и сосудов по рентгеновским снимкам и следить за пульсацией. И хотя современные рентгеноконтрастные инвазивные методы исследования дают значительно больше информации, чем простые рентгенологические бескровные методы, последние не утратили своего значения, особенно при динамическом наблюдении за больным в условиях физических нагрузок. Информационные возможности рентгенологического метода в оценке состояния сердца расширяются при привлечении эргометрических исследований с анализом динамики его рентгеновского объема (абсолютной и относительной массы и поверхности тела) в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку. Такое исследование позволяет судить о функциональной «достаточности» или «недостаточности» сердца с учетом его размеров.

Здоровое или больное, но компенсированное сердце с достаточным миокардиальным резервом в условиях субмаксимальной нагрузки уменьшается в размерах или не изменяется, а ударный объем его при этом увеличивается. Признаком скрытой декомпенсации является увеличение размеров сердца под влиянием нагрузки с уменьшением ударного объема. При этом исходные размеры сердца могут быть или нормальными, или увеличенными. В последнем случае увеличение размеров органа может быть проявлением процесса адаптационного приспособления абсолютно «достаточного» сердца. Эти выводы авторов подтверждены ангиографическими исследованиями.

И. Х. Рабкин, З. А. Григорян (1973) считают, что одной из возможностей количественной оценки состояния сердца является определение его объема рентгенологическим методом. Авторы показывают, что для этого нет необходимости выполнять

телерентгенограммы, а можно производить расчет объема по> обычным рентгенограммам при разных расстояниях «фокус— пленка». При этом наибольшую информацию представляют материалы рентгенологического изучения сердца при динамическом наблюдении за больными.

Таким образом, целенаправленное рентгенологическое исследование даст возможность оценить состояние сократительной способности миокарда по размеру (объему) сердца. Поэтому можно рекомендовать метод изучения размеров и объема: сердца для диагностики начальной стадии миокардиальной недостаточности.

В последние годы успешно используется метод радио-функциональной диагностики. С помощью радиоактивных веществ определяют не только параметры центральной (радиокардиография) и легочной (радиопульмонография) гемодинамики, но и состояние кровоснабжения миокарда и микрокардиальный кровоток (радиоиндикационная микроциркуляция сердца). Это расширяет теоретические представления о патогенезе заболеваний сердца и имеет большое практическое значение для диагностики [Donato L., 1973; Kleine N., 1973].

Радиокардиографическая функциональная диагностика прошла несколько этапов развития. В настоящее время с помощью специальной техники записи и регистрации удастся определять различные параметры функции сердца в течение нескольких сердечных циклов (до 100) без дополнительной инъекции радиоактивных субстанций [Karliner J. et al., 1972]. Преимущество регистрации многих сердечных циклов состоит в возможности получить действительно среднюю величину работы сердца. Получаемые величины несут в себе клинически ценную информацию, без которой нельзя проводить точного описания комплекса процессов.

В настоящее время такие радиоизотопные методики, как радиокардиография альбумином человеческой сыворотки, меченым радиоактивным изотопом йода (^{131}J), или радиопульмонография с радиоактивным изотопом ксенона (^{133}Xe), все шире входят в практику больниц. Однако эти методы исследования; требуют особых условий, что ограничивает их применение.

В то же время такие гемодинамические показатели, как минутный и ударный объем, дают важные сведения о состоянии насосной функции сердца, но недостаточно полно характеризуют инотропную его функцию. В связи с этим для правильного¹ представления о функциональном состоянии миокарда в целом необходимо оценить гемодинамические показатели в сопоставлении с показателями инотропизма миокарда [Ольбинская Л. И. и др., 1974].

Это особенно важно в диагностике начальной стадии сердечной недостаточности, так как она не всегда сопровождается: уменьшением работы сердца минутного и ударного объема. Гемодинамическая компенсация с увеличением массы мышцы серд

ца может поддерживаться механизмом Франка — Старлинга и другими компенсаторными механизмами.

В настоящее время самым современным и информативным неинвазивным методом функциональной диагностики считается эхокардиография. Этот метод позволяет с помощью импульсного отраженного ультразвука как бы развернуть и визуализировать внутренние структуры сердца. Метод получил признание в связи с абсолютной безвредностью и возможностью многократного повторения без ущерба для здоровья обследуемого.

Со времени первых работ J. Edler (1955) эхокардиография применялась в основном с диагностической целью для выявления характера врожденного или приобретенного порока сердца [Зарецкий В. В. и др., 1975, 1979; Малиновский Н. ИТ. и др., 1976; Joyner G., 1975; Lemke R. et al., 1980], перикардита [Joyner C., 1975], опухолей предсердий [Walpungner G., 1975], аневризмы сердца [Toshima H. et al., 1975], степени гипертрофии и аортальной регургитации [Зарецкий В. В. и др., 1979; Gray K., Barritt D. W., 1975].

В последние десятилетия ученые пытаются использовать ультразвук для оценки сократительной функции мышцы сердца. Важность и достоинства метода состоят в том, что он позволяет получить такие параметры кардиодинамики, которые до появления эхокардиографии можно было определить только с помощью прямой катетеризации полостей сердца.

При сравнении результатов исследований левого желудочка с помощью эхокардиографии и киноангиографии выявлена высокая степень корреляции конечного систолического и конечного диастолического объема левого желудочка, определяемых одновременно обоими методами ($r = 0,87$). Несколько меньшая зависимость наблюдалась при сопоставлении систолического выброса ($r = 0,72$). L. Teichholz и соавт. (1976) также получили одинаковые величины объемов сердца по данным эхо- и ангиокардиографии, особенно у больных без асинергии.

H. Feigenbaum (1975) на основании многолетних исследований с импульсным отраженным ультразвуком считает, что измерения размеров сердца в разные фазы сердечного цикла позволяют определять по эхокардиограмме степень сердечной недостаточности. R. Cooper и соавт. (1972) показали, что эхокардиография имеет большое значение для оценки состояния сократительной функции миокарда, поскольку позволяет с достаточной точностью определить такой показатель, как скорость укорочения круговых волокон миокарда, не прибегая к киноангиокардиографическим методам.

Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка методом эхокардиографии базируется на анализе данных, полученных при измерении внутренних размеров полости левого желудочка; объемов камер сердца, рассчитанных по эхокардиографическим кривым; показателей толщины, формы, амплитуды

и скорости движения стенок желудочка; характеристик движения митрального клапана, а также на анализе фазового состава сердечного цикла по эхокардиограмме. Кроме того, о состоянии миокарда левого желудочка можно судить по изменению параметров полостей правого желудочка, левого предсердия и особенностям пульсации корня аорты.

Известно, что 80% ударного выброса левого желудочка происходит за счет изменения малой оси желудочка в период систолы. В условиях перегрузки желудочка объемом доля ударного выброса за счет сокращения малой оси еще больше увеличивается и составляет 86% [Hood W., Rollet E., 1969]. Так как эхографический размер полости левого желудочка соответствует малой оси этой камеры сердца, то изменения данного параметра дают большую информацию о сократимости миокарда.

Изучение объемных показателей, полученных с помощью эхокардиографии, достаточно полно характеризует центральную гемодинамику, а следовательно, сократительную функцию миокарда левого желудочка. Особенно эффективно эти показатели могут использоваться в динамике у одного и того же пациента на протяжении развития заболевания для изучения влияния на сердце физической нагрузки, лекарственных препаратов, оперативного вмешательства и пр.

Существенным показателем в оценке контрактильности миокарда является систолическая экскурсия стенок левого желудочка. В норме экскурсия задней стенки левого желудочка составляет 0,85—1,2 см, а межжелудочковой перегородки — 0,42—0,63 см [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978]. Снижение этого показателя наблюдается у больных с диффузным и очаговыми поражениями миокарда. Кроме того, на эхокардиограмме часто наблюдается компенсаторное увеличение систолической экскурсии неповрежденного миокарда левого желудочка у больных ИБС.

Скорость сокращения и расслабления стенок левого желудочка также используется как один из показателей сократительной функции миокарда. Однако в повседневной практике принято учитывать лишь скоростные параметры движения задней стенки желудочка. Измерение скорости движения перегородки затруднено вследствие своеобразной формы ее систолического движения (наличие инцизуры, недостаточная четкость изгибов кривой движения перегородки), и поэтому такие параметры обычно редко используются.

У здорового человека максимальная скорость сокращения задней стенки в среднем составляет 4—6 см/с, а максимальная скорость расслабления — 10—18 см/с [Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. П., 1974; Зарецкий В. В. и др., 1979; Feigenbaum H., 1975]. Однако при получении данных параметров имеются существенные методические трудности. В частности, небольшое изменение угла наклона касательной к поверхности движения эндокарда при измерении максимальной скорости движения стенок

у одного и того же пациента порой приводит к значительным различиям получаемых величин. По этой причине скорость движения стенки желудочка нельзя считать надежным показателем нормальной и сниженной сократимости миокарда, однако эти показатели широко используются в практике.

Анализ движения неповрежденных митральных створок в некоторых случаях позволяет судить о величине диастолического давления в полости левого желудочка. В частности, у больных ХИБС с повышенным конечным диастолическим давлением иногда наблюдается «феномен $E_1—E_0$ », который связан с измененной эластичностью миокарда и сниженной скоростью раннего диастолического заполнения полости левого желудочка. Высокое конечное диастолическое давление в полости левого желудочка можно заподозрить также по пролонгированному интервалу $A—C$ на эхокардиограмме митрального клапана. Более того, постепенное увеличение интервала $A—C$ на фоне роста диастолического размера полости левого желудочка у больных в первые дни после возникновения острого инфаркта миокарда является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о нарастающем угнетении контрактильности миокарда [Corya B. et al., 1975].

Таким образом, метод эхокардиографии предоставляет большие возможности для оценки сократительной функции миокарда левого желудочка. Исследование этой функции сердца должно основываться на комплексном эхокардиографическом анализе. Следует также учитывать недостаточную надежность некоторых показателей (объемы камер сердца, скоростные параметры), при вычислении которых возможны методические погрешности.

Внедрение и совершенствование эхокардиографии, названной методом бескровной катетеризации, несомненно, позволяет весьма достоверно диагностировать начальную стадию сердечной недостаточности, не прибегая к катетеризации полостей сердца. В практической работе по диагностике начальной стадии сердечной недостаточности и оценке миокардиального резерва нельзя пользоваться каким-либо одним, даже самым информативным показателем. Опыт показывает, что комбинация методов представляет собой далеко не автоматическое суммирование информации. Все описанные неинвазивные методы приобретают существенное значение при динамическом наблюдении в поликлинических условиях, когда показатели анализируются через определенные промежутки времени или в условиях физических и фармакологических проб.

Инвазивные методы. Перспективы хирургического лечения ИБС позволили шире внедрить инвазивные методы исследования не только в urgentных ситуациях, но и при хроническом течении коронарной болезни. Из этой группы инструментально-рентгенологических методов диагностики наиболее распространена катетеризация полостей сердца и крупных сосудов. Ее первыми исполнителями считаются A. Cournaud,

H, Ranges (1941). Кривая внутрисердечного давления, записанная во время катетеризации, дает большой объем полезной информации о сократимости миокарда.

Однако сложные методы катетеризации только для определения сократимости левого желудочка не применяются. Получение подобной информации возможно в ходе диагностической катетеризации полостей сердца и вентрикулографии, в частности при ИБС, когда возникает вопрос о возможной хирургической коррекции недостаточного коронарного кровообращения.

Значение тестов с нагрузкой для оценки миокардиального резерва. Миокардиальный резерв выявляется только при дополнительной нагрузке на сердце. Проба с нагрузкой показана в тех случаях, когда исследования в покое не выявляют сердечной недостаточности. В качестве нагрузочного теста часто применяется искусственная стимуляция предсердий.

Широкое распространение получили методы оценки физической работоспособности с помощью изучения газообмена в условиях эргометрических нагрузок — спироэргографии. Для спироэргографических исследований нами применялся аппарат — «Спиrolит» (ГДР). Вычисляли величину потребления кислорода в покое, при выполнении максимальных или субмаксимальных нагрузок и в восстановительном периоде. Параллельно кривой потребления кислорода регистрировали другие параметры кардиогемодинамики, дополняющие данные спироэргометрии.

Наиболее простым считается тест с поэтапным увеличением эргометрической нагрузки, когда контролируют частоту сердечных сокращений, число дыханий в минуту и отмечают момент появления болей. В начальной стадии сердечной недостаточности на каждый удар сердца в условиях нагрузки выбрасывается неадекватное потребностям организма количество крови. В ответ на это компенсаторно учащается ритм работы сердца. Если это учащение не превышает должной для данной нагрузки частоты сокращений сердца в минуту, то можно считать, что у обследуемого больного компенсаторные механизмы достаточно эффективны и при предъявлении повышенных требований к миокарду (нагрузка) не наступает недостаточности его пропульсивной силы. Учет характера учащения частоты сердечных сокращений при нагрузках дает важную информацию о резервных возможностях сердечной мышцы. Однако в оценке перестройки работы аппарата кровообращения под влиянием физической нагрузки этот показатель у многих пожилых людей имеет ограниченные возможности, так как даже при нагрузках субмаксимальной мощности у них не наблюдается (значительного учащения ритма сердца. Это может привести к неправильной интерпретации уровня физической работоспособности.

Иногда на отдельных стадиях возрастающей нагрузки отмечается неадекватное повышение частоты сердечных сокращений относительно мощности нагрузки. Это может быть обусловлено

не снижением миокардиальной функции, а нетренированностью организма или нейрогуморальными влияниями. Поэтому, помимо частоты пульса, необходимо учитывать потребление кислорода, величину артериовенозной разницы и минутный объем сердца при данной нагрузке [Комаров Ф. И. и др., 1976]. Достаточно полную информацию о состоянии сократительной функции миокарда левого желудочка можно получить при сравнении кислородного пульса с размерами сердца, определяемыми рентгенологически [Ольбинская Л. И., Китаева И. Т., 1974].

У здоровых лиц имеется относительно тесная взаимосвязь между кислородным пульсом и размерами сердца: чем больше его размеры, тем выше максимальный кислородный пульс. Отсутствие этого соответствия указывает на нарушение сократительной способности миокарда или на недостаточность сердца, возникающую во время нагрузки. Этот метод дает хорошие результаты лишь в тех случаях, когда больной действительно показывает свои максимальные возможности, что не всегда можно достичь [Ольбинская Л. И., Китаева И. Т., 1974].

До настоящего времени нет единого мнения о характере нагрузки при проведении спироэргографического исследования. В. А. Крол (1974) на основании обследования 411 больных считает, что применение нагрузки стандартного типа (постоянной по величине) более целесообразно для уточнения функциональных возможностей аппарата внешнего дыхания и кровообращения, а субмаксимальной нагрузки — для определения физической работоспособности и изучения коронарных резервов сердца.

При пробе с возрастающей нагрузкой основным показателем считается максимальное потребление кислорода, которое позволяет определить максимальные возможности сердечно-сосудистой системы. Этой методике придают большое значение для выявления ранних признаков сердечной недостаточности.

Однако у больных ИБС не всегда можно применить возрастающие нагрузки, поскольку низкий коронарный резерв часто заставляет прекращать работу уже на первой ступени исследования [Комаров Ф. И. и др., 1976]. При нагрузках существенно изменяется ударный объем сердца. Нами выявлено повышение ударного объема примерно на 92% на уровне субмаксимальной нагрузки при увеличении частоты сердечных сокращений на 110 уд/мин и приросте потребления кислорода на 40% от исходного уровня.

Увеличение сердечного выброса происходит также за счет более полного опорожнения желудочков, т. е. за счет использования резидуального объема крови. С увеличением резидуального объема крови возрастает возможность большего увеличения ударного объема. Следовательно, в условиях интенсивной мышечной работы резидуальный объем крови становится некоторым образом мерой функционального состояния миокарда.

В. С. Смоленский и соавт. (1972), определяя динамику фаз систолы и объема сердца при дозированной велоэргометриче-

ской нагрузке, доказали, что динамику показателей фаз систолы левого желудочка и объема сердца в ответ на нагрузку можно использовать в диагностике доклинической стадии сердечной недостаточности у больных ИБС. Эти косвенные методы не идеальны, но являются одними из наиболее доступных тестов определения функциональной способности сердца.

Одним из наиболее доступных и распространенных методов диагностики миокардиального резерва является оценка результатов измерений кардиохронометрии систолы, диастолы и объема сердца в условиях нагрузки.

Кардиохронометрию сократительного процесса можно осуществлять по данным поликардиографии, в частности при синхронной записи ЭКГ, фонокардиограммы с V точки, основной и дифференциальной (первой производной) сфигмограммы сонной артерии.

Мы обследовали 326 больных ИБС, среди которых выделили две группы: 1-ю группу составили 164 больных (мужчин 153, женщин 11) в возрасте 32—76 лет, перенесших инфаркт миокарда давностью от 1 года до 10 лет; во 2-ю группу вошли 162 человека (мужчин 157, женщин 5) в возрасте 27—70 лет, страдавших стенокардией напряжения и не имевших анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда. У всех обследованных не было клинических признаков нарушения кровообращения или каких-либо других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На уровне субмаксимальных нагрузок динамика показателей систолы в обеих группах характеризовалась статистически достоверным укорочением всех ее фаз в сочетании с уменьшением периода изгнания крови из сердца и увеличением скорости повышения внутрижелудочкового давления.

Мы выделили два типа реакции на физическую нагрузку. Первый тип («адекватная» реакция) был у пациентов, выполнивших нагрузку в 500—600 кгм/мин и более в течение 5—6 мин при динамике фаз систолы, темпе роста числа сердечных сокращений и характере восстановительного периода, свойственным здоровым людям.

Второй тип («неадекватная» реакция) отмечен у тех пациентов, у которых при малых и средних нагрузках (до 400 кгм/мин в течение 5—6 мин или 400 кгм/мин в течение 1—2 мин) наблюдались выраженные внутрифазные сдвиги без параллелизма между темпом роста частоты пульса и мощности нагрузки; у некоторых больных был удлинён восстановительный период.

Функциональное состояние миокарда у больных ИБС обусловлено его сократимостью, степенью замещения мышечной ткани фиброзной, а также истинной гипертрофией непораженных участков миокарда. Если сократительный процесс в миокарде левого желудочка нарушен, происходит повышение диастолического давления в этой камере сердца, увеличение его объема и последующее расширение полости. Поэтому понятно, что

для выявления резерва миокарда целесообразно сопоставить показатели сократимости миокарда и объема сердца, особенно в условиях физической нагрузки.

При сопоставлении продолжительности периода изометрического сокращения с объемом сердца отмечено, что в тех случаях, когда изометрическое сокращение было удлинено при нормальном объеме органа, реакция на физическую нагрузку была, как правило, адекватной. Возможно, такое сочетание (удлинение изометрического сокращения и нормальный объем сердца) выгодно для организма и отражает его компенсаторно-приспособительную реакцию [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1977, 1978].

В случаях удлиненного изометрического сокращения и увеличенного объема сердца реакция на физическую нагрузку была неадекватной [Комаров Ф. И. и др., 1976].

Выявлена также зависимость между объемом сердца и скоростью повышения внутрижелудочкового давления, отражающей силу мышечного сокращения. У больных, объем сердца которых провышал 900 см^3 , а скорость повышения внутрижелудочкового давления в условиях нагрузки увеличивалась незначительно и составляла в среднем $1200\text{—}1500 \text{ мм рт. ст./с}$, отмечен второй тип реакции фаз систолы и частоты пульса на физическую нагрузку с увеличением объема сердца после нагрузки.

По-видимому, в этих случаях происходят повышение диастолического давления в левом желудочке и понижение тонуса мышцы сердца, а также чрезмерное укорочение фазы изометрического сокращения при нагрузках малой и средней интенсивности, что и лежит в основе миокардиальной недостаточности.

У всех обследованных с достоверно укороченным (по сравнению с должным) периодом изгнания крови в начальный отрезок аорты объем сердца был в той или иной степени увеличенным. Если укорочение периода изгнания было значительным, то под влиянием физической нагрузки объем сердца не уменьшался. У 93,7% обследованных больных ИБС перестройка структуры сердечного сокращения свидетельствует о хорошей сократимости миокарда в условиях нагрузки, а объем сердца у этих пациентов уменьшался или не изменялся [Ольбинская Л. И., Китаева И. Т., 1974].

Таким образом, динамика показателей кардиохронометрии сократительного процесса левого желудочка и объема сердца в ответ на дозированную физическую нагрузку может быть использована для диагностики начальной стадии сердечной недостаточности [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

Мы оценивали динамику сократительной функции миокарда левого желудочка сердца у больных ИБС путем регистрации эхокардиограмм на эхографе «Эколайн 20 А» и на отечественном эхокардиографе «Узкар» с использованием ультразвукового датчика диаметром 1,5 см и частотой 2,6 Гц. Для безвоздушного контакта с поверхностью кожи использовали глицерин.

Датчик помещали в третьем, четвертом или пятом межреберье у левого края грудины в положении больного лежа на спине.

При анализе эхокардиограмм обращали внимание на следующие показатели: конечный диастолический и конечный систолический размеры полости левого желудочка, конечный диастолический и конечный систолический объемы его, ударный объем левого желудочка, который представляет собой арифметическую разницу диастолического и систолического объемов в миллиметрах, фракцию изгнания, отношение ударного объема к диастолическому объему в относительных единицах или в процентах — скорость циркулярного сокращения миокарда, систолическую экскурсию задней стенки желудочка, скорость движения задней стенки левого желудочка в период систолы и скорость расслабления ее в период диастолы.

Анализ эхокардиограмм левого желудочка здоровых лиц показал, что диастолический размер левого желудочка сердца составляет $5,29 \pm 0,15$ см, конечный систолический $3,57 \pm 0,14$ см, фракция изгнания $0,71 \pm 0,03$ ед, а скорость циркулярного сокращения миокарда $0,96 \pm 0,06$ окр./с. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н., 1974; Беленков Ю. Н., 1975].

При анализе эхокардиограмм больных ИБС мы выделили три группы. У обследуемых 1-й группы конечный диастолический размер был больше, чем в контрольной группе, на 5%, а конечный систолический — на 16%. Фракция изгнания была на 18,9% ниже, чем в норме, а скорость циркулярного сокращения миокарда достоверно меньше ($0,71 \pm 0,04$ окр/с).

У больных 2-й группы конечный систолический размер превышал норму на 33,6%, а конечный диастолический — на 16%. Фракция изгнания была уменьшена на 31%, однако показатели движения задней стенки (экскурсия и скорость ее движения) уменьшились недостоверно. При сравнении количественных эхокардиографических показателей обследуемых 1-й и 2-й групп отличия по всем показателям оказались недостоверными, но увеличение размеров полости желудка и уменьшение фракции изгнания были значимы.

В 3-й группе конечный диастолический размер полости составлял $6,56 \pm 0,28$ см, конечный систолический — $5,27 \pm 0,23$ см. Фракция изгнания укоротилась до $0,45 \pm 0,01$ ед, а скорость циркулярного сокращения миокарда до $0,68 \pm 0,04$ окр/с.

При сопоставлении показателей обследуемых 3-й и 2-й групп отличия оказались недостоверными по всем показателям, но значимыми относительно конечного диастолического и конечного систолического объемов, а также фракции изгнания.

Определение показателей прироста (А%) позволило установить, что у больных 3-й группы конечный диастолический размер был больше, чем у больных 2-й группы, на 11%, а конечный систолический на 10%. Фракция изгнания уменьшилась на 9,2%, а скорость укорочения круговых волокон на 12%.

Таким образом, у больных 1-й группы была снижена фракция изгнания до $0,59 \pm 0,03$ ед, скорость циркулярного сокращения миокарда до $0,71 \pm 0,02$ окр/с, что сочеталось с увеличением диастолического размера на 5% и систолического на 16% относительно нормы. У больных 2-й группы анализируемые параметры изменились более существенно: фракция изгнания уменьшилась в среднем до $0,49 \pm 0,02$ ед., а скорость циркулярного сокращения миокарда до $0,63 \pm 0,05$ окр/с, систолический размер увеличился на 33,6%, диастолический на 16% относительно нормы. У больных 3-й группы фракция изгнания также была снижена в среднем до $0,45 \pm 0,01$ ед, а скорость циркулярного сокращения миокарда до $0,68 \pm 0,04$ окр/с. Конечный систолический размер был увеличен на 41,6%, а конечный диастолический на 24% относительно нормы. По данным эхокардиографии, прогрессивное увеличение размеров полости левого желудочка наряду с уменьшением показателей сократимости образует своеобразные «ножницы» как отражение недостаточности сократительной функции миокарда.

Высокая сопоставимость эхокардиографических показателей сократительной функции миокарда в покое с результатами комплексных инструментально-рентгенологических исследований в условиях нагрузки дает основание полагать, что метод эхокардиографии весьма перспективен в оценке миокардиальной функции, особенно у тех больных ИБС, у которых малый коронарный резерв не позволяет производить исследования в условиях физической нагрузки.

Для расчета давления в легочной артерии и анализа показателей сократимости миокарда правых камер сердца необходима синхронная запись ЭКГ, фонокардиограммы с места проекций легочной артерии и флебограммы наружной яремной вены. Регистрация (флебограммы осуществляется с помощью контактных пьезоэлектрического или фотоэлектрического датчика (в последние годы для этих целей сконструированы бесконтактные датчики). Запись производится на любой многоканальный (не менее трех каналов) кардиограф в положении больного лежа на спине, с подложенным на уровне лопаток валиком, запрокинутой назад и повернутой влево головой (при записи флебограммы правой наружной яремной вены) и несколько приподнятым подбородком; больной должен задержать дыхание в положении, среднем между вдохом и выдохом. Датчик устанавливается в правой надключичной ямке снаружи от *m. sternocleidomastoideus* по ходу наружной яремной вены.

При анализе флебокардиографических кривых определяют длительность систолы правого предсердия, изометрического сокращения, изометрического расслабления, фазы изгнания, протодиастолы и наполнения правого желудочка, а также давление в легочной артерии по номограммам [Burstin L., 1967]. Флебокардиограммы регистрируются в покое и непосредственно

после выполнения обследуемым субмаксимальной или пороговой велоэргометрической нагрузки (период ранней реституции).

В наших исследованиях флебокардиограммы регистрировали на 16-канальном мингографе с помощью контактного пьезоэлектрического датчика. При анализе результатов исследования больных разделили на 3 группы в зависимости от толерантности к физической нагрузке; 1-ю группу составили 11 больных (средний возраст $47,2 \pm 1,63$ года) с высокой толерантностью к нагрузкам (500—600 кгм/мин); 2-ю группу составили 17 больных (средний возраст $47,6 \pm 2,23$ года), у которых пороговая нагрузка была равна 300—400 кгм/мин; в 3-ю группу включили 19 больных с наиболее низкой толерантностью к физической нагрузке (до 200 кгм/мин включительно), средний возраст $52,6 \pm 3,25$ года. Продолжительность нагрузки в каждой группе 5 мин. Межгрупповые отличия по возрастной характеристике были статистически недостоверны.

Изучение флебокардиографических показателей в условиях велоэргометрической нагрузки позволяет выявить изменения сократительной функции миокарда правых отделов сердца. Важно отметить, что у больных ИБС без клинических признаков сердечной недостаточности застойного типа при исследовании состояния сократительной функции миокарда правого предсердия и желудочка в условиях физической нагрузки выявляется отклонение в кардиохронометрии сократительного процесса этих камер сердца, что свидетельствует о включении их в патологический процесс. Этот факт, а также то обстоятельство, что в условиях покоя в структуре сокращения правых отделов сердца у данной категории больных не отмечалось отклонений, свидетельствуют о том, что правые отделы сердца включаются в компенсаторную цепь при ослаблении сократительной функции миокарда левого желудочка, в данных исследованиях — под влиянием нагрузки [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

Простота и доступность метода, с одной стороны, и важность подобной информации — с другой, позволяют рекомендовать флебокардиографическое обследование больных в условиях нагрузочных проб в стационарах и поликлиниках как один из методов выявления компенсаторной перестройки аппарата кровообращения и ее трансформации в начальную стадию сердечной недостаточности.

Сопоставление показателей сократимости правых и левых отделов сердца с данными коронарографического обследования больных ИБС позволило установить, что у больных с нормальной проходимостью крупных артерий коронарной системы имеются лучшие показатели сократимости относительно тех же данных у больных с коронарным атеросклерозом той или иной степени. При поражении одной главной ветви коронарного русла изменения касаются только структуры сокращения левого желудочка. У таких больных не отмечается нарушения кардио-

хронометрии сократительного процесса левого предсердия и правых отделов сердца [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

Худшие показатели сократительной функции миокарда отмечены при поражении 3—4 главных артерий коронарной системы. У таких больных нарушение сократительного процесса миокарда левого желудочка сочетается с гиперфункцией левого предсердия, берущего на себя компенсаторную функцию при ослаблении инотропной и насосной функции миокарда левого желудочка. В этой же группе больных наблюдались изменения сократимости правых отделов сердца. Был удлинен период напряжения и укорочен период расслабления правого желудочка, увеличилась также продолжительность фазы напряжения и систолы правого предсердия, что свидетельствовало о включении в компенсаторный процесс не только левого предсердия, но и правых камер сердца [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1977].

Анализ наших данных показал, что лишь у больных с поражением не менее трех главных артерий коронарной системы происходит закономерное и достоверное снижение насосной функции миокарда. При поражении одной или двух коронарных артерий такой закономерности нет. Таким образом, абсолютной зависимости между числом пораженных атеросклерозом главных артерий коронарного русла и состоянием сократительной функции миокарда не отмечено, так же как нет абсолютного параллелизма между числом перенесенных инфарктов миокарда и количеством пораженных коронарных артерий.

Сопоставление полученных показателей позволило установить зависимость между степенью сужения коронарных артерий и степенью нарушения сократительного процесса миокарда левого желудочка.

Так, при I степени сужения коронарных артерий продолжительность периода напряжения левого желудочка составляла в среднем $0,136 \pm 0,0004$ с, а при IV степени сужения $0,145 \pm 0,0003$ с. В вариационно-статистическом ряду отличия были в высокой степени достоверны.

Умеренная степень стеноза коронарных артерий не приводила к существенному изменению продолжительности изгнания крови в начальный отрезок аорты, но при IV степени сужения или окклюзии одной из главных артерий коронарного русла продолжительность периода выброса крови левым желудочком значительно уменьшалась (в среднем до $0,212 \pm 0,0004$ с), что приводило к увеличению остаточного объема левого желудочка. Признаком ослабления пропульсивной функции миокарда у данной категории больных ИБС было уменьшение времени расслабления левого желудочка. При нарушении сократительной функции левого желудочка сердца в процесс закономерно вовлекалось левое предсердие. Анализ показателей контрактильности миокарда левого предсердия в зависимости от сужения коронарных артерий выявил, что по мере увеличения степени стеноза сосудов прогрессивно увеличивается продолжитель-

ность периода напряжения миокарда предсердия. Этот показатель у больных с IV степенью сужения коронарных артерий составлял в среднем $0,062 \pm 0,006$ с, что достоверно отличается от продолжительности периода напряжения левого предсердия у больных с умеренной степенью стеноза одной из главных артерий коронарного русла ($0,056 \pm 0,005$ с). Систола левого предсердия, наоборот, укорачивалась по мере увеличения степени сужения, а показатель пассивного опорожнения левого предсердия, отражающий начальную недостаточность миокарда этой камеры сердца, увеличивался по мере нарастания сужения сосудов и у больных с окклюзией одного из стволов коронарного русла составлял $1,38 \pm 0,46$.

Поскольку вовлечение левого предсердия в патогенетическую цепь является отражением недостаточности миокарда левого желудочка, можно предположить, что степень сужения коронарного артериального русла является одним из определенных критериев в развитии сердечной недостаточности. Однако исследования показали, что сократительная функция миокарда правого желудочка и правого предсердия не зависит от степени стеноза главных коронарных артерий. Статистически достоверные отличия показателей сократимости миокарда левого предсердия отмечались только у больных с IV степенью сужения. Таким образом, абсолютной зависимости между сужением коронарных сосудов и изменением показателей сократимости миокарда не наблюдается, но худшие параметры контрактильности левых отделов сердца имели место у больных с окклюзией одного из главных стволов коронарной системы.

При индивидуальном анализе с учетом клинической картины заболевания мы смогли отметить, что независимо от числа пораженных артерий и степени сужения их просвета показатели инотропной и пропульсивной функций миокарда были лучше у тех больных, у которых не было стенокардии или были редкие ее приступы при коротком анамнезе болезни. При прочих равных условиях (число пораженных артерий и степень их сужения) показатели сократительности чаще были хуже у больных более старшего возраста.

Физическая работоспособность и миокардальный резерв. Сократимость мышцы повышается при физической нагрузке, а у людей с интактным миокардом повышается пропорционально увеличению мощности нагрузки. У больных ИБС сократительная функция миокарда в условиях нагрузки зависит не только от ее мощности, но и от тяжести заболевания. Пока коронарный кровоток адекватен потребности миокарда в кислороде, показатели сократимости зависят только от мощности нагрузки. Неадекватное снабжение миокарда кислородом приводит к понижению его сократительной функции, что выражается в изменении гемодинамических параметров, биохимических показателей энергетического обмена и снижении физической работоспособности.

Интегральным показателем, отражающим функциональное состояние сердечно-сосудистой системы во время нагрузки, может служить уровень потребления кислорода, достигаемый при максимальной по напряженности мышечной работе [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

В последние годы для оценки физической работоспособности широко применяют спироэргометрию для исследования газообмена в условиях нагрузок максимальной и (или) субмаксимальной мощности. Метод основан на изучении адаптационных реакций организма при переходе от состояния покоя к состоянию нагрузки и скорости репаративных процессов при переходе от состояния нагрузки к состоянию покоя по качественному и количественному анализу кривой потребления кислорода и выделения углекислоты.

У здоровых людей и спортсменов эта оценка производится на уровне максимальных нагрузок, у больных — на уровне индивидуально переносимых субмаксимальных или пороговых нагрузок. В нашей стране для спироэргометрического исследования широко используется аппарат «Спиrolит» производства ГДР. Метод спироэргометрии правильнее называть спироэргографией, поскольку эта методика позволяет регистрировать на бумаге потребление кислорода и выделение углекислоты в процессе мышечной работы.

При анализе спироэргографической кривой производят качественную и количественную оценку. Качественная оценка включает анализ высоты подъема кривой, быстроты достижения плато на уровне максимального потребления кислорода, характера возврата кривой к исходному уровню в восстановительном периоде. Количественная оценка состоит из определения следующих показателей: 1) суммы полупериодов адаптации и восстановления в секундах; 2) коэффициента восстановления (частное отдыха) — отношение прироста потребления кислорода во время работы к кислородному долгу в восстановительном периоде, что отражает способность организма к ликвидации кислородного долга; 3) кислородного пульса покоя и нагрузки, т. е. количества кислорода, доставляемого тканями при каждом сердечном сокращении, что дает представление о величине ударного выброса и может служить критерием эффективности производимой физической работы; 4) потребления кислорода на 1 кгм работы — показатель экономичности работы или адекватности затраченных усилий относительно мощности нагрузки; 5) потребления кислорода на 1 кг массы тела в покое и в условиях нагрузки субмаксимальной мощности.

Мы исследовали физическую работоспособность при положении обследуемого полулежа на специальном столе. Нагрузка выполнялась на велоэргометре «Элема» (Швеция). Индивидуальная переносимость нагрузки определялась предварительно за 1—2 дня до спироэргографического исследования.

Состояние газообмена в покое, в условиях велоэргометриче-

ской нагрузки и в периоде реституции изучено у 71 человека (54 больных ИБС и 17 здоровых людей, составивших контрольную группу). Среди больных ХИБС 15 человек (14 мужчин и 1 женщина, средний возраст 49,6 года) перенесли один крупноочаговый инфаркт миокарда, 12 мужчин (средний возраст 46,5 года) — один мелкоочаговый инфаркт миокарда и 10 мужчин (средний возраст 53,5 года) были с документированными повторными инфарктами миокарда. К моменту обследования 38 больных страдали стенокардией напряжения, 73% из них не имели электрокардиографических признаков постинфарктного кардиосклероза; 16 больных, перенесших инфаркт миокарда, к моменту исследования не страдали стенокардией. Ни один из обследованных не имел других заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе стабильной артериальной гипертонии и клинических признаков мышечной недостаточности сердца.

Показатели физической работоспособности оценивали в зависимости от числа и характера перенесенных инфарктов миокарда, возраста обследованных, характера стенокардии и толерантности к физической нагрузке. Уровень газообмена, помимо мощности выполняемой работы и состояния сердечно-сосудистой системы, зависит также от функциональных возможностей дыхательной системы. Поскольку обследованные больные не имели явных заболеваний дыхательной системы (хронический бронхит, хроническая пневмония, эмфизема легких и т. д.), изменения газообмена у них определялись главным образом функциональными возможностями сердечно-сосудистой системы.

При анализе спироэргометрических показателей в зависимости от мощности произведенной работы мы разделили больных ИБС по их способности выполнять нагрузки на 3 группы. В 1-ю группу (11 человек) вошли больные с высокой толерантностью к физическим нагрузкам (600—800 кгм/мин), 2-ю группу (23 человека) составили больные, толерантность к нагрузкам у которых была 300—600 кгм/мин; 3-ю (20 человек) — больные с низкой толерантностью к физической нагрузке (до 300 кгм/мин). Продолжительность выполнения нагрузки на каждой мощности была не менее 5 мин.

Работы В. А. Крола (1974), В. П. Померанцева и соавт. (1975), показали, что физическая работоспособность организма с возрастом снижается. В связи с этим мы произвели сопоставление возраста, роста и массы тела больных ИБС, выполнивших нагрузки различной мощности. Статистически достоверными были отличия между показателями больных первой и второй и первой и третьей групп по росту и между показателями больных первой и третьей групп по возрасту. Межгрупповые отличия по массе тела были недостоверными.

Результаты наших исследований показали, что потребление кислорода на 1 кг массы тела в покое у больных, выполнявших различный объем нагрузки, было одинаково. В условиях велоэргометрической нагрузки, независимо от мощности выполняе-

мой работы, потребление кислорода на 1 кг массы тела увеличивалось во всех анализируемых группах, что соответствует данным литературы [Крол В. А., 1974; König K. et al., 1971]. Однако степень увеличения была разная: наибольшая (240%) у больных с высокой толерантностью к физической нагрузке и наименьшая (90%) у больных с низкой толерантностью к нагрузкам. В статистически-вариационном ряду прирост кислорода на 1 кг массы тела во время нагрузки у больных анализируемых групп был статистически достоверным. В процентном выражении прирост потребления кислорода на 1 кг массы тела в условиях нагрузки у больных 2-й группы был на 47%, а у больных третьей группы — на 70% меньше, чем у больных 1-й группы.

Прирост потребления кислорода на 1 кг массы тела при нагрузке относительно состояния покоя определяется, помимо других факторов, объемом выполняемой работы. В этом отношении больные первой группы, выполнившие наибольший объем работы, демонстрировали наибольший прирост потребления кислорода. Однако надо учесть, что у обследуемых всех групп потребление кислорода во время нагрузки статистически достоверно отличалось от потребления его в покое. Следовательно, резервные возможности были использованы широко и тем не менее потребление кислорода на 1 кг массы тела у больных 3-й группы оказалось значительно меньшим, чем у больных 1-й и 2-й групп. Это может быть расценено как отражение функциональной недостаточности мышцы сердца или (и) коронарного резерва.

Потребление кислорода на 1 кгм работы считается объективным критерием физической работоспособности, учитывающим мощность выполняемой нагрузки. Наибольшее потребление кислорода на 1 кгм работы наблюдалось у больных с низкой толерантностью к нагрузкам ($4,86 \pm 0,60$ мл кислорода на 1 кгм работы), что было достоверно больше, чем у больных 1-й и 2-й групп. У обследуемых 2-й группы потребление кислорода на 1 кгм работы было выше, чем у больных 1-й группы, несмотря на то, что последние выполняли нагрузки значительно большей мощности.

Прирост потребления кислорода на 1 кгм работы у больных 2-й группы был на 35%, а у больных 3-й — на 130% больше, чем у больных 1-й группы. Это свидетельствует о том, что на выполнение нагрузки меньшей мощности обследуемым 3-й группы приходится затрачивать значительно больше кислорода, чем 1-й и 2-й групп на выполнение нагрузок большей мощности.

Важное значение в оценке состояния сократительной функции миокарда имеет так называемый кислородный пульс. Известно, что снабжение миокарда кислородом в основном зависит от скорости коронарного кровотока и концентрации кислорода в коронарном русле. Снабжение миокарда кислородом может увеличиваться за счет повышения напряжения кислорода в венеч-

ных артериях. Оно может увеличиваться также за счет рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений при повышении потребности миокарда в кислороде. Поскольку у больных ИБС повышение уровня коронарного кровотока ограничено высоким сопротивлением венечных сосудов, снабжение кислородом во время нагрузки происходит преимущественно за счет увеличения ритма сердца. Поэтому потребление кислорода за один сердечный удар может служить критерием достаточности коронарного и (или) мышечного резерва. В связи с этим оценивается кислородный пульс — производный показатель, зависящий от потребления кислорода в покое (во время нагрузки) и числа сердечных сокращений.

Кислородный пульс в состоянии покоя у больных анализируемых групп был одинаков. В условиях велоэргометрической нагрузки субмаксимальной мощности отмечалось повышение его во всех группах. У больных с наиболее высокой толерантностью к нагрузке он увеличился на 47%. Во 2-й группе прирост кислородного пульса во время нагрузки был значимым (28,5%), а у больных 3-й группы он был минимальным (8,8%). Межгрупповой анализ величины кислородного пульса в условиях нагрузки показал, что у больных 3-й группы показатель «кислородного пульса» достоверно отличался от такового в 1-й и 2-й группах. Таким образом, у обследуемых 3-й группы количество миллилитров кислорода, доставляемое тканями за один удар сердца, было наименьшим, и в процессе работы у этих больных раньше наступило кислородное голодание.

Л. К. Павельчук (1974) придает большое значение в оценке функциональных возможностей сердечной мышцы коэффициенту восстановления. В наших наблюдениях этот коэффициент был наименьшим у больных с низкой толерантностью к велоэргометрической нагрузке ($2,20 \pm 0,1, 3$), что было меньше на 75%, чем у больных 1-й группы, и на 6%, чем у больных 2-й группы. Это свидетельствовало о более высоком кислородном долге у обследуемых 3-й группы, а также о малых репаративных возможностях данной категории больных.

Этот вывод подтверждался анализом показателя суммы полупериодов адаптации и восстановления, который характеризует время приспособительных реакций и состояние восстановительных процессов. У больных с низкой толерантностью к нагрузке сумма полупериодов адаптации и восстановления была наибольшей (на 27% больше, чем в 1-й, и на 13% больше, чем во 2-й группе).

Анализ спирографических показателей у больных ИБС в зависимости от мощности выполняемой нагрузки позволил выявить недостаточность адаптационных реакций и малые резервные возможности миокарда у больных с низкой толерантностью к физическим нагрузкам.

Наибольшее влияние на величину энергозатрат и эффективность каждого сердечного сокращения, на количество милли-

литров кислорода, доставляемого тканями организма с каждым ударом сердца, а также на характер восстановительных и адаптационных процессов оказывает выраженность стенокардического синдрома [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

Признаком начальной стадии недостаточности сердца, а следовательно, снижения миокардиального резерва, по данным спироэргографии, можно считать неадекватное потребление кислорода мышцей сердца при снижении общей работоспособности.

В целом приведенные выше материалы свидетельствуют, что определение миокардиального резерва (так же, как и коронарного) необходимо выполнять в условиях повышенных требований к миокарду. При проведении с этой целью велоэргометрической нагрузки возникают трудности, связанные с лимитированием физической работоспособности низким коронарным резервом.

Для суждения о резервных возможностях миокарда нагрузка должна быть субмаксимальной по мощности и не менее 5 мин по продолжительности (условия «стеди стейт»). Потребление кислорода в этих условиях в значительной мере отражают истинную функциональную способность миокарда.

В связи с этим при низком коронарном резерве невозможно провести исследование сократительной функции миокарда на тех уровнях нагрузки, которые позволили бы определить резервные возможности сердечной мышцы. В этих случаях определение миокардиального резерва должно осуществляться после максимально возможного улучшения коронарного резерва.

Глава III

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОРОНАРНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коронарная недостаточность (КН) моделируется либо путем значительного снижения притока крови к миокарду по венечным артериям, либо существенным и/или длительным увеличением нагрузки на сердце, а также комбинацией этих двух групп воздействий.

Первое достигается с помощью компрессии коронарных сосудов различной степени (например, зажимом, лигатурой, аме-роидом) или их обтурации (зондом, баллончиком, эмболом, тромбом). Второе — повышением хроно- и/или инотропной функции сердца (например, стимуляцией нервных окончаний симпатической нервной системы, ее центров или введением симпатомиметиков; значительной физической нагрузкой).

Сердечная недостаточность воспроизводится или прямым повреждением миокарда, или путем функциональной перегрузки сердца. Факторы 1-й группы условно можно разделить на 3 подгруппы в зависимости от их природы: физического (напри-

мер, травмы миокарда, сдавление сердца экссудатом, опухолью, гематомой, воздействие электрического тока), химического, в том числе биохимического (высокие концентрации адреналина, тироксина, разобщителей процесса окислительного фосфорилирования и др.), и биологического (вирусы, паразиты, бактерии и их токсины) характера. К этой же группе относится и коронарная недостаточность, обуславливающая повреждение миокарда вследствие дефицита кислорода и субстратов метаболизма.

Функциональная перегрузка сердца может быть вызвана либо чрезмерным увеличением объема крови, притекающей к сердцу, либо значительным повышением сопротивления ее изгнанию из желудочков в аорту и легочную вену. Это может быть результатом изменений в самом сердце (воспроизведение стеноза или недостаточности клапанных отверстий, уменьшение массы миокарда в результате его ишемии или некроза), в сосудистой системе (стеноз аорты, артериовенозные шунты, артериальная гипертензия), в системе крови (гиперволемиа, полицитемия), в системе нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности (чрезмерная активация симпатергических воздействий, гипертиреоз).

В настоящей работе КН воспроизводили на крысах и собаках путем перевязки нисходящей ветви левой венечной артерии на границе ее верхней и средней трети. Сердечная недостаточность развивалась вследствие выпадения из сократительного процесса обширного участка миокарда передней стенки левого желудочка в результате его длительной (40—120 мин) ишемии.

У крыс (самцы, масса 200 ± 20 г), операции выполняли под уретановым наркозом (1200 мг/кг внутривенно) в условиях искусственной вентиляции легких атмосферным воздухом. После рассечения кожи и левосторонней торакотомии вскрывали перикард. Под коронарную артерию (у крыс она проходит, как правило, в толще миокарда на глубине 0,5—1 мм) подводили нить с использованием атравматической иглы. С целью защиты артерии сердца и миокарда от механического повреждения использовали специальную прямоугольную пластмассовую пластинку [Литвицкий П. Ф., 1982]. Концы нити проводили **че-> рез** отверстия защитной пластинки и накладывали ее на миокард. Лигатуру затягивали двойным или тройным скольз^ **Щим** (!) узлом на верхней поверхности пластинки (рис. 1). При этом закрытие просвета артерии обеспечивается благодаря плотному прижатию сосуда нитью к нижней поверхности пластинки при затягивании узлов лигатуры. Распускание лигатуры (при повторном пережатии сосуда) или снятие ее (при однократном) достигается путем расслабления узлов с помощью пинцета (**в** первом случае) или перерезкой лигатуры (во втором) на **верхней** поверхности пластинки. Малая степень механического повреждения миокарда и сосудов обеспечивается тем, что все наиболее травматичные манипуляции (затягивание узлов лигатуры, распускание **их** или перерезка) проводятся не на поверхности

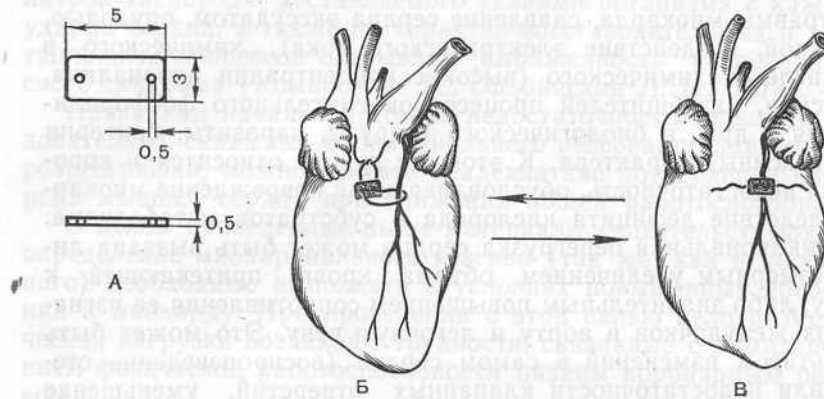


Рис. 1. Схематическое изображение защитной пластинки и методики ее наложения на коронарную артерию сердца у экспериментального животного. А — защитная пластинка: 1 — вид сверху; 2 — вид сбоку (размеры в миллиметрах); Б — лигатура подведена под артерию; В — лигатура затянута на поверхность пластинки.

миокарда или стенки артерии, а на защитной пластинке. Воспроизведение КН, таким образом, позволяет моделировать не только ишемию миокарда различной длительности, но и постишемическую реперфузию, т. е. острую транзиторную КН (ОТКН). ОТКН, воспроизводимая данным способом, близка по характеру изменений сократительной функции сердца (СФС), динамике нейроэфektorных регулирующих влияний на миокард, биохимическим, гистологическим, электронно-микроскопическим изменениям к таковым при ОТКН, моделируемой на других видах животных, и другими способами [Косицкий Г. И., 1965; Судаков К. В., Ульянинский Л. С., 1980; Shen A., Jennings R., 1972; Jennings R., 1974].

При воспроизведении ОТКН описанным способом в среднем у 98% животных в первые 10—20 мин периода ИшМ наблюдаются различные нарушения ритма сердца. При этом пароксизмальная тахикардия (ПТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) суммарно регистрируются более чем у 60% крыс. Продолжительная (более 40—60 мин) и обширная локальная ИшМ обуславливает развитие сердечной недостаточности. Постишемическая реперфузия (ПРП) после кратковременной (10 мин) ИшМ сопровождается, как правило, восстановлением сократимости мышцы сердца до исходного уровня, развитием аритмий у всех животных. Из них ПТ и ФЖ отмечается более чем у 80%, а у остальных — экстрасистолия.

При ПРП после 20 мин ИшМ показатели контрактильного процесса имеют тенденции к восстановлению до величин, близких к исходным (хотя и не достигают их на раннем этапе реперфузии). У 87% крыс наблюдаются аритмии, из них ПТ в среднем у 43% и экстрасистолия у 57%.

Длительная (40, 120 мин) ИшМ и последующая ПРП обуславливают у всех животных депрессию СФС вплоть до развития сердечной недостаточности и сопровождаются экстрасистолией в среднем у 50% животных. При этом важно подчеркнуть, что ранний период ПРП (первые 10—20 мин) после ИшМ продолжительностью 40 и 120 мин характеризуется прогрессирующим снижением показателей СФС [Литвидкий П. Ф., 1979, 1984]. В последующем они стабилизируются на этом пониженном уровне, а затем при адекватной медикаментозной терапии имеют тенденцию к нормализации. При этом восстановительный период может длиться несколько недель.

Приведенная выше методика позволяет воспроизвести ОТКН с различной длительностью периода ИшМ, что дает возможность получить основные экспериментальные модели ХИБС — стенокардии, предынфарктного синдрома и состояний после хирургического (например, аортокоронарное шунтирование) или медикаментозного (например, лизис тромба, дезагрегация форменных элементов крови) восстановления коронарного кровотока в остром периоде инфаркта (см. схему 4). ОТКН сопровождается также развитием сердечной недостаточности как в период ИшМ (при длительности ишемии 40 мин и более), так и на раннем этапе последующей реперфузии. Кроме того, ОТКН является моделью для воспроизведения различных видов (экстрасистол, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции) «ишемических» и «реперфузионных» аритмий.

ИБС проявляется главным образом в виде стенокардии стабильного и нестабильного течения, в основе которой лежит, как уже подчеркивалось, острая транзиторная коронарная недостаточность с различной продолжительностью периода ИшМ. Данные мониторинга наблюдения свидетельствуют о том, что при ИБС нередко отмечаются многократные повторные эпизоды преходящей ИшМ длительностью как правило, до 5—10 мин. При этом возможно несколько допущений относительно последствий такой повторной ОТКН. Она может либо оказывать кумулятивный повреждающий сердце эффект, либо препятствовать развитию этого эффекта подобно тому, как тренировки сеансами умеренной гипоксии или действие кратковременных стрессорных воздействий уменьшает степень повреждающего действия значительной гипоксии или сильного стресса [Меерсон Ф. З., 1975], либо оказывать сочетанное и повреждающее и адаптивное действие. Учитывая эти факты и соображения, нами было проведено сопоставление динамики электрокардиографических изменений при однократной коронароокклюзии и при повторных кратковременных эпизодах локальной ишемии с последующей реперфузией миокарда на бодрствующих крысах в хроническом эксперименте. На первом этапе опыта животным имплантировали в грудную полость специальное устройство для окклюзии коронарной артерии (свидетельство на рационализаторское предложение № 331 от 12.09.1980 г. «Многоцелевое устройство»)

для манипуляций на сердце у животных с закрытой грудной клеткой», авторы А. Х. Коган, В. Р. Ройзман, П. Ф. Литвицкий). Через сутки после этого воспроизводили ОТКН путем временно-го пережатия нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе ее верхней и средней трети. Длительность периодов ИшМ и последующей реперфузии была равна 10 мин. Эпизоды ИшМ повторяли 4 раза (1-я группа — 16 крыс). Во 2-й группе (11 крыс) ОТКН с длительностью 10 мин воспроизводили однократно, в периоде ПРП крыс наблюдали в течение 60 мин. В 3-й группе (10 животных) моделировали ОТКН с продолжительностью ИшМ 40 мин, т. е. равной суммарной длительности коронароокклюзии у животных 1-й группы. Во время воспроизведения ОТКН у бодрствующего животного, фиксированного на манипуляционном столике, регистрировали ЭКП во II стандартном отведении, нарушения ритма сердца (с помощью кардиоскопа «Астра» СССР), а также частоту дыхательных движений грудной клетки, которые синхронно с ЭКГ записывали на самопишущем приборе Н 338-4 (СССР).

Пережатие коронарной артерии сопровождалось повышением интервала $S-T$, которое наблюдалось уже на 3—5-й секунде коронароокклюзии и к 10-й минуте ее превышало фоновую величину в 4—6 раз. Одновременно регистрировали тенденцию к снижению амплитуды зубца R , а также укорочение интервалов PQ и QRS . Последнее сочеталось с повышением частоты сердечных сокращений. Частота дыханий у разных животных менялась разнонаправленно, но в среднем по серии к 10-й минуте коронароокклюзии она имела тенденцию к увеличению. У 81% животных развивались аритмии, из них у 37% экстрасистолия, у 19% пароксизмальная тахикардия и у 25% фибрилляция желудочков.

Возобновление кровотока в венечной артерии сердца после ее однократного 10-минутного пережатия у животных 2-й группы сопровождалось развитием аритмий у всех крыс. При этом у 6% из них наблюдалась экстрасистолия, у 50% пароксизмальная тахикардия и у 44% фибрилляция желудочков. Описанные выше изменения на ЭКГ восстанавливались до фонового диапазона к 20—30-й минуте периода реперфузии. В последующие 10 сут наблюдения параметры ЭКГ не отличались от исходных фоновых (доокклюзионных).

Повторная ОТКН у животных 1-й группы характеризовалась существенными особенностями. Во-первых, степень подъема интервала $S-T$ по сравнению с исходной фоновой величиной при каждой последующей коронароокклюзии в абсолютном выражении была примерно одинаковой и составляла 0,4—0,5 мВ, что свидетельствует об отсутствии электрокардиографических признаков кумулятивного повреждающего сердца действия повторных эпизодов 10-минутной ишемии и реперфузии миокарда. Во-вторых, в течение периода ПРП, по мере нарастания количества эпизодов ИшМ отмечалось более быстрое и выраженное сни-

жение и нормализация интервала $S-T$, а также устранение других «ишемических» изменений на ЭКГ. В-третьих, в каждом последующем периоде коронароокклюзии уменьшалось число животных с аритмиями, прежде всего с такими, как пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков. Так, если в течение первого эпизода ИшМ фибрилляция желудочков была зарегистрирована у 25% крыс, пароксизмальная тахикардия у 19%, экстрасистолия у 37%, то в течение второго фибрилляция отмечалась у 6%, пароксизмальная тахикардия не наблюдалась ни у одного животного, экстрасистолия — у 6% крыс. В третьем и четвертом эпизодах ИшМ отмечалась лишь экстрасистолия у 6 и 12% животных соответственно. Сходная тенденция в отношении частоты и характера аритмий отмечалась также в периоде реперфузии. В-четвертых, нарушения ритма при возобновлении кровотока в ранее ишемизированном миокарде наблюдались у большего числа животных, чем в периоде ИшМ. При этом «представлены» они были преимущественно пароксизмальной тахикардией и фибрилляцией желудочков. Так, в течение первого эпизода ИшМ и ПРП аритмии зарегистрированы соответственно у 81 и 100%, второго — у 12 и 100%, третьего — у 6 и 84%, четвертого — у 12 и 69%. Одновременно с увеличением числа эпизодов ОТКН регистрировалась меньшая степень изменений амплитуды зубцов и длительности интервалов на ЭКГ, а также частоты дыханий.

Сопоставление степени подъема интервала $S-T$ на 10-й минуте четвертого эпизода 10-минутной ИшМ (совокупная длительность ишемии при этом была равна 40 мин) у крыс 1-й группы и на 40-й минуте однократной коронароокклюзии у животных 3-й группы обнаружило большую величину элевации сегмента при непрерывной 40-минутной ишемии.

В целом исследование не выявило электрокардиографических признаков нарастания степени повреждения сердца при повторных эпизодах ОТКН с 10-минутными периодами ИшМ. Более того, в каждом последующем периоде ПРП ОТКН наблюдается увеличение скорости и степени нормализации интервала $S-T$, уменьшение других изменений на ЭКГ, а также снижение частоты «ишемических» (в большей мере) и «реперфузионных» (в меньшей) аритмий сердца. Эти данные в известной мере можно расценивать как признак активации адаптивных механизмов сердца в условиях повторного обратимого кратковременного нарушения коронарного кровотока. Механизмы этого феномена требуют тщательного изучения. Однако можно думать, что в основе его лежит действие факторов, которые уменьшают степень электрической нестабильности ранее ишемизированного миокарда. К их числу относятся: перестройка процессов энергообеспечения кардиоцитов, механизмов защиты и мембранного аппарата и ферментов, а также трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения ионов.

Воспроизводимая на животных однократная и повторная

ОТКН может использоваться, как показано нами ранее, в качестве модели для изучения эффектов фармакологических и медикаментозных воздействий с целью разработки методов терапии и профилактики коронарной и сердечной недостаточности, а также аритмии. Результаты, полученные на этих моделях, хорошо коррелируют с данными клинического применения кардиотропных препаратов при различных формах ИБС у человека [Комаров Ф. И. и др., 1982; Литвицкий П. Ф., 1980, 1982; Ольбинская Л. И. и др., 1982].

У собак (обоюго пола, массой 12—25 кг) операции проводили под внутривенным гексеналовым наркозом с премедикацией промедолом на управляемом дыхании газовой смесью; кислород и закись азота в соотношении 1:2. Следует, однако, отметить, что полученные в эксперименте данные при воспроизведении коронарной и миокардиальной недостаточности отражают, как правило, общие закономерности развития патологического процесса, которые у человека с коронарной или сердечной недостаточностью могут быть модифицированы.

Таким образом, экспериментальные модели коронарной и миокардиальной недостаточности позволяют воспроизводить на животных основные электрофизиологические, биохимические и структурные признаки этих типовых форм патологии функции сердца. Создание экспериментальных моделей имеет важное значение для анализа и интерпретации клинических данных, для разработки принципов и методов клинической их диагностики, лечения и профилактики.

Вместе с тем прямое перенесение на больного и уравнивание в значимости клинических данных и результатов эксперимента не должно иметь места. Это обусловлено многими факторами. Во-первых, патологические состояния в эксперименте моделируются, как правило, на молодых, здоровых животных, а заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, у человека развиваются в зрелом и пожилом возрасте; во-вторых, в экспериментальной модели не учитываются фоновые изменения миокарда (атеросклероз, гипертрофия и пр.) и сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания бронхолегочного аппарата и пр.); в-третьих, в эксперименте коронарная и миокардиальная недостаточность воспроизводится главным образом остро (закрытие коронарной артерии, сужение магистральных сосудов и т. п.), что у человека является лишь одним из возможных вариантов развития коронарной недостаточности, причем чаще стеноз венечных артерий атеросклеротического генеза, перегрузка сердца и его декомпенсация развиваются в течение более или менее длительного времени, в процессе которого активируются адаптивные и компенсаторные механизмы организма, которые «демфируют» эти воздействия. Нельзя не учитывать также существенную роль социальных факторов в развитии болезней сердца у человека.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОЙ И МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕРДЦА

Расстройство энергоснабжения сердца является инициальным и ведущим фактором его повреждения при коронарной и сердечной недостаточности. Как правило, энергообеспечение сердца нарушается на трех основных этапах: синтеза АТФ, транспорта ее энергии от мест продукции к эффекторным структурам клеток-миофибриллам, саркоплазматическому ретикулуму. Т« системам и другим, и утилизации энергии АТФ.

Нарушение синтеза АТФ

В норме при аэробных условиях основными субстратами для синтеза АТФ являются свободные жирные кислоты — СЖК (67%), глюкоза (17,9%) и молочная кислота (16,5%). Метаболизм аминокислот, пирувата и кетонových тел в совокупности обеспечивает продукцию около 10% от общего пула АТФ [Bing A. et al., 1976; Opie L., 1980].

В различных метаболических путях субстраты трансформируются до ацетил-КоА и в таком виде включаются в самый энергоемкий процесс — цикл трикарбоновых кислот (ЦТК). При этом окисление СЖК сопровождается синтезом наибольшего количества АТФ. Так, при полном окислении в ЦТК одной молекулы пальмитиновой кислоты (содержащей 16 атомов углерода) образуется 130 молекул АТФ, а одной молекулы глюкозы (6 атомов углерода) — 36.

Известно, что субстратное фосфорилирование глюкозы в ходе цикла Эмбдена — Меергофа сопровождается образованием не более 2 молекул АТФ, что может обеспечить примерно 5— 15% от общего расхода энергии. В связи с этим в аэробных условиях гликолиз не является основным поставщиком АТФ, а при ишемии не способен устранить дефицита макроэргических соединений, необходимых для поддержания адекватной сократительной функции клеток и пластических процессов в них.

Окисление глюкозы по пентозофосфатному пути не вносит существенного вклада в энергообеспечение клеток сократительного миокарда. Однако при этом образуются пентозы и НАДФ, необходимые для пластических процессов, а также энергоемкие продукты (глицеральдегид-3-фосфат, фруктозо- 1,6-дифосфат) „ которые могут вовлекаться в процессы гликолиза. Кроме того, образующаяся в пентозофосфатном цикле энергия имеет важное значение для поддержания ионных градиентов (главным об

разом калия, натрия и кальция) в клетках проводящей системы сердца.

Повреждение сердца любого характера сопровождается нарушением основного окислительного пути синтеза АТФ в митохондриях. В связи с этим возрастает роль других энергопродуцирующих механизмов. Однако синтезируемая в них энергия недостаточна для выполнения сократительной функции сердца, требующей расхода 85—90% от общего синтеза АТФ, продуцирующегося в норме [Opie L., 1980]. Она практически полностью расходуется на поддержание пластических процессов в клетках.

Мы исследовали динамику содержания АТФ в зоне ИшМ и в отдаленных от нее участках сердца при ОТКН у крыс. Концентрация АТФ в зоне ИшМ снижается двухфазно: резко в первые 5—10 мин и затем более медленно в интервале 60—120 мин. Концентрация АТФ в участках сердца, отдаленных от зоны ИшМ, меняется незначительно (табл. 1).

Сходная динамика концентрации АТФ наблюдается при ИшМ и у других видов животных [Opie L., 1968; Jennings R. et al., 1974, 1978; Kloner R., Braunwald E., 1980]. Характерно, что снижение содержания АТФ в миокарде сопровождается опережающим падением концентрации креатинфосфата (КФ). R. Jennings и соавт. (1981) в опытах на собаках уже в течение первых 3 мин ИшМ зарегистрировали снижение содержания КФ на 72% и отсутствие в это же время изменений концентрации АТФ. Эти результаты свидетельствуют о том, что, во-первых, мобильным источником энергии в миокарде является КФ; во-вторых, при ИшМ нарушается не только синтез энергии, но также механизм ее транспорта к эффекторным структурам миокарда. Именно этим в значительной мере объясняется то, что снижение содержания КФ при повреждении сердца развивается раньше и в большей мере, чем АТФ.

Каковы причины и механизмы ишемической депрессии процесса аэробного синтеза энергии? К числу главных причин следует отнести два: 1) обусловленное дефицитом кислорода и субстратов метаболизма подавление окислительных процессов и 2) повреждение структуры и ферментов митохондрий.

Изучение динамики напряжения кислорода в различных участках сердца при его локальной ишемии выявило значительное снижение P_{O_2} в зоне ИшМ (табл. 2).

К Ю-й минуте ИшМ P_{O_2} составляет 3,8% от дооперационного фона. Затем оно несколько возрастает, но остается на низком уровне, достигая к 40-й и 120-й минуте ИшМ величин, равных соответственно 6,5 и 7,1% от фоновой величины. При этом P_{O_2} в участках сердца, отдаленных от зоны ИшМ, в первые 40 мин ишемии повышается, к 120-й мин возвращается до уровня, близкого к исходному. Такая динамика P_{O_2} отражает в значительной степени изменение кровотока в ишемическом и не-

Таблица 1. Динамика содержания АТФ (мкмоль/г сухой ткани) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП						
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	20 мин ИшМ	20 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	40 мин ИшМ	40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП
ИшМ и ПРП Отдаленные участки	3,4± 0,11	1,63±0,04**	3,37±0,08**	1,43±0,06**	3,23±0,06	1,23±0,06**	2,70±0,09**	1,31±0,07**
		3,21±0,08	3,34±0,08	3,36±0,07	3,36±0,07	3,33±0,09	3,24±0,07	3,13±0,07

** $p < 0,01$.

Таблица 2. Динамика парциального напряжения кислорода (кПа) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП						
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	20 мин ИшМ	20 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	40 мин ИшМ	40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП
ИшМ и ПРП Отдаленные участки	4,51± 0,1	0,17±0,03**	4,57±0,15	0,24±0,03**	4,80±0,13**	0,29±0,03**	4,31±0,25**	0,32±0,03**
		5,16±0,19*	4,53±0,21	5,03±0,16	4,64±0,13	5,16±0,15	4,31±0,09	3,23±0,15

* $p < 0,05$.

** $p < 0,001$.

ишемическом регионах сердца. Показано, что перевязка коронарной артерии у наркотизированных собак обуславливает в течение 1 мин снижение кровотока с уровня 125 мл на 100 г миокарда в минуту до 19,6 мл [Marschall R., Parratt J., 1980]. Аналогичные результаты (18 мл/100 г/мин) получены при пережатии нисходящей ветви левой коронарной артерии у бодрствующих собак. Такой низкий уровень гипоперфузии в зоне ИшМ поддерживается в течение нескольких часов [Marschall R., Parratt J., 1980], имея тенденцию к некоторому повышению. Снижение коронарной перфузии в ишемизированном миокарде до »величин, составляющих 9—28% от кровотока покоя, описаны также у кошек, свиней и крыс [Lekven J., Anderssen K., 1980; Harold D., Sanford P., 1982].

Кровоснабжение в ишемизированной зоне поддерживается в основном за счет двух факторов: коллатерального кровотока и венозной ретроперфузии. Роль коллатералей имеет ведущее значение. В пользу этого свидетельствуют данные R. Marschall и J. Parratt (1980) о том, что P_{O_2} крови в дистальных отделах перевязанной артерии лишь незначительно ниже P_{O_2} в аорте. Характерно, что отток крови из вены, дренирующей ишемический участок сердца, не только не снижается, но даже несколько увеличивается. Если до перевязки артерии он был равен $1,34 \pm 0,23$ мл/мин, то в течение часа после перевязки — $1,53 \pm 0,29$ мл/мин.

Приведенные данные свидетельствуют, что кровоток в зоне ИшМ значительно снижается, но не прекращается полностью. Это обеспечивает возможность, во-первых, длительного поддержания жизнеспособности ишемизированного миокарда, а, во-вторых, восстановления его структуры и функции при медикаментозном или хирургическом лечении.

В ишемических участках сердца кровоток в течение нескольких часов, как правило, несколько возрастает по сравнению с нормой [Marschall R., Parratt J., 1980].

Сопоставление динамики концентрации АТФ (см. табл. 1) и P_{O_2} (см. табл. 2) дает основание говорить о принципиальном совпадении направленности и степени их изменения. Однако при этом выявляется одно обстоятельство. Оно заключается в том, что на 40-й и 120-й минуте ИшМ величина P_{O_2} имеет тенденцию к повышению, а концентрация КФ и АТФ прогрессирующе снижается. Этот факт может свидетельствовать, во-первых, об альтерации ферментных механизмов аэробного синтеза АТФ, во-вторых, о том, что при ишемии повреждается и инактивируется не только он, но и гликолитический путь продукции АТФ. В связи с этим требует обсуждения вопрос о механизмах депрессии кислородзависимых и кислороднезависимых процессов метаболизма в ишемизированном участке сердца.

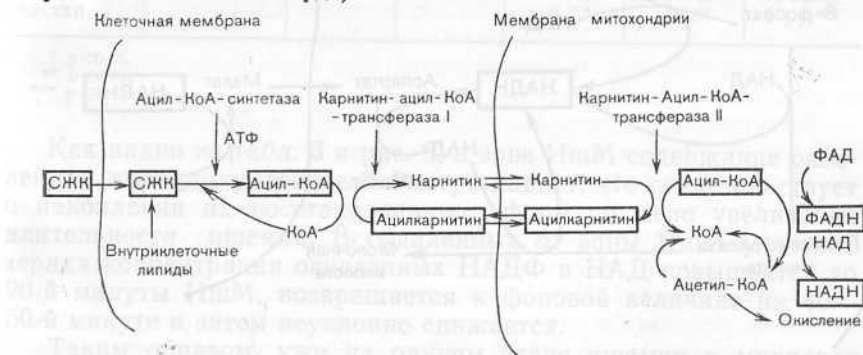
Падение внутриклеточного P_{O_2} ниже так называемого критического уровня (примерно 1—2 мм рт. ст., 0,13—0,27 кПа)

является лимитирующим фактором для основных этапов аэробных энергопродуцирующих процессов: 1) окислительного образования ацетил-КоА из жирных кислот, пирувата и аминокислот; 2) метаболизма ацетильных групп в ЦТК; 3) транспорта электронов к кислороду, сопряженного с фосфорилированием. Об ингибировании этих процессов при повреждении сердца свидетельствуют факты снижения экстракции кардиомиоцитами свободных жирных кислот, лактата, пирувата и аминокислот из крови, что сопровождается увеличением P_{O_2} и развитием ацидоза в ишемической зоне миокарда, а также в оттекающей от него крови [Marschall R., Parratt J., 1978].

Быстрое снижение pH в крови коронарного синуса наблюдается и у больных ИБС при провокации у них приступа стенокардии путем электрической стимуляции предсердий S. Cobbe, P. Pool-Wilson (1982) наблюдали у больных ИБС снижение pH крови коронарного синуса на 0,052 ед при увеличении частоты сердечных сокращений до момента возникновения ангинозного приступа. У людей без стеноза коронарных артерий (контрольная группа) навязывание высокого сердечного ритма не сопровождалось изменением pH.

Одной из ведущих причин указанных биохимических изменений является нарушение метаболизма СЖК (схема 5).

Схема 5. Основные этапы нарушения метаболизма СЖК в клетках миокарда при его ишемии (в рамках указаны продукты, накапливающиеся в кардиоцитах в условиях ишемии миокарда)

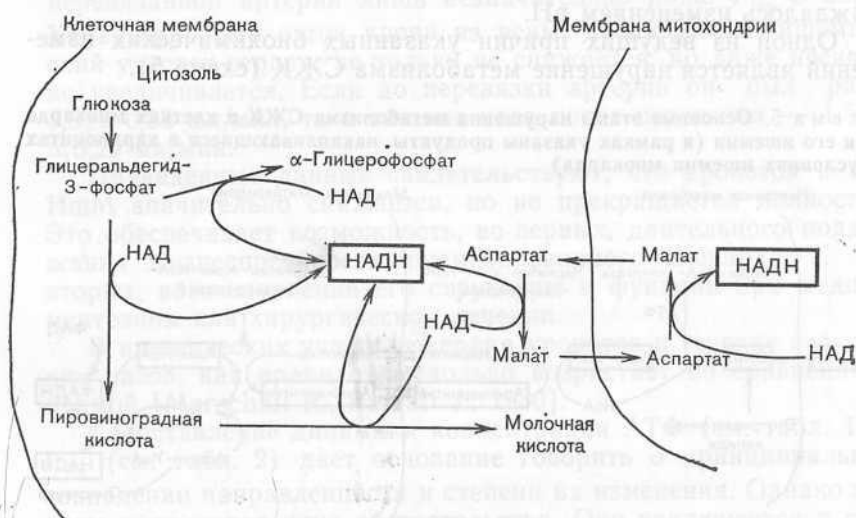


Это проявляется внутриклеточной аккумуляцией жирных кислот, ацилкарнитина и ацил-КоА [Kloner R., Braunwald E., 1980; Lenzi S., Cuccurullo F., 1981].

Факт накопления в кардиомиоцитах нейтрального жира при инфаркте миокарда у человека известен давно. В последующем этот факт был подтвержден в эксперименте на животных. Важно, что увеличение содержания липидов в кардиомиоцитах наблюдается и при гипоксической перфузии мышцы сердца раствором, не содержащим СЖК. Это свидетельствует о двояком происхождении липидов в зоне ишемического повреждения

миокарда. Во-первых, они захватываются кардиоцитами из плазмы крови, где их содержание увеличивается в результате интенсификации липолиза под влиянием гиперкатехоламинемии. Последняя в свою очередь является стереотипным ответом на повреждение сердца, в частности на его локальную ишемию. Снижение минутного выброса сердца при острой КН также активирует симпатoadреналовую систему [Оганов Р. Г. и др., 1977]. Во-вторых, СЖК высвобождается из внутриклеточных структур и липидных включений в результате липолиза. Избыточное накопление липидов в поврежденных клетках миокарда может быть результатом увеличения содержания в них восстановленных форм ферментов и коферментов, главным образом НАДН, НАДФН, ФАДН, а также ионов водорода [Neely J., Feuvray D., 1980]. В норме НАДФН и НАДН, образующиеся в процессе гликолиза, окисляются в малатаспартатном челночном механизме митохондрий (схема 6).

Схема 6. Основные пути накопления восстановленных форм пиридиннуклеотидов (на примере НАД) в клетках миокарда при его ишемии



Но при их повреждении этот путь блокируется. Учитывая приведенные данные, мы исследовали флюоресцентным методом¹ динамику содержания НАДФ и НАД в зоне ИшМ и в отдаленных от нее участках сердца при перевязке нисходящей ветви левой коронарной артерии.

* Флюоресценцию пиридиннуклеотидов вызывали светом с длиной волны 365 нм и регистрировали при 460 нм на микрофлюориметре М-Л-3 (ЛОМО, СССР) с помощью контактного объектива ЛК, 250×0,75,100, увеличение 25 крат, позволяющего выполнять биомикроскопию поверхностного слоя миокарда работающего сердца.

Т а б л и ц а 3. Динамика содержания (% от фоновой величины) окисленных форм пиридиннуклеотидов (суммарно НАД и НАДФ) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии (М±т)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП			
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +5 мин ПРП	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	40 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	100,0±3,6	63,7±2,3*		99,6±2,0	58,2±7,7*
Отдаленные участки	100,0±5,7	114,0±7,0	81,9±0,9**	97,9±5,5	99,7±6,8

Продолжение

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		40 мин ИшМ+ +5 мин ПРП	40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	120 мин ИшМ	120 мин ИшМ+ +5 мин ПРП	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП
ИшМ и ПРП	«100,0±3,6	55,2±5,3*	59,5±4,2*	54,6±3,8**	54,0±4,2***	58,3±5,1***
Отдаленные участки	100,0±5,7	86,9±2,1	83,6±2,1	75,0±3,5*	75,9±2,8*	71,6±1,1**

* p<0,05. ** p<0,01. *** p<0,001.

Как видно из табл. 3 и рис. 2, в зоне ИшМ содержание окисленных пиридиннуклеотидов быстро падает, что свидетельствует о накоплении их восстановленных форм по мере увеличения длительности ишемии. В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца концентрация окисленных НАДФ и НАД повышается до 20-й минуты ИшМ, возвращается к фоновой величине на 40— 50-й минуте и затем неуклонно снижается.

Таким образом, уже на раннем этапе ишемии в миокарде формируются условия для торможения процесса р-окисления жиров. В связи с этим в кардиомиоцитах накапливаются липиды и промежуточные продукты их метаболизма, обуславливающие потенцирование ишемического повреждения клеток, особенно их митохондрий. К числу важнейших среди них относят ацил-КоА и ацилкарнитин [Nelly J., Feuvray D., 1980]. Схематично этот процесс можно представить следующим образом (см. схему 5). Увеличение содержания СЖК в кардиомиоцитах (в результате захвата из плазмы крови и активации внутриклеточного липолиза) ведет к увеличению концентрации цитоплазматического ацил-КоА («активной» формы СЖК, т. е. СЖК,

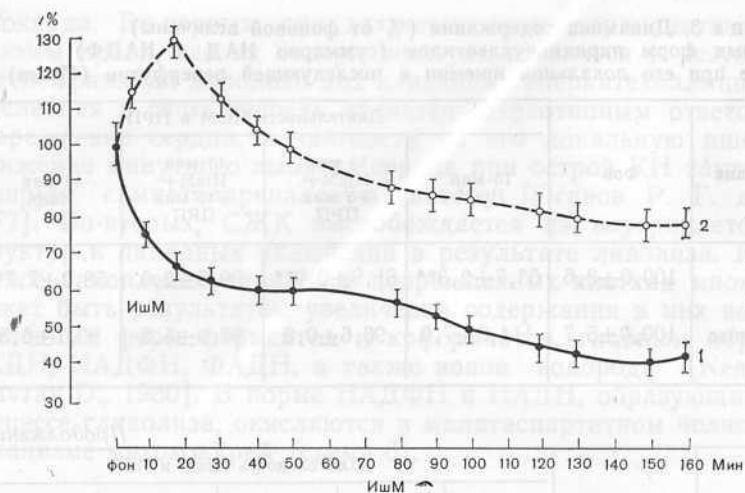


Рис. 2. Динамика содержания окисленных форм пиридиннуклеотидов (суммарно НАД и НАДФ) в миокарде крыс при острой транзиторной коронарной недостаточности.

На оси ординат — интенсивность флуоресценции НАД и НАДФ; на оси абсцисс — продолжительность ишемии миокарда; 1 — зона ишемии миокарда; 2 — зона миокарда, удаленная от участка ишемии.

соединенной с КоА). Этот процесс протекает при участии фермента ацил-КоА-синтетазы с использованием энергии АТФ. Следовательно, при ИшМ в условиях дефицита АТФ ацилирование СЖК ингибируется и способствует еще большему возрастанию их внутриклеточного содержания.

Следующим этапом метаболизма СЖК в кардиоцитах является их проникновение в митохондрии. Это звено лимитируется количеством карнитина (азотистое основание) и активностью фермента ацил-КоА-карнитин-трансферазы. В связи с этим при избыточном образовании ацил-КоА часть его будет накапливаться в цитозоле. Нарастание концентрации ацил-КоА и ацилкарнитина в условиях ИшМ обусловлено торможением их метаболизма в результате дефицита окисленных форм коферментов, главным образом НАД и НАДФ, в связи с гипоксическим ингибированием окисления их в малатаспартатном челночном цикле митохондрий, а также в α -глицерофосфатоксидазной и лактатдегидрогеназной реакциях цитозоля (схема 7). При этом большая часть ацил-КоА накапливается в митохондриях, а ацилкарнитина в цитозоле. Высокие концентрации ацил-КоА, ацилкарнитина и СЖК оказывают существенное повреждающее действие на мембраны и ферменты клеток миокарда. Так, ацил-КоА подавляет транспорт адениннуклеотидов в митохондриях, активность ацил-КоА-синтетазы и триглицеридлипазы. Ацилкарнитин ингибирует Na^+ -, K^+ -АТФазу, Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума. СЖК — Na^+ -, K^+ -АТФазу.

С х е м а 7. Основные механизмы угнетения гликолиза в ишемизированном миокарде



Кроме того, ацил-КоА, ацилкарнитин и СЖК, внедряясь в липидную фазу клеточных мембран, обуславливают ее структурное и функциональное повреждение. В большей мере это относится и к митохондриям. В этих условиях отмечаются также подавление активности ферментов, участвующих в синтезе АТФ, в частности одного из ключевых ферментов аэробной продукции, макроэргических соединений — сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

Из табл. 4 видно, что по мере нарастания ИшМ ферментативная активность СДГ быстро снижается. При этом в отдаленных от ишемизированной зоны участках сердца она меняется фазно: снижается к 10-й минуте, а затем — к 40-й минуте ИшМ и далее постепенно повышается, возвращаясь к уровню, близкому к фоновому.

Совокупность указанных выше (а также других) факторов,, повреждающих сердце при ИшМ, в конечном итоге обуславливает подавление процесса аэробной продукции АТФ. В связи с этим на начальном этапе ишемии активируется гликолиз—• единственный значимый источник анаэробной продукции АТФ в миокарде.

Основными факторами регуляции интенсивности гликолиза в кардиомиоцитах являются: величина притока глюкозы в клетку; активность гексокиназы и фосфофруктокиназы; скорость. глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной реакции.

В условиях ишемии миокарда, когда приток глюкозы в клеткам ограничен, одним из ведущих лимитирующих интенсивность гликолиза звеньев становится этап превращения глицеральде- гид-3-фосфата. Этот этап зависит от активности фермента гли- церальдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГА-3-ФДГ). Повышение ее сопровождается гиперпродукцией НАДН и НАДФН. По-

Таблица 4. Динамика активности сукцинатдегидрогеназы (ед. экстинкции) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП			
		10 мин	10 мин ИшМ + 40 мин ПРП	50 мин ИшМ	40 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	0,53 ± 0,012	0,41 ± 0,075*	0,53 ± 0,009	0,40 ± 0,011*	0,41 ± 0,010
Отдаленные участки		0,48 ± 0,0068*	0,56 ± 0,011	0,50 ± 0,012	0,52 ± 0,011

Продолжение

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		40 мин ИшМ + 40 мин ПРП	80 мин ИшМ	120 мин ИшМ	120 мин ИшМ + 40 мин ПРП	160 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	0,53 ± 0,012	0,38 ± 0,01**	0,38 ± 0,0015**	0,30 ± 0,096**	0,28 ± 0,013**	0,20 ± 0,019**
Отдаленные участки		0,41 ± 0,011*	0,53 ± 0,011	0,54 ± 0,0099	0,39 ± 0,011	0,55 ± 0,014

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

сколькo окисление пиридиннуклеотидов в малатаспартатном челночном механизме митохондрий ограничено, их концентрация возрастает до такого уровня, что подавляет активность ГА-3-ФДГ. Единственным путем уменьшения концентрации НАДН и НАДФН в цитозоле становится их окисление в ходе лактатдегидрогеназной реакции. Однако при длительной ИшМ в связи с увеличением продукции лактата, нарушением его оттока из зоны повреждения и развитием внутриклеточного ацидоза активность лактатдегидрогеназы подавляется (табл. 5).

Видно, что ферментативная активность ЛДГ увеличивается лишь в первые 50 мин ИшМ, а затем с 80-й минуты ИшМ она быстро снижается. В отдаленных от зоны ишемии участках сердца активность фермента несколько превышает фоновый уровень во все сроки ИшМ.

Важным фактором ишемического угнетения гликолиза является также дефицит макроэргических фосфатов. Известно, что гликолиз требует для своего поддержания энергии АТФ (на начальном этапе — для фосфорилирования глюкозы, а также при образовании фруктозо-1,6-дифосфата из фруктозо-6-фосфата). Учитывая это обстоятельство, следует подчеркнуть важную

диагностическую и прогностическую значимость выявленного нами факта двухфазного снижения содержания окисленных форм пиридиннуклеотидов, свидетельствующего о повышении концентрации НАДФН и НАДН в зоне ишемии миокарда: в течение первых 60—80 мин ИшМ (более чем на 30% по сравнению с фоном) и затем в интервале между 80 и 160 мин (еще в среднем на 13%). Очевидно, что первая фаза обусловлена подавлением аэробного метаболизма в результате истощения кислорода, связанного с миоглобином, а вторая является результатом главным образом двух процессов: во-первых, подавления активности ферментов гликолиза, обусловленного ацидозом, в основном в его лимитирующих звеньях: на уровне ГА-3-ФДГ и лактатдегидрогеназы; во-вторых, угнетения его начальных АТФ-зависимых звеньев на уровне гексокиназы и фосфофруктокиназы. В этот период отмечается вторичное снижение концентрации АТФ в кардиоцитах зоны ИшМ. Приведенные выше факты позволяют заключить, что увеличение содержания НАДФН и НАДН в миокарде после 60—80 мин ИшМ, сочетающееся с «критическим» снижением концентрации в нем АТФ в наших опытах ниже 0,8 мкмоль/г, свидетельствует о подавлении гликолитических реакций в клетках миокарда. Это в

Таблица 5. Динамика активности лактатдегидрогеназы (ед. экстинкции) в сердце при локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП			
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	50 мин ИшМ	40 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	$0,20 \pm 0,0022$	$0,25 \pm 0,0030^{**}$	$0,21 \pm 0,0021$	$0,22 \pm 0,0028^*$	$0,26 \pm 0,0033^*$
Отдаленные зоны		$0,22 \pm 0,0017^*$	$0,23 \pm 0,0036$	$0,19 \pm 0,0021$	$0,22 \pm 0,0020$

Продолжение

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	80 мин ИшМ	120 мин ИшМ	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	160 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	$0,20 \pm 0,0022$	$0,19 \pm 0,0035$	$0,12 \pm 0,0035$	$0,12 \pm 0,0034$	$0,15 \pm 0,0035$	$0,10 \pm 0,0031$
Отдаленные зоны		$0,22 \pm 0,0032$	$0,23 \pm 0,0048$	$0,25 \pm 0,0022$	$0,21 \pm 0,0020$	$0,23 \pm 0,0036$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

свою очередь является одним из главных факторов развития необратимых повреждений кардиомиоцитов.

Таким образом, снижение продукции АТФ в клетках миокарда в первые минуты его ишемии является в основном результатом подавления аэробного метаболизма СЖК и глюкозы. В связи с этим быстро подавляется эффективная сократительная функция ишемизированного миокарда. В дальнейшем накопление воосстановленных форм коферментов (НАДН, НАДФН, ФАДН), снижение концентрации АТФ ниже «критического» уровня (менее 1 мкмоль/г) и ферментов, а также лактата обуславливает развитие внутриклеточного ацидоза. Это в свою очередь угнетает активность ферментов инициальных звеньев гликолиза — гексокиназного и фруктокиназного, которые требуют затрат АТФ. На данном этапе продукция АТФ практически прекращается, что обуславливает развитие необратимых структурных изменений в кардиоцитах.

Давая характеристику механизмов подавления синтеза АТФ в клетках миокарда при его ишемии, необходимо обсудить еще одно обстоятельство. Дефицит кислорода в зоне ИшМ сам по себе, видимо, не вызывает необратимой альтерации клеток миокарда. Она наступает главным образом в результате каскада метаболических реакций, вызванных угнетением аэробного обмена веществ. К числу ведущих среди них следует отнести: дефицит АТФ; накопление метаболитов — продуктов деградации адениловых нуклеотидов (АДФ, АМФ, аденозина, гипоксантина, неорганического фосфата и др.), СЖК и их производных (ацил-КоА, ацилкарнитина), лактата и пирувата. Важное значение имеет увеличение концентрации воосстановленных форм ферментов и коферментов (НАДН, НАДФН, ФАДН и др.). Накопление метаболитов и увеличение концентрации воосстановленных форм ферментов и коферментов обуславливают развитие внутриклеточного ацидоза. Комбинация этих факторов (в совокупности с другими, описанными ниже) обуславливает необратимую утрату клеточных функций: мышечной сократимости, поддержания мембранных градиентов ионов и клеточного объема, пластических процессов, а также регуляторных механизмов.

Нарушение транспорта энергии АТФ

Результаты исследования процесса энергообеспечения сердца при его ишемии показали, что существенные нарушения развиваются не только на этапе синтеза АТФ, но и вследствие повреждения механизмов транспорта энергии от мест ее продукции к эффекторным структурам. В связи с этим может возникнуть такая ситуация, когда сердечная деятельность нарушается, несмотря на достаточно высокий общий уровень макроэргических соединений в миокарде. Это является результатом того, что содержание АТФ в регионах его интенсивного расходования (миофибриллы, СПР, сарколемма) быстро снижается и его не-

достаточно для эффективного функционирования структур, а пополнение запаса АТФ за счет доставки его энергии из митохондрии замедляется или становится невозможным. Это является результатом повреждения ферментных механизмов транспорта энергии макроэргических фосфатов, главным образом АТФ-АДФ-транслоказы и креатинфосфокиназы (КФК).

АТФ-АДФ-транслоказа расположена на внутренней мембране митохондрий, обеспечивает перенос молекул АТФ из их матрикса в цитозоль на АДФ в соотношении 1 :1. Таким образом, этот фермент обеспечивает взаиморегуляцию интенсивности продукции АТФ и ее использования эффекторными структурами клетки. W. Jacobus, A. Lechninger (1973) и В. А. Сакс и соавт. (1975) доказали наличие в клетках миокарда креатин- фосфокиназной системы, обеспечивающей доставку макроэргических фосфатов от митохондрий к местам их утилизации. КФК представляют собой комплекс изоферментов, связанных с различными структурами клетки. Около 30% клеточной активности КФК определяется в митохондриях и в среднем 20 % —в миофибриллах [Сакс В. А. и др., 1975]. Суммарная активность КФК в клетках миокарда составляет в среднем около 1000 МЕ на 1 г сырой ткани. Центральную роль в транспорте и распределении энергии в кардиоцитах играет митохондриальная КФК, которая функционально прямо сопряжена с адениннуклеотид- транслоказой (АТФ-АДФ-транслоказой). КФК сарколеммы участвует в поддержании трансмембранного переноса ионов. КФК миофибрилл и других субклеточных органелл контролирует скорость регенерации АТФ и удаление АДФ в непосредственной близости от мембранных АТФаз. Лимитируется скорость КФК реакции главным образом концентрациями креатина и АТФ.

Повреждение миокарда обуславливает, с одной стороны, подавление активности КФК, с другой — создает условия для выхода фермента из кардиоцитов. В эксперименте выявлена тесная корреляция между активностью КФК и снижением коронарного кровотока. Так, окклюзия венечной артерии сердца у собак, вызывая понижение тока крови на 50% от исходного уровня, сопровождалась падением активности КФК более чем на 40%. Показано, что гипоксия непосредственно снижает кинетические свойства КФК. Существенным фактором, обуславливающим изменение активности КФК (как и многих других ферментов), является ее связь с мембраной. Это в свою очередь в значительной мере зависит от содержания в клетке АТФ. Усиление гидролиза АТФ и накопление внутриклеточного неорганического фосфата усиливает процесс солюбилизации КФК. Так, повышение содержания неорганического фосфата с 5 до 30 нмоль увеличивает солюбилизацию митохондриальной КФК на 75% [Vial C. et al., 1979]. Это наблюдение позволяет говорить о том, что нарушение транспорта энергии АТФ от митохондрии к эффекторным структурам может быть результатом не только снижения кинетических параметров КФК, но и нару-

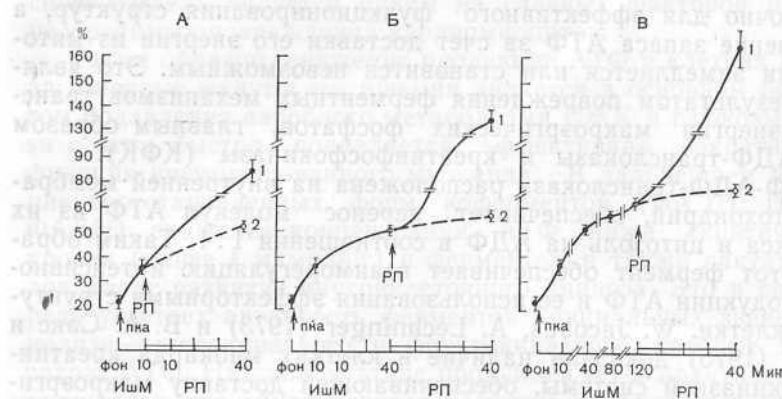


Рис. 3. Динамика активности МВ-изофермента КФК в плазме крови у крыс с острой транзиторной коронарной недостаточностью.

На оси ординат — активность МВ-изофермента КФК в плазме крови; на оси абсцисс — продолжительность ишемии миокарда и реперфузии; ИшМ — начало периода ишемии миокарда; РП — окончание периода ишемии миокарда и начало периода реперфузии; острая транзиторная коронарная недостаточность с длительностью периода ИшМ 10 мин (А), 40 мин (Б), 120 мин (В); 1 — ишемия миокарда с реперфузией; 2 — ишемия миокарда без реперфузии.

шения энергозависимой связи фермента с клеточными мембранами.

В последние годы широкое практическое применение нашли способы определения активности специфической миокардиальной МВ-фракции КФК в плазме крови при различных заболеваниях сердца. Эти методы основаны на том, что кинетика и уровень активности МВ-изофермента в плазме крови в существенной мере отражают степень, масштаб и динамику повреждения миокарда [Фролькис Р. А., 1979; Виноградов А. В. и др., 1981; Литвицкий П. Ф., 1984].

Мы изучили динамику активности МВ-фракции КФК в плазме крови при локальной ишемии миокарда у крыс (рис. 3). Установлено, что ферментемия в результате выхода КФК из клеток миокарда определяется уже на раннем этапе ИшМ. Так, к 10-й минуте ИшМ активность МВ-изофермента КФК в крови увеличивается в 1,7 раза по сравнению с фоном. К 40-й минуте ИшМ она превышает последнюю в 2,4 раза, а к 120-й — в 2,9. При этом обращает на себя внимание факт нарастания ферментемии по мере увеличения длительности ИшМ, особенно более 40 мин, когда нередко развивается сердечная недостаточность. Учитывая малую вероятность значимого повышения величины оттока венозной крови из зоны повреждения, этот феномен в большой мере можно объяснить нарастанием степени повреждения кардиоцитов и увеличением выхода из них фермента. В связи с этим может возникнуть вопрос: каким образом клеточные ферменты миокарда попадают в кровь из ишемизированной зоны сердца?

Принципиально ферментемия при ИшМ определяется двумя факторами: повышением проницаемости клеточных мембран и сохранением (хотя и в редуцированном виде) перфузии кровью ишемического участка сердца. Механизмы повреждения биомембран клеток обсуждаются в следующем разделе. Что же касается возможности сохранения определенного уровня кровотока в зоне ИшМ, то в последние годы получены четкие доказательства наличия в ней микрогемодикуляции. Исследования с помощью вводимых в сосуды радиоактивных микросфер диаметром 7—9 мкм (равных диаметру капилляров) показали, что в зоне ИшМ даже при перевязке магистральной коронарной артерии сохраняется перфузия микрососудов на уровне около 9—28% от кровотока покоя [Jugdutt S. et al., 1979; Darsee J. et al., 1981; Kirk E., Sonnenblick E., 1982].

Таким образом, несмотря на значительное снижение перфузии, при ишемии миокарда имеются условия для выхода внутриклеточных ферментов в системный кровоток. Кроме того, МВ- фракция КФК может попадать в кровь из участков миокарда, пограничных с зоной ишемии, где возможны обратимые нарушения кровотока в связи с преходящим коронарораспазмом или агрегацией — дезагрегацией ферментных элементов крови. Нельзя также исключить возможность утечки фермента из отдаленных от зоны ИшМ участков сердца, поскольку они также подвергаются действию патогенных факторов.

Нарушение утилизации энергии АТФ

Ишемия миокарда обуславливает повреждение и механизмов усвоения энергии АТФ, на что указывают два факта, полученных нами при воспроизведении коронарной недостаточности у животных. Во-первых, это прогрессирующее снижение активности АТФазы миозина — фермента, участвующего в обеспечении процесса сократимости миофибрилл за счет гидролиза АТФ (табл. 6).

Данные табл. 6 свидетельствуют о нарастающем по мере развития ИшМ падении активности миозиновой АТФазы в зоне повреждения сердца. Следовательно, даже то малое количество АТФ, которое имеется в кардиоцитах в условиях ИшМ, не может утилизироваться в полной мере. Это относится как к зоне ИшМ (в большей степени), так и к отдаленным от нее участкам сердца (в меньшей степени). В литературе имеются данные об ишемическом подавлении АТФазной активности и других эффекторных структур клеток миокарда: Na^+ , K^+ -АТФазы и K^+ -п-нитрофенилфосфатазы сарколеммы, а также АТФазы митохондрий [Давыдов В. В. и др., 1983; Jodin D. et al., 1980].

Таким образом, в условиях ИшМ повреждаются не только механизмы продукции и транспорта энергии АТФ к эффекторным структурам кардиоцитов, но также и утилизация ее. Иначе говоря, при ишемической альтерации миокарда не усваивается

Т а б л и ц а 6. Динамика активности АТ Фазы миозина (ед. экстинкции) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии (М±ш)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП			
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	50 мин ИшМ	40 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	0,42±0,078	0,34±0,006	0,32±0,002	0,33±0,007	0,34± 0,01 СО ¹ 0,39
Отдаленные участки		0,38±0,008	0,41±0,006	0,38±0,006	

Продолжение

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	80 мин ИшМ	120 мин ИшМ	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	160 мин ИшМ
ИшМ и ПРП	0,42±0,078	0,25±0,003	0,30±0,006	0,25±0,005	0,18±0,003	0,20±0,008
Отдаленные участки		0,38±0,007	0,32±0,005	0,30±0,006	0,28±0,005	0,30±0,0013

* p<0,05.

полностью даже то сниженное количество АТФ, которое имеется в зоне ИшМ.

Второй факт, свидетельствующий косвенно о нарушении усвоения энергии АТФ в сердце при его локальной ИшМ, заключается в прогрессирующем значительном снижении показателей сократительной функции сердца — СФС (табл. 7), развивающемся на фоне практически неизменной концентрации АТФ в периинфаркционных участках миокарда, которые в условиях локальной ИшМ в основном определяют уровень сократимости сердца. За 110 мин — с 10-й по 120-ю минуту ИшМ концентрация АТФ в периинфаркционной зоне снижается лишь на 0,04 мкмоль/г. При этом один из значимых показателей, характеризующих СФС — максимальное давление в полости левого желудочка сердца, развиваемое при пережатии аорты (Р макс.), снижается за то же время на 12%, а функциональный резерв сократимости сердца (разница между Р макс. и развиваемым в покое давлением в левом желудочке)—почти на 13%. Приведенные данные позволяют с известной определенностью говорить о нарушении процесса усвоения энергии АТФ не только в зоне ишемического повреждения миокарда, но и в отдаленных от нее участках сердца.

Т а б л и ц а 7. Динамика показателей сократительной функции сердца при его локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Показатель	Длительность ИШМ и ПРП							
	ноФ	ИШМ 10 мин	ИШМ+ 40 мин ПРП	фон	ИШМ 40 мин	ИШМ+ 40 мин ПРП	ноФ	ИШМ 120 мин
Развиваемое давление в полости левого желудочка (кПа)	$10,5 \pm 0,13$	$10,7 \pm 0,23^*$	$11,1 \pm 0,12^*$	$11,4 \pm 0,29$	$10,8 \pm 0,23$	$10 \pm 0,24^*$	$10,5 \pm 0,32$	$10,3 \pm 0,59,6 \pm 0,2^*$
Конечное диастолическое давление в полости левого желудочка (кПа)	$0,15 \pm 0,07$	$0,2 \pm 0,008$	$0,16 \pm 0,007$	$0,13 \pm 0,001$	$0,40 \pm 0,02^{**}$	$0,43 \pm 0,01^{**}$	$0,16 \pm 0,007^*$	$0,65 \pm 0,007^*$
Максимальное давление в полости левого желудочка при пережатии аорты (кПа)	$27,2 \pm 0,2$	$26 \pm 0,2^{**}$	$26,4 \pm 0,3^*$	$27,5 \pm 0,3$	$24,9 \pm 0,4$	$23,9 \pm 0,2^{**}$	$28,3 \pm 0,4$	$24,1 \pm 0,4^*$
Интегративный показатель функции сердца (усл. ед. $\cdot 10^6$)	$26,9 \pm 0,3$	$32,3 \pm 0,7^{**}$	$29,0 \pm 0,9^{**}$	$23,8 \pm 0,8$	$27,3 \pm 1,2$	$24,2 \pm 0,5^{**}$	$27,3 \pm 2,3$	$19,2 \pm 1,9^*$
Функциональный резерв сердца (кПа)	$16,7 \pm 0,04$	$14,4 \pm 0,09^{**}$	$15,3 \pm 0,1^*$	$16,0 \pm 0,1$	$13,9 \pm 0,16$	$13,1 \pm 0,07^{**}$	$17,7 \pm 0,31$	$14,4 \pm 0,25^*$
Средняя скорость систолического нарастания давления в полости левого желудочка (кПа/с)	$196 \pm 6,7$	$189 \pm 8,8$	$247 \pm 16,8^*$	$247 \pm 12,4$	$196 \pm 7,6^*$	$183 \pm 10,9^*$	$143 \pm 14,4$	$103 \pm 6,8^*$
Средняя скорость диастолического снижения давления в полости левого желудочка (кПа/с)	$88 \pm 1,6$	$110 \pm 2,8^{**}$	$85 \pm 2,7$	$90 \pm 3,2$	$88 \pm 5,3$	$75 \pm 2,4^{**}$	$96 \pm 9,7$	$61 \pm 5,4^*$
								$51 \pm 2,0^{**}$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,001$.

Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о существенном нарушении процессов энергетического обеспечения сердца при его локальной ишемии не только на уровне продукции АТФ, но также транспорта и утилизации его энергии. При этом в зоне ИшМ ведущее значение имеет подавление аэробного и гликолитического путей синтеза АТФ и в меньшей степени — процесса транспорта и усвоения его энергии.

В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца процесс синтеза АТФ страдает в значительно меньшей мере. Системы транспорта ее энергии от мест продукции к местам использования, а также механизмы утилизации энергии макроэргических фосфатов эффекторными структурами клеток миокарда также повреждаются, однако существенно меньше.

Учитывая, что основная доля АТФ (около 90% от общего количества) потребляется в реакциях, обеспечивающих сократительный процесс, альтерация механизмов энергетического снабжения сердца при ИшМ проявляется прежде всего снижением его сократимости вплоть до сердечной недостаточности и расстройством в связи с этим системной гемодинамики. Дефицит энергии, нарушение ее доставки и утилизации, в частности ферментами ионного транспорта, обуславливает также развитие аритмий сердца, что часто является причиной внезапной смерти пациентов с ИБС.

Особенности энергетического обеспечения сердца при постишемическом возобновлении коронарной перфузии

Постишемическое возобновление венозного кровотока оказывает различные эффекты на процессы энергообеспечения кардиоцитов в зависимости от длительности предшествовавшей ИшМ. ПРП после кратковременной (10- и 20-минутной) ИшМ сопровождается выраженной тенденцией к восстановлению адекватного энергоснабжения в зоне повреждения, хотя полной нормализации на раннем этапе периода и не наблюдается. ПРП после более длительной (40- и особенно 120-минутной) ИшМ характеризуется существенными нарушениями процессов энергетического обеспечения миокарда. Причем это относится не только к ишемическим, но и перишемическим участкам сердца. В периоде ПРП, так же как и при ишемии миокарда, изменения развиваются на трех этапах процесса энергоснабжения: синтеза АТФ, транспорта и утилизации его энергии.

Восстановление коронарной перфузии после 10-минутной ИшМ сопровождается нормализацией общего содержания АТФ в ранее ишемизированном миокарде уже к 40-й минуте ПРП. В отдаленных от реперфузионного миокарда участках сердца концентрация АТФ также практически не отличается от фонового уровня (см. табл. 1).

ПРП в течение 40 мин после кратковременной (10 мин) ИшМ характеризуется нормализацией активности ферментов синтеза АТФ: гликолиза — ЛДГ (см. табл. 5) и тканевого дыхания — СДГ (см. табл. 4) в реперфузируемом миокарде. В отдаленных от него участках сердца отмечается повышение активности обоих ферментов выше фоновой величины. Вместе с этим ПРП обуславливает потерю миокардом фермента транспорта энергии АТФ-МВ-изофермента КФК: концентрация его в плазме крови на 40-й минуте ПРП после 10 мин ишемии в 3,9 раза выше фоновой и в 2,2 раза при ИшМ. В ранее ишемизированных кардиоцитах наблюдается некоторое снижение активности АТФазы миозина, обеспечивающей энергией сократительный процесс (см. табл. 6). Так, если к 10-й минуте ИшМ она составляла около 80% от фоновой величины, то к 40-й минуте ПРП — 76%.

После более длительной (40 мин) ИшМ 40-минутная ПРП обуславливает двукратное увеличение содержания АТФ в зоне повреждения миокарда по сравнению с периодом ишемии. Однако это количество более чем на 20% ниже фоновой величины (см. табл. 1). Очевидно, это обусловлено отчасти «реперфузионным» подавлением активности одного из ключевых ферментов синтеза АТФ — сукцинатдегидрогеназы (см. табл. 4). Ее активность к 40-й минуте ПРП снижается на 12% по сравнению с периодом ИшМ. Активность ЛДГ в зоне ишемии, напротив, несколько повышается (см. табл. 6), но, очевидно, этого недостаточно для компенсации дефицита макроэргических соединений. В отдаленных от зоны ПРП участках сердца активность обоих ферментов увеличивается по сравнению с ишемическим уровнем и сочетается с нормализацией уровня АТФ (см. табл. 1).

ПРП после 40-минутной ишемии миокарда обуславливает также значительную потерю кардиоцитами МВ-изофермента КФК. Ее активность в плазме крови увеличивается по сравнению с периодом ИшМ в 2,7 раза. Одновременно в зоне реперфузии повреждается и ферментативный механизм утилизации энергии АТФ: активность АТФазы миозина к 40-й минуте реперфузии ниже ее ишемического уровня на 27% (см. табл. 6).

Сходные изменения процессов энергообеспечения отмечают и в периоде реперфузии после 120-минутной ИшМ (см. табл. 1—6).

Таким образом, возобновление кровотока в ранее ишемизированном участке сердца обуславливает нормализацию процессов энергообеспечения во всех его зонах лишь после кратковременной (10 мин) ИшМ. ПРП после длительной (40- и особенно 120-минутной) ишемии миокарда не устраняет на раннем ее этапе нарушения синтеза, транспорта и утилизации энергии, но характеризуется выраженной тенденцией к их нормализации в отдаленных участках сердца.

В связи с этим возникает вопрос: какие факторы препятствуют восстановлению адекватного энергетического обеспечения сердца или даже временно усугубляют его на раннем этапе периода ПРП, особенно после 40- и 120-минутной ИшМ?

Один из них — нарушение восстановления адекватной микрогемоциркуляции и притока кислорода, а также субстратов метаболизма к миокарду. Это обусловлено главным образом изменениями в микрососудах сердца и в системе крови. Электронно-микроскопическое исследование выявило значительное (в 2—3 раза по сравнению с контролем) увеличение высоты (толщины) эндотелиальных клеток артериол, венул и капилляров. Это в свою очередь обусловлено, очевидно, характерным для ПРП накоплением в клетках миокарда ионов натрия, кальция и как следствие жидкости. Утолщенные эндотелиальные клетки суживают или даже полностью закрывают просвет отдельных микрососудов и препятствуют микрогемоциркуляции. Этот эффект усиливается сдавлением микрососудов набухшими кардиомиоцитами, а также агрегацией и агглютинацией форменных элементов крови вплоть до развития сладж-синдрома. Нарушению микроциркуляции в периоде ПРП способствует также повышение контактной активности тромбоцитов [Литвицкий П. Ф. и др., 1983]. В совокупности указанные факторы обуславливают снижение перфузии реваскуляризированного миокарда и нередко развитие феномена *no-reflow* особенно при ПРП после 90—120 мин ИшМ [Литвицкий П. Ф. и др., 1982, 1983; Kloner R. et al., 1974]. В результате, несмотря на возобновление кровотока в магистральных коронарных артериях, транспорт кислорода и субстратов обмена веществ по микрососудам миокарда значительно снижен. Вследствие этого в отдельных регионах реперфузируемого миокарда нарушение его энергетического обеспечения обусловлено продолжающейся ишемией («феномен ишемии при реперфузии») и продолжающимся кислородно-субстратным дефицитом.

Помимо этого, нарушение энергообеспечения кардиоцитов в периоде постишемического возобновления коронарного кровотока после ИшМ длительностью 40 и 120 мин является следствием действия собственно «реперфузионных» патогенных факторов. Анализ результатов проведенного нами экспериментального исследования показал, что к этим факторам относятся набухание и разрыв митохондрий, а также нарастающее повреждение механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ.

Электронно-микроскопическое исследование реперфузируемого миокарда показало, что ПРП сопровождается интенсивным разрушением митохондрий. При этом их реперфузионная альтерация более выражена по сравнению с предшествующим периодом ИшМ, а также при сопоставлении с продолжающейся ишемией той же длительности, что ИшМ и ПРП суммарно. Это обусловлено в существенной мере накоплением в кардиоцитах ионов Na^+ и Ca^{2+} . Значительная часть кальция при этом

фиксируется в митохондриях в виде комплекса с фосфатами и липидами, как показано A. Shen и R. Jennings (1972). Увеличение Ca^{2+} в митохондриях в свою очередь способствует току жидкости в них (по осмотическому градиенту), набуханию и разрыву органелл. Реперфузионное повреждение митохондрий в значительной мере обусловлено патогенным действием продуктов ПОЛ и чрезмерно активирующимися мембраносвязанными фосфолипазами, а также гидролазами лизосом.

Низкий уровень АТФ при ПРП после длительной ИшМ является также следствием угнетения активности ферментов аэробного синтеза энергии, в частности СДГ. Это может быть обусловлено альтерирующим действием продуктов перекисного окисления липидов, усиливающегося при реперфузии; избыточного внутриклеточного накопления ионов водорода; активирующихся в этих условиях протеаз лизосом, а также реперфузионным вымыванием ферментов продукции АТФ из клеток. Эти же факторы ингибируют активность ферментов утилизации энергии АТФ эффекторными системами АТФаз миофибрилл, саркоплазматической сети, Т-систем, сарколеммы.

Реперфузия обуславливает также значительную потерю кардиомиоцитами ферментов транспорта энергии АТФ-МВ-изофермента КФК. При этом степень реперфузионной ферментемии превосходит таковую при ИшМ. Так, к 40-й минуте ПРП после 40 мин ИшМ содержание фермента в плазме крови увеличивается в 6,3 раза, а после 80 мин непрерывной ИшМ — в 2,7 раза по сравнению с фоновой величиной. К 40-й минуте ПРП после 120 мин ИшМ и к 160-й минуте ИшМ соответственно в 7,6 и 3,4 раза. Иначе говоря, возобновление кровотока в ранее ишемизированном миокарде обуславливает потерю фермента кардиоцитами почти в 2 раза большую, чем продолжающаяся ИшМ. Этот факт свидетельствует о том, что на раннем этапе ПРП, особенно после ИшМ в течение 40 мин и более, сердце, прежде всего его мембраны и ферментные системы, повреждаются в большей степени, чем при ИшМ той же длительности.

Важным аргументом в пользу факта существенной роли реперфузионного повреждения механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ кардиоцитами являются данные об увеличении концентрации АТФ в зоне ПРП и незначительное ее снижение в отдаленных от этой зоны участках сердца (см. табл. 1), с одной стороны, и об одновременной прогрессирующей депрессии сократимости сердца при ПРП после 40 и 120 мин ИшМ (см. табл. 7) — с другой. Такая ситуация в значительной мере обусловлена тем, что в реперфузируемом миокарде не вся энергия АТФ доставляется к эффекторному аппарату клеток и не вся доставленная энергия усваивается им.

Таким образом, нарушение энергообеспечения сердца является одним из ведущих и часто инициальных механизмов его повреждения при коронарной и сердечной недостаточности. Как правило, этот процесс расстраивается на всех его основных эта-

пах — синтеза, транспорта и утилизации энергии макроэргических фосфатов. При этом нарушения энергоснабжения не устраняются полностью в условиях возобновления коронарного кровотока в ранее ишемизированном миокарде. Нередко на раннем этапе периода реперфузии (главным образом после длительной ишемии миокарда) наблюдаются признаки дополнительной альтерации механизмов продукции и особенно переноса, а также усвоения энергии АТФ в кардиоцитах.

ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН И ФЕРМЕНТОВ КЛЕТОК МИОКАРДА

Основные свойства сердечной мышцы (автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость, а также их нейрогуморальная регуляция) в значительной мере зависят от состояния мембран и активности ферментов клеток миокарда. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности их повреждения при различных поражениях сердца. При этом называется большое число факторов и механизмов, способных изменить биохимический состав, а также структуру клеточных мембран и активность ферментов кардиоцитов. Анализ данных литературы и собственных исследований позволил нам условно выделить четыре взаимосвязанные группы механизмов альтерации биомембран и ферментов кардиоцитов: 1) интенсификация перекисного свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ); 2) активация мембраносвязанных фосфолипаз, а также гидролаз лизосом; 3) внедрение образующихся при этом лизофосфолипидов и СЖК в биомембраны кардиоцитов; 4) растяжение и микроразрывы мембран в результате набухания кардиоцитов и их органелл [Литвицкий П. Ф., 1981, 1984; Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1982, 1983].

Усиление перекисного окисления липидов

Перекисное окисление липидов протекает в клетках и в норме. Оно является необходимым звеном таких жизненно важных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез простагландинов и лейкотриенов, пролиферация и дифференцировка клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др. [Владимиров Ю. А., Арчаков А. И., 1972; Коган А. Х. и др., 1976; Carpenter M., 1981; Hochstein P., Jain S., 1981].

ПОЛ участвует в процессах регуляции липидного состава биомембран и как следствие активности мембраносвязанных ферментов. Интенсивность ПОЛ регулируется соотношением факторов активирующих (прооксиданты) и подавляющих этот процесс (антиоксиданты — АО).

К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко самоокисляющиеся соединения, индуцирующие образование свободных радикалов (нафтохиноны, витамины А, D); восста-

новители (НАДФН, НАДН, липоевая кислота, низкие концентрации аскорбиновой кислоты); соединения, образующиеся в процессе обмена веществ—свободнорадикальные продукты различного происхождения (эндоперекиси простагландинов, продукты метаболизма лейкотрионов, адреналина).

Выраженный АО-эффект оказывают вещества токоферольного ряда (α -токоферол, тироксин, стероидные гормоны); убихиноны; селен и его соединения (главным образом глутатионпероксидазы); супероксидмутаза; вещества, содержащие тиоловую группу; анионы, связывающие железо; каталазы. Защитное, антиоксидантное действие оказывает белковое «прикрытие» липидного бислоя мембраны (белок как «структурный» антиоксидант) [Владимиров Ю. А., Арчаков А. И., 1972].

В реакции пероксидации могут вовлекаться соединения различного биохимического состава. Однако ведущее значение среди них имеет перекисное окисление липидов. Это определяется тем, что они в большой мере обеспечивают структурную и функциональную основу жизнедеятельности клеток, а также легко вступают в окислительные реакции.

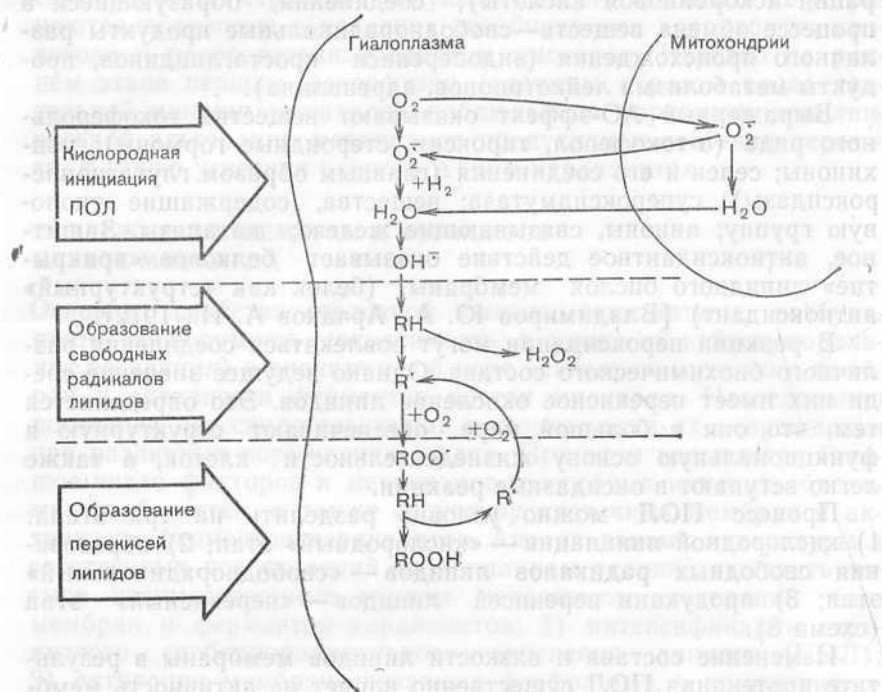
Процесс ПОЛ можно условно разделить на три этапа: 1) кислородной инициации — «кислородный» этап; 2) образования свободных радикалов липидов — «свободнорадикальный» этап; 3) продукции перекисей липидов — «перекисный» этап (схема 8).

Изменение состава и вязкости липидов мембраны в результате протекания ПОЛ существенно влияет на активность мембраносвязанных ферментов, регулирующих процессы энергообеспечения клеток, транспорт катионов (Na^+ , K -АТФаза, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза), синтез нуклеиновых кислот (ДНК-полимераза), чувствительность к нейроэфекторным и гуморальным управляющим влияниям (аденилатциклаза, холинэстеразы, моноаминооксидазы).

Таким образом, в норме изменение интенсивности ПОЛ и активности антиоксидантных систем в значительной мере модифицирует состав и структуру липидной фазы мембран, их липопротеидных комплексов, а также мембраносвязанных ферментов. В соответствии с этим меняется в конечном счете и характер ответа клеток на различные воздействия.

Инициальным звеном свободнорадикальных перекисных реакций при развитии патологических процессов является, как правило, образование в процессе оксигенных реакций активных форм кислорода: супероксидного радикала O_2^- , гидроксильного радикала $\text{OH}^\cdot$, перекиси водорода, которые взаимодействуют с компонентами структур клеток, прежде всего с липидами. В результате этого взаимодействия образуются активные радикалы липидов и их перекиси (см. схему 8). При этом реакция может приобрести цепной, «лавинообразный» характер. Это происходит тогда, когда в клетках подавлены, например, под влиянием повреждающего фактора антиоксидантные процессы,

Схема 8. Этапы перекисного свободнорадикального окисления липидов



ограничивающие ПОЛ. Одним из таких процессов является взаимодействие радикалов между собой, что ведет к образованию «нерадикальных» соединений. Другим существенным фактором инактивации ПОЛ являются антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидазы, а также неферментные антиоксиданты: витамин Е, убихинон, аскорбиновая кислота, стероидные гормоны, селен и др. Активация ПОЛ может быть не только результатом его прямой интенсификации под влиянием патогенных воздействий, но и следствием первичного подавления антиоксидантных систем клеток.

Чрезмерная интенсификация ПОЛ обуславливает повреждение белковых и липидных компонентов мембран, а также мембраносвязанных и свободных ферментов клеток. При этом ведущее значение имеют следующие процессы: 1) изменение физико-химических свойств липидной фазы мембран, что в свою очередь обуславливает нарушение конформации липопротеидных комплексов и активности белков, обеспечивающих рецепцию различных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, а также структурную целостность биомембран; 2) прямое повреждение белковых молекул, выполняющих структурную и ферментные функции; 3) образование так называемых

простейших каналов в результате внедрения в мембраны гидроперекисей липидов (детергентное действие продуктов ПОЛ), что обуславливает неконтролируемый ток катионов [Владимиров Ю. А., Арчаков А. И., 1972]. Эти процессы в свою очередь обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности кардиоцитов свойств — ритмогенеза, возбудимости, сократительности, проведения электрического импульса, а также восприятия и реализации регулирующих воздействий.

Учитывая приведенные выше факты, мы изучили роль и место процесса перекисного окисления липидов в развитии ишемического повреждения сердца у крыс при окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии. Была изучена динамика интенсивности ПОЛ, а также активности антиоксидантных ферментных систем сердца при его ишемии различной длительности на 5-й, 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 80-й, 120-й и 160-й минуте, а также на 10-й и 40-й минуте периода возобновления коронарного кровотока после ИшМ длительностью 10, 40 и 120 мин. Ткань миокарда вырезали охлажденными ножницами из центра зоны ИшМ и ПРП, а также из отдаленных от нее участков сердца и немедленно погружали в сосуд с жидким азотом. Интенсивность перекисного окисления липидов, выделенных по методу Фольча [Folch I. et al., 1957], оценивали по величине их спонтанной хемилюминесценции (отражающей, по данным Ю. А. Владимирова и А. И. Арчакова, начальный этап ПОЛ, а именно — скорость образования свободных радикалов), а также по флюоресценции шиффовых оснований, т. е. одного из конечных продуктов ПОЛ.

Хемилюминесценцию липидов (ХЛ) определяли на квантометрической термостатированной (36 °С) установке для регистрации слабых световых потоков с областью максимальной спектральной чувствительности 340—440 нм.

Флюоресценцию шиффовых оснований регистрировали на установке с возбуждением флюоресценции при 360 нм и максимумом испускания в области 420—440 нм. Результаты работы выявили два существенных факта: 1) ИшМ характеризуется стадийной интенсификацией ПОЛ и одновременным снижением активности АО ферментов как в зоне ИшМ, так и в отдаленных от нее участках сердца; 2) периоды максимальной активации ПОЛ совпадают во времени со снижением показателей сократительной функции сердца и развитием аритмий.

ИшМ сопровождается значительным усилением ПОЛ, о чем свидетельствует увеличение ХЛ липидов, достигавшее максимума (почти в 7 раз выше фоновой величины) на 10-й минуте ишемии (рис. 4).

К 40-й минуте ИшМ интенсивность ХЛ несколько понижается, а затем стабилизируется, превышая фоновый уровень более чем в 3—4 раза соответственно на 40 и 120 мин. Аналогичная динамика ХЛ наблюдается и в отдаленных от зоны ИшМ участках сердца, хотя интенсивность ее меньшая.

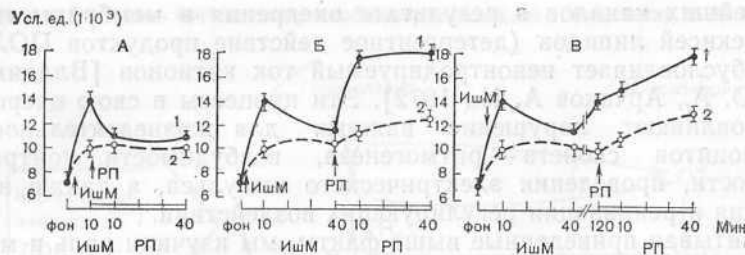


Рис. 4. Динамика интенсивности хемилюминесценции липидов миокарда крыс при острой транзиторной коронарной недостаточности.

На оси ординат — интенсивность хемилюминесценции липидов; на оси абсцисс — продолжительность ишемии миокарда и реперфузии. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

ИшМ характеризуется также накоплением (как в ишемической, так и в перинишемической зоне сердца) конечных продуктов ПОЛ — шиффовых оснований, которые представляют собой соединения альдегидов, образующихся в процессе ПОЛ, с α-аминогруппами аминокислот белка. При этом в целом изменение флуоресценции шиффовых оснований было принципиально сходно с динамикой ХЛ (рис. 5). Это дает основание для заключения о том, что инициаторы ПОЛ (в частности, свободные радикалы) в значительной мере определяют принципиальную направленность процесса и на других его этапах. В связи с этим можно думать, что медикаментозное подавление начального — свободнорадикального звена ПОЛ в определенной степени будет обуславливать снижение интенсивности этого процесса и на последующих его этапах.

Ведущими агентами, оказывающими прооксидантное действие в ишемизированном миокарде, являются кислород, адреналин, восстановленные формы коферментов (в частности, НАДН, НАДФН, ФАДН и др.), продукты гидролиза АТФ, ионы кальция.

Ранее были представлены данные о динамике P_{O_2} в ишемическом и перинишемическом участках сердца. Из табл. 3 видно, что в зоне ИшМ P_{O_2} снижено значительно, но не до нулевого уровня. Более того, в процессе ишемии отмечается тенденция к повышению парциального напряжения кислорода с 0,17 кПа на 10-й минуте ИшМ до 0,24, 0,29 и 0,32 кПа соответственно на 20-й, 40-й и 120-й минуте ишемии. Это можно объяснить тем, что, с одной стороны, даже в центре зоны ИшМ сохраняется кровоток, составляющий 9—28% от перфузии покоя [Lekven J., Andersen K., 1980; Harold D., Sanford P., 1982], с другой — некоторым увеличением содержания в митохондриях ишемизированного миокарда ионов кальция и свободных жирных кислот, оказывающих разобщающий эффект [Shen A., Jennings R., 1972; Vik-Mo H., Mjos O., 1981].

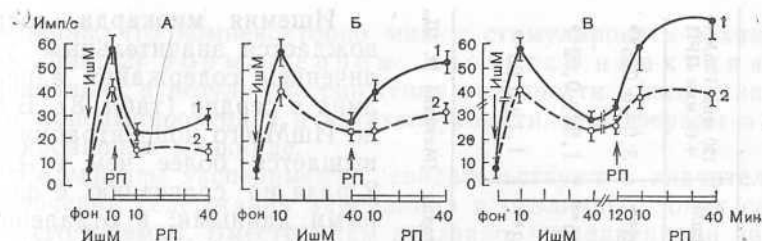


Рис. 5. Динамика интенсивности флюоресценции шиффовых оснований в миокарде крыс при острой транзиторной коронарной недостаточности.
На оси ординат — интенсивность флюоресценции шиффовых оснований: на оси абсцисс — продолжительность ИшМ и РП. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

Существенное значение имеет также факт повышения P_{O_2} в участках сердца, отдаленных от зоны ИшМ, наиболее выраженное в первые 40 мин ишемии. В этот период P_{O_2} времени превышает фоновую величину более чем на 14%. Это обусловлено рядом факторов, важнейшими из которых являются, во-первых, усиление кровотока в указанной зоне сердца [Marschall R., Parratt J., 1980]. При этом доставка кислорода к миокарду, видимо, превышает возможности транспорта кислорода в клетки миокарда и скорость утилизации его митохондриями; во-вторых, некоторое увеличение содержания в кардиоцитах периишемических участков сердца агентов, разобщающих процессы окисления и фосфорилирования, — ионов кальция и свободных жирных кислот.

Приведенные данные являются основанием по меньшей мере для двух утверждений. Во-первых, даже в условиях ишемии имеется одно из ведущих и необходимых условий активации ПОЛ — свободный кислород. Если учесть, что снижение P_{O_2} при ИшМ происходит не моментально, а ПОЛ является цепным процессом, то нет ничего парадоксального в факте инициации этого процесса уже на начальном этапе ишемии. В дальнейшем, как всякая цепная реакция, процесс ПОЛ приобретает лавинообразный характер и уже в меньшей мере зависит от инициальных факторов. Во-вторых, при ишемии создаются условия интенсификации ПОЛ не только в зоне ИшМ, но и в отдаленных от нее участках сердца. Этот феномен приобретает важное значение в связи с обсуждением вопроса о механизмах депрессии сократительной функции сердца в целом и развитии его недостаточности при локальной ИшМ.

Учитывая приведенные выше данные, есть основания полагать, что активация ПОЛ в периишемических участках миокарда при КН может вносить существенный вклад в развитие недостаточности сердца.

Таблица 8. Динамика содержания адреналина в сердце (нмоль/г сырой ткани) и надпочечниках (нмоль/г сырой ткани) при локальной ишемии и последующей реперфузии миокарда ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	40 мин ИшМ	40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	120 мин ИшМ 120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП
ИшМ и ПРП	1,04±0,03	1,75±0,02**	3,44±0,01**	2,29±0,01**	3,06±0,02**	3,0±0,005**
Отдаленные участки		1,47±0,005**	1,31±0,005	1,58±0,005	1,42±0,005**	1,53±0,02**
Надпочечники		2,7±0,09**	3,0±0,11*	1,5±0,04**	1,1±0,09**	1,1±0,06**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$. Содержание адреналина в миокарде и надпочечниках определяли флюорометрическим методом [Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В., 1967] на спектрофотометре.

Ишемия миокарда сопровождается значительным увеличением содержания адреналина в сердце (табл. 8). В зоне ИшМ его концентрация повышается более чем в 1,5—2 раза по сравнению с фоновыми данными; в отдаленных от нее участках сердца — в 1,4—1,6 раза. Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее снижение содержания адреналина в надпочечниках, которое на 10-й и 20-й минуте ИшМ было примерно в 2 раза ниже фоновой величины, а на 40-й и 120-й минуте соответственно в 2,3 и 2,8 раза. Это свидетельствует в основном о надпочечниковом происхождении адреналина в мышце сердца. В связи с этим требует обсуждения вопрос о механизмах повышения содержания адреналина в зоне ишемии сердца.

С позиции формальной логики этого не должно происходить в условиях окклюзии коронарной артерии. Однако результаты исследований последних лет дают возможность объяснить этот феномен. Он может быть обусловлен по меньшей мере двумя факторами: усилением нейронального и экстранейронального (кардиомиоцитами, соединительной тканью) захвата адреналина из крови вследствие: а) высокой концентрации его в крови в связи с выбросом из надпочечников, б) сохранения кровотока в зоне ИшМ на уровне 9—28% от показателя перфузии в покое; в) истощения в условиях ИшМ нейронального и экстранейронального содержания нора-

адреналина, что компенсаторно может стимулировать захват адреналина; 2) торможением процесса инактивации адреналина в результате снижения активности и/или денатурации моноаминоксидаз и катехолортометилтрансферазы в ишемизированном миокарде.

Результаты эксперимента свидетельствуют о значительном увеличении содержания адреналина в различных зонах сердца при его ишемии. Вместе с тем показано, что адреналин является мощным активатором ПОЛ в миокарде [Коган А. Х. и др., 1976; Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981]. Сопоставление полученных нами данных об изменении содержания адреналина и интенсивности ПОЛ в мышце сердца свидетельствует о сходстве их динамики при развитии ИшМ. Для более определенного ответа на вопрос о взаимосвязи увеличения содержания адреналина и усиления ПОЛ в миокарде при его ишемии необходимо было исследовать интенсивность этого процесса в условиях предотвращения (или уменьшения) действия адреналина на мышцу сердца. С этой целью был использован кардиотропный препарат миофедрин (ГДР), обладающий более высоким сродством к рецепторам кардиомиоцитов, чем эндогенные катехоламины [Szekeres L., 1976]. Блокируя кардиотоксическое действие высокой концентрации катехоламинов, миофедрин оказывает собственный симпатомиметический эффект. Это свойство препарата отличает его от блокаторов β -адренергических рецепторов, без агонистического действия, которые могут способствовать дополнительному расстройству системной гемодинамики, а также микрогемоциркуляции (последнее само по себе может обусловить изменение интенсивности ПОЛ).

Предварительное (за 10 мин до перевязки коронарной артерии) введение миофедрина внутривенно в дозе 0,5 мг/кг значительно снижает интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) липидов миокарда как в ишемическом, так и в периинфарктом участке сердца. В зоне ишемии величина ХЛ была статистически достоверно ниже, чем у контрольных животных, которым миофедрин не вводили: на 47, 45, 45 и 18% соответственно на 10-й, 20-й, 40-й и 120-й минуте. В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца — соответственно на 33, 45, 17 и 16%.

Таким образом, блокада кардиотоксического действия высокой концентрации адреналина в мышце сердца при его локальной ишемии с помощью миофедрина в значительной мере подавляет интенсивность ПОЛ. Это свидетельствует о существенной роли адреналина в усилении перекисных процессов при ишемии миокарда. Механизмы прооксидантного действия катехоламинов в условиях ИшМ на сегодняшний день изучены еще недостаточно. Однако анализ литературы и собственных исследований дает основание выделить несколько возможных путей интенсификации ПОЛ под влиянием избытка адреналина.

Во-первых, окисление адреналина в адренохром в норме проходит при участии супероксидного анион-радикала O_2^- , а

скорость этого процесса в существенной мере зависит от содержания продуктов ПОЛ, в частности гидроперекисей липидов.

Во-вторых, при ишемии миокарда, когда содержание адреналина в нем повышено, должно увеличиться образование продуктов ферментативного и неферментативного окисления адреналина, в частности O_2^- , адrenoхрома, H_2O_2 , OH^- , обуславливающих в свою очередь интенсификацию ПОЛ.

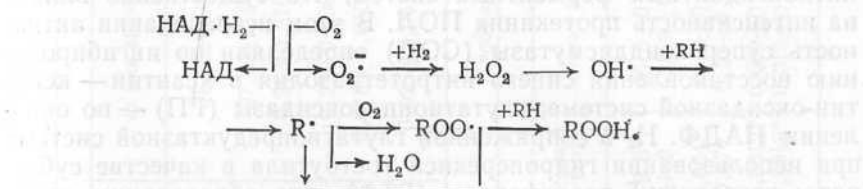
В-третьих, накопление адреналина в сердце при его ишемии совпадает со снижением активности антиоксидантных ферментов. Причем динамика обоих процессов имеет сходный характер (см. ниже).

Таким образом, накопление адреналина в сердце, с одной стороны, потенцирует процесс ПОЛ, а с другой — может подавлять активность антиоксидантных ферментов. Кроме того, катехоламины могут способствовать усилению ПОЛ в связи с увеличением под их влиянием расхода АТФ, что ведет к накоплению продукта его гидролиза — ксантина. Метаболизм последнего также сопровождается образованием активных форм кислорода [Tien M. et al., 1981]. Вместе с тем факт сравнительно высокой интенсивности ХЛ и флюоресценции шиффовых оснований даже в условиях применения миофедрина, препятствующего взаимодействию катехоламинов с адренорецепторами, позволяет говорить о том, что адреналин является важным, но не единственным фактором активации ПОЛ в условиях ИшМ.

ИшМ сопровождается накоплением большого количества восстановленных форм различных соединений, в том числе коферментов — НАДН, НАДФН, ФАДН и других, оказывающих прооксидантное действие. В табл. 3 и на рис. 2 приведены полученные нами данные о динамике содержания НАДФ и НАДН в мышце сердца при его ишемии. В зоне ИшМ с первых же минут после окклюзии артерии наблюдается прогрессирующее снижение окисленных форм НАД и НАДФ, что свидетельствует об увеличении содержания восстановленных пиридиновых нуклеотидов. На первом этапе это обусловлено в основном «кислорододефицитным» подавлением тканевого дыхания, а на втором — главным образом «ацидозозависимой» депрессией гликолиза. В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца содержание НАДФН и НАДН также несколько увеличивается, однако это происходит после 40—60 мин ИшМ. Последнее является, очевидно, следствием ингибирования окисления пиридиновых нуклеотидов в процессе тканевого дыхания и гликолиза. Это позволяет говорить об альтерации ферментов основных путей продукции АТФ в клетке, даже в участках, отдаленных от зоны ишемического повреждения миокарда.

Накопление восстановленных форм коферментов в условиях вызванного ишемией миокарда дефицита O_2 может не сопровождаться его восстановлением с образованием H_2O . Неполное восстановление кислорода обуславливает генерацию его активных форм. Схематично процесс интенсификации ПОЛ с уча-

ствием восстановленных переносчиков в условиях ишемии можно представить (на примере НАДН) следующим образом:



In vitro установлено, что этот процесс катализируется ионами железа, связанными с АДФ [Tien M. et al., 1981]. Действие этого механизма in vivo также представляется реальным, поскольку в ишемизированных кардиомиоцитах накапливаются как АДФ (в результате гидролиза АТФ), так и ионы железа (вследствие деградации гемоглобина и миоглобина).

Общеизвестен факт накопления в ишемизированных кардиомиоцитах продуктов гидролиза АТФ. Основными этапами этого процесса являются следующие: АТФ → АДФ → АМФ → аденозин → аденин → гипоксантин → ксантин → мочевая кислота → ... В плане нашего обсуждения важное значение имеет последняя реакция. В ходе ее образуются O_2 и другие формы активного кислорода. Эта реакция также катализируется ионами железа, связанными с АДФ [Tien M. et al., 1981].



Образующийся в процессе ферментативной трансформации ксантина в мочевую кислоту радикал O_2^- может способствовать образованию и других химически «агрессивных» форм O_2 , стимулирующих ПОЛ. Существенную роль в этой реакции играют ионы Ca^{2+} . Они способствуют, с одной стороны, усилению гидролиза АТФ вплоть до ксантина благодаря их положительному инотропному действию на миокард, с другой — образованию ксантиноксидазы. Последнее осуществляется благодаря активации ионами кальция фермента, стимулирующего этот процесс [McCord J. et al., 1982].

Как показали исследования, выполненные нами совместно со старшим научным сотрудником Института кардиологии

им. А. Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР В. З. Ланкиным, в условиях ишемии миокарда значительно угнетается активность антиоксидантных ферментных систем, что существенно влияет на интенсивность протекания ПОЛ. В этом исследовании активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию восстановления синего нитротетразолия в ксантин—ксантин-оксидазной системе; глутатионпероксидазы (ГП) — по окислению НАДФ. Н₂ в сопряженной глутатионредуктазной системе при использовании гидроперекиси третбутила в качестве субстрата; глутатион-S-трансферазы (ГТФ) — по образованию конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом. Измерения проводили при 35 °С на спектрофотометре «Аminco». За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% ингибирования восстановления синего тетразолия в условиях определения, ГП — количество фермента, затрачиваемого для окисления 1 мкмоль восстановленного глутатиона, ГТФ — количество фермента, необходимое для конъюгирования 1 моль глутатиона. Содержание белка в ферментных препаратах определяли по Лоури.

Из табл. 9 видно, что уже к 10-й минуте ишемии активность СОД в зоне повреждения снижается на 20% по сравнению с фоновой величиной, ГП — на 46%, ГТФ — на 55%. В дальнейшем активность ферментов продолжает понижаться. В наибольшей мере это относится к СОД, ингибирующей ПОЛ на раннем его этапе — образования активных радикалов кислорода. При этом необходимо подчеркнуть, что динамика понижения активности ферментов антиоксидантной защиты в значительной мере совпадает с динамикой интенсификации ПОЛ.

Эти данные позволяют заключить, что усиление ПОЛ при ИшМ в существенной мере является следствием подавления активности АО-ферментов сердца. Важно также, что локальная ИшМ обуславливает сходные по направленности изменения активности изученных ферментов не только в зоне ишемии, но и в отдаленных от нее участках сердца, хотя степень изменений меньшая. Одновременно в этих участках миокарда отмечается усиление ПОЛ.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что даже регионарная ИшМ сопровождается генерализованной активацией факторов, в существенной мере подавляющих антиоксидантные свойства изученных в работе ферментов на всей «территории» сердца. Отсюда вытекает важное положение о существенной роли интенсификации ПОЛ в отдаленных от зоны ИшМ участках сердца в механизме снижения его сократительной функции и как следствие нарушения системной гемодинамики в условиях КН [Литвицкий П. Ф. и др., 1981].

Приведенные данные позволяют заключить, что усиление ПОЛ является одним из ведущих механизмов повреждения мембран и ферментов при коронарной и сердечной недостаточности. Интенсификация ПОЛ при ишемии миокарда является

Т а б л и ц а 9. Динамика активности антиоксидантных ферментов (усл. ед./1 мг белка) в миокарде при его локальной ишемии и последующей реперфузии

Фермент	Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП			
			10 мин ИшМ	10 мин ИшМ + 40 мин ПРП	50 мин ИшМ	40 мин ИшМ
Супероксид-дисмутаза	ИшМ и ПРП Отдаленная	46,9±2,4	35,4±1,7*	31,8±0,5*	28,9±3,6*	31,3±0,9*
			43,9±0,7	39,6±1,4	35,6±1,9*	37,0±1,4*
Глутатионпероксидаза	ИшМ и ПРП Отдаленная	0,41±0,014	0,22±0,013	0,25±0,013*	0,22±0,017*	0,21±0,010*
			0,27±0,011	0,25±0,007*	0,25±0,026*	0,27±0,008*
Глутатион-трансфераза	ИшМ и ПРП Отдаленная	0,034±0,003	0,012±0,0023*	0,015±0,0006*	0,024±0,0015*	0,018±0,0002*
			0,015±0,010*	0,043±0,002	0,027±0,0025	0,025±0,0016*

Фермент	Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
			40 мин ИшМ + 40 мин ПРП	80 мин ИшМ	120 мин ИшМ	120 мин ИшМ + 40 мин ПРП	160 мин ИшМ
Супероксид-дисмутаза	ИшМ и ПРП Отдаленная	46,9±2,4	33,8±1,4* 42,1±1,6	34,7±3,0* 39,6±2,1*	24,9±1,2* 25,4±0,4*	38,9±0,6* 48,5±1,2	25,6±0,03* 28,9±0,8*
			0,25±0,010* 0,31±0,0004*	0,19±0,007* 0,23±0,007*	0,17±0,005* 0,24±0,017*	0,12±0,004* 0,15±0,07*	0,19±0,23* 0,23±0,013*
Глутатионпероксидаза	ИшМ и ПРП Отдаленная	0,41±0,014	0,027±0,0016* 0,034±0,001*	0,013±0,0017* 0,014±0,0020*	0,028±0,0005* 0,011±0,0007*	0,014±0,0012* 0,023±0,0012*	0,009±0,0005* 0,015±0,0015*

* p<0.05.

Продолжение

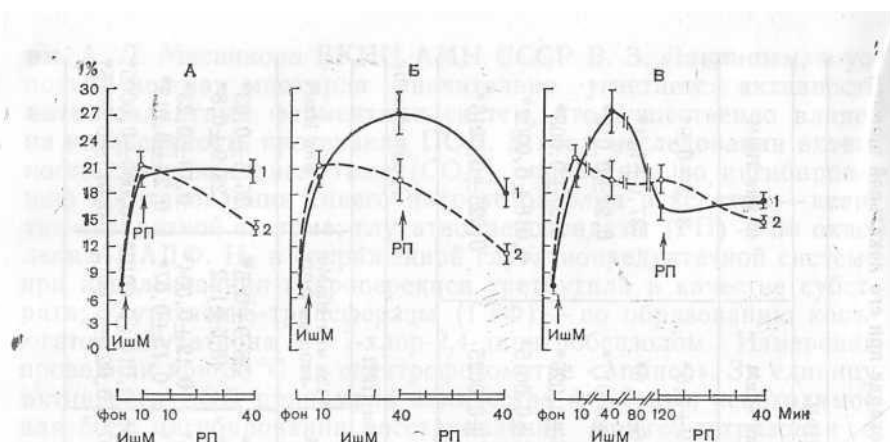


Рис. 6. Динамика содержания метилового эфира арахидоновой кислоты в миокарде крыс при острой транзиторной коронарной недостаточности.

На оси ординат — содержание метилового эфира арахидоновой кислоты в процентах от общей концентрации метиловых эфиров высших жирных кислот; на оси абсцисс — продолжительность ИшМ и РП. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

результатом содружественного действия двух групп факторов: подавления активности антиоксидантных ферментов сердца и накопления в нем прооксидантов.

Активация мембраносвязанных фосфолипаз и гидролаз лизосом

Основу липидного бислоя мембран кардиоцитов составляют глицерофосфолипиды, представленные в мышце сердца главным образом фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсеринем. В норме биохимический состав липидной фазы мембраны в значительной мере регулируется мембраносвязанными, а также лизосомальными ферментами — фосфолипазами. В условиях ИшМ их активность существенно повышается. При этом в клетках накапливаются продукты лизиса глицерофосфолипидов, а частности арахидоновая кислота. На рис. 6 видно, что ИшМ обуславливает значительное накопление в поврежденном миокарде арахидоновой кислоты, содержание которой превышает фоновый уровень более чем в 3—4 раза. В участках миокарда, отдаленных от зоны ишемии, арахидоновая кислота также накапливается в значительном количестве.

Эти данные позволяют сделать заключение об усилении ферментативной деградации мембранных глицерофосфолипидов сердца в условиях ИшМ. В пользу этого заключения свидетельствуют результаты исследований и других авторов. Так, при ИшМ показано уменьшение общего содержания миокардиальных глицерофосфолипидов и увеличение концентрации триглицеридов в крови коронарного синуса [Cote I. et al., 1979]. У больных инфарктом миокарда также отмечено закономерное значительное повышение содержания СЖК в плазме крови в

течение первых 3 сут после возникновения боли [Flink E. et al., 1981].

В связи с приведенными выше фактами возникает вопрос о механизмах активации фосфолипаз клеток миокарда в условиях ИшМ. Учитывая полученные *in vitro* данные о повышении активности мембранных фосфолипаз в основном ионами Ca^{2+} ¹, а фосфолипаз лизосом — ионами водорода [Weglicki W. et al., 1979], мы изучили динамику содержания в кардиомиоцитах ионизированного Ca^{2+} , а также НАДФ и НАД. Последние, как известно, в значительной мере отражают внутриклеточный уровень протонов [Neely J., Feuvray D., 1981].

Опыты выявили существенное увеличение содержания ионизированного кальция, а также восстановленных форм НАДФ и НАД в кардиоцитах зоны ИшМ. В отдаленных от нее участках сердца содержание НАДФН и НАДН, а также Ca^{2+} увеличивается, особенно при 120-минутной ИшМ.

Эти данные позволяют говорить о том, что при продолжительной ИшМ создаются условия для существенного повышения активности мембранно-связанных фосфолипаз и лизосомальных липаз в зоне повреждения сердца. Следует подчеркнуть также возможность активации в этих условиях и других гидролаз лизосом, способных повреждать липидный и белковый компоненты мембран. Аргументом в пользу этого заключения являются результаты гистохимического исследования одного из маркерных ферментов лизосом — щелочной фосфатазы. Ее активность определяли в срезах миокарда толщиной 10 мкм, окрашенных по методу Пирса (1953), на микроспектрофотометре точечным методом при длине волны 525 нм. Исследования показывают, что активность фермента в кардиоцитах прогрессирующе повышается в зоне ишемии начиная с 40-й минуты. Одновременно в зоне ИшМ наблюдается снижение четкой контурности гранул лизосом по сравнению с интактным миокардом. Это можно трактовать как признак повышения проницаемости лизосомальных мембран для гидролаз и выхода их в гиалоплазму. Хорошо известно, что высвобождающиеся из лизосом и активирующиеся в саркоплазме ферменты обуславливают повреждение и разрушение мембранных структур кардиоцитов. Освобождающиеся и накапливающиеся в результате этого глицерофосфолипиды и СЖК могут потенцировать повреждение кардиоцитов в связи с их способностью внедряться в липидную фазу мембран клеток.

¹ Содержание ионизированного Ca^{2+} в клетках миокарда оценивали флюорометрическим методом с использованием флюоресцентного зонда солянокислого хлортетрациклина (0,3 мг/кг объемом 0,1 мл в полость правого желудочка сердца за 10 мин до окклюзии коронарной артерии). Люминесценция хлортетрациклина возбуждалась светом с длиной волны 375 нм. Интенсивность флюоресценции измерялась при длине волны 540 нм на микрофлюориметре МЛ-3 (ЛОМО, СССР) с помощью контактного объектива ЛК, 25×0,75, 190; увеличение 25 крат, позволяющее выполнять биомикроскопию поверхностного слоя миокарда, работающего *in situ* сердца.

Таким образом, чрезмерная активация мембранно-связанных фосфолипаз и гидролаз лизосом (липаз, фосфолипаз, протеаз) в условиях ИШМ является существенным механизмом альтерации мембран и ферментов кардиоцитов. Это обуславливается гидролизом глицерофосфолипидов клеточных биомембран, что нарушает их основные физико-химические свойства, а также снижает кинетические параметры ферментов.

Детергентное действие амфифильных липидов

Морфологи давно описали отложение жира внутри и вокруг ишемизированного (или некротизированного) участка миокарда. Современные биохимические исследования выявили еще один важный факт. В условиях ИШМ липиды накапливаются не только вокруг и внутри клеток, но и проникают в липидный бислой мембран [Katz A., Messineo F., 1981], оказывая детергентное действие. Последнее сопровождается изменением их физических свойств и структуры. Это в свою очередь обуславливает нарушение биологических функций мембран. Высокой способностью фиксироваться в мембранах клеток обладают так называемые амфифильные («амфи» — два, оба) молекулы липидов, особенно их лизоформы, которые имеют две группировки: полярную — гидрофильную и неполярную — гидрофобную. К амфифилам относят, в частности, свободные жирные кислоты и глицерофосфолипиды. Наибольшее повреждающее действие оказывают образующиеся при гидролизе фосфолипидов лизофосфатидилхолин и лизофосфотидилэтаноламин [Cogg P. et al., 1982].

Механизм патогенного действия амфифильных липидов различен в зависимости от их концентрации. При низком содержании амфифилов их молекулы внедряются в липидную фазу мембраны и оказывают ряд эффектов: изменяют нормальную последовательность глицерофосфолипидов, нарушают липопротеидные межмолекулярные взаимодействия, меняют конфигурацию биомембран в связи с «клинообразной» формой молекул амфифилов, обуславливают электрофизиологические изменения в кардиоцитах, способствуя развитию аритмий. Инкорпорация в мембраны клеток Пуркинье и кардиоцитов примерно 1% от общего клеточного содержания лизофосфатидилхолина сопровождается значительным изменением электрофизиологических свойств миокарда. Накопление в кардиомиоцитах большого количества амфифилов сопровождается конденсацией их в мицеллы. Включение их в мембраны ведет к разрыву липидного бислоя, освобождению из него липидов и образованию смешанных мицелл из фосфолипидов мембран («эндогенных») и внедрившихся в них мицелл («экзогенных»). Описанные изменения сопровождаются нарушением функций мембран и обуславливают большинство характерных для ишемии миокарда признаков: снижение сократительной функции сердца, развитие арит-

мий, выход ферментов из кардиоцитов, ионный дисбаланс и пр. Проведенное нами электронно-микроскопическое исследование (совместно с сотрудником лаборатории электронной микроскопии I ММИ им. И. М. Сеченова Т. А. Василевской) выявило существенные признаки повреждения мембран клеток миокарда, обусловленные, очевидно, действием указанных выше процессов: утолщение и микроразрывы мембран, а также «расслоение» их, особенно сарколеммы. Эти изменения наблюдаются в зоне повреждения уже на 40-й минуте ИшМ и нарастают по мере увеличения ее длительности. В участках сердца, отдаленных от зоны повреждения, таких нарушений не выявлено.

Таким образом, высвобождающиеся в результате гидролиза липидов мембран и цитозоля амфифильные глицерофосфолипиды и СЖК способны проникать в липидную фазу мембран, нарушая их структурные и функциональные свойства. Это обеспечивается за счет изменения конфигурации молекул липидов, разрушения белково-липидных комплексов, формирования трансмембранных «простейших каналов», повышающих проницаемость мембран кардиоцитов для органических и неорганических соединений.

Механизмы повреждения мембран и ферментов кардиоцитов при постишемическом возобновлении коронарного кровотока

Начальный этап периода восстановления венозного кровотока в ранее ишемизированном миокарде также сопровождается повреждением мембранного аппарата и ферментов кардиоцитов. Это обусловлено, с одной стороны, факторами, действовавшими при ИшМ, с другой — включающимися в периоде постишемической реперфузии.

Интенсивность ПОЛ в периоде реперфузии меняется различно в зависимости от длительности предшествующей ишемии миокарда (см. рис. 4 и 5). Так, 40-минутная ПРП после кратковременной (10-минутной) ишемии характеризуется снижением ПОЛ в зоне повреждения, о чем свидетельствует уменьшение величины хемилюминесценции липидов миокарда и флюоресценции шиффовых оснований. Однако, несмотря на это, «реперфузионный уровень» ПОЛ значительно (в 1,5—3 раза) превышает фоновой. Иначе говоря, ПРП даже после кратковременной ишемии не сопровождается быстрой нормализацией интенсивности липопероксидного процесса.

ПРП после более длительной ишемии (40- и особенно 120-минутной) обуславливает прогрессирующее и значительное нарастание интенсивности процесса. При этом степень реперфузионной интенсификации ПОЛ коррелирует с длительностью предшествующей ишемии миокарда. Так, к 40-й минуте ПРП интенсивность хемилюминесценции липидов после 40 мин ИшМ была на 89% выше ишемического уровня и на 595% выше фоновой,

а после 120 мин ИшМ соответственно на 97 и 738%. Принципиально сходная, хотя и иная в количественном выражении, динамика ПОЛ отмечается в участках сердца, отдаленных от реперфузируемой зоны.

В связи с обсуждением вопроса о причинах сравнительно высокой активности ПОЛ при ПРП после кратковременной ИшМ и усиления этого процесса в условиях постишемического возобновления кровотока в миокарде после его длительной ишемии необходимо отметить два обстоятельства. Во-первых, очевидно, что при ПРП продолжают играть важную роль те же факторы, что и при ИшМ. Во-вторых, высокий уровень ПОЛ при реперфузии даже после кратковременной ишемии и особенно интенсификации процесса липопероксидации при ПРП после длительной ИшМ свидетельствует о включении дополнительных, реперфузионных механизмов активации этого процесса. Для выяснения роли про- и антиоксидантных факторов в развитии реперфузионной интенсификации ПОЛ мы изучили динамику активности ферментов антиоксидантной защиты, а также содержания агентов, стимулирующих липопероксидные реакции.

Исследование показало, что в реперфузируемом миокарде в целом отмечается лишь незначительная тенденция к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты — СОД, ГП и ГТФ и в ряде случаев даже снижение ее. При этом нужно заметить, что продолжающаяся ИшМ, как правило, обуславливает прогрессирующее подавление антиоксидантной активности сердца (см. табл. 9). Это позволяет говорить о более выраженном повреждающем действии ишемических факторов по отношению к антиоксидантным ферментам по сравнению с реперфузионными.

Учитывая, что ПРП характеризуется некоторой тенденцией к повышению антиоксидантной активности в ранее ишемизированном миокарде, а уровень ПОЛ в нем продолжает нарастать, можно сделать вывод о ведущей роли прооксидантов в реперфузионной интенсификации липопероксидации. Результаты экспериментального исследования показали, что важное значение при этом играют прежде всего такие факторы, как «относительная» (по сравнению с периодом ишемии) и «абсолютная» (по сравнению с фоном) гипероксия миокарда, значительное в отличие от периода ИшМ накопление в нем ионов Ca^{2+} , а также адреналина.

Механизмы прооксидантного действия кислорода и адреналина обсуждены выше. Здесь же следует подчеркнуть лишь то, что приток кислорода с артериальной кровью в ранее ишемизированную зону миокарда является одним из главных (если не основным) факторов, определяющих прогрессирующее нарастание интенсивности ПОЛ и повреждение мембран. Это связано с тем, что в период ишемии в миокарде накапливается большое число субстратов ПОЛ, являющихся донаторами электро-

нов — восстановленных форм пиридиннуклеотидов, переносчиков электронов дыхательной цепи, ферментов, метаболитов. Приток кислорода в условиях ПРП ведет к массивному взаимодействию его с указанными выше соединениями, что сопровождается не только 4-электронным (оксидазным, полным) восстановлением молекулы кислорода, но и 1,2- или 3-электронной (оксигеназной, неполной) редукцией. Это обуславливает образование активных форм кислорода: $O_2^{\cdot -}$, $OH^{\cdot}$, H_2O_2 , взаимодействующих далее с органическими, прежде всего липидными, субстратами с образованием токсических перекисей.

Эти данные позволяют считать интенсификацию ПОЛ как инициальное и ведущее звено патогенеза феномена «кислородного парадокса», развивающегося при реперфузии. D. Hearse и соавт. (1973) показали, что реоксигенация сердца, перфузировавшегося ранее гипоксическим или аноксическим раствором, сопровождается массивным выходом в перфузат ферментов клеток миокарда, в частности креатинфосфокиназы, расстройством процесса расслабления миофибрилл и структурными изменениями, в частности нарушением целостности мембран, прежде всего митохондрий. Авторы, описавшие феномен «кислородного парадокса» при реоксигенации миокарда *in vitro*, объясняют его последствия в основном накоплением в митохондриях ионов Ca^{2+} или нарушением «дыхательной активности» митохондрий [Bing A. et al., 1976]. Соглашаясь с этими допущениями, следует однако подчеркнуть, что одним из решающих звеньев патогенеза феномена «кислородного парадокса» является, очевидно, дальнейшая и значительная интенсификация процесса ПОЛ в связи с реоксигенацией ранее ишемизированного миокарда и усугублением повреждения продуктами этого процесса мембран и ферментов кардиоцитов. Последнее в свою очередь создает условия для вхождения в клетки ионов Ca^{2+} по градиенту его концентрации. Далее Ca^{2+} накапливается в митохондриях [Shen A., Jennings R., 1972]. Это может быть обусловлено увеличением трансмембранного электрического потенциала органелл в связи с активацией транспорта электронов от субстратов к молекулам O_2 , соединением Ca^{2+} с накопившимися в митохондриях анионами неорганического фосфата — действие так называемой анионной фосфатной ловушки Ca^{2+} по определению W. Nayler и соавт. (1979), обменом выходящих из митохондрий ионов H^+ на Ca^{2+} в связи с работой механизма $H^+ — Ca^{2+}$ противотока.

Таким образом, в основе развития «кислородного парадокса» при постишемической (постгипоксической) реоксигенации в большой мере лежит активация ПОЛ. В свою очередь изменения в кардиоцитах при развитии «кислородного парадокса» являются предпосылкой и одним из звеньев патогенеза — так называемого кальциевого парадокса, также обусловленного постишемической реперфузией миокарда. Иначе говоря, оба феномена представляют собой два взаимосвязанных компонен-

та одного явления — постишемического реперфузионного синдрома.

Необходимо подчеркнуть также важную роль ионов Ca^{2+} в реперфузионной интенсификации ПОЛ. Реперфузия, как уже говорилось, сопровождается значительным накоплением Ca^{2+} в кардиоцитах и их митохондриях, причем содержание кальция в миокарде во многом совпадает с динамикой ПОЛ. Применение антагонистов Ca^{2+} верапамила и нифедипина обуславливает снижение уровня Ca^{2+} в реперфузируемом миокарде и сочетается со значимым угнетением интенсивности ПОЛ [Литвицкий П. Ф., 1982].

Совокупность этих фактов аргументирует допущение о существенном прооксидантном действии Ca^{2+} в условиях постишемической реперфузии миокарда. Это действие обусловлено рядом факторов. Ведущими среди них являются: 1) усиление генерации супероксидного радикала O_2 в процессе перехода ксантина в мочевую кислоту под влиянием ксантиноксидазы. Образование и ферментативная активность последней в свою очередь контролируется ионами Ca^{2+} [McCord J. et al., 1982]; 2) накопление в кардиоцитах свободного O_2 в результате разобщения процесса окислительного фосфорилирования под влиянием избытка Ca^{2+} ; 3) увеличение содержания в клетках субстратов ПОЛ — фосфоглицеролипидов и СЖК в результате активации кальцием мембранно-связанных фосфолипаз и липаз лизосом. Перечень этих факторов можно продолжить, однако уже названные выше свидетельствуют о том, что избыток ионов Ca^{2+} может оказывать значимый прооксидантный эффект за счет увеличения образования в клетке, с одной стороны, инициаторов ПОЛ — активных форм кислорода, а с другой — субстратов этого процесса (фосфолипидов, СЖК и др.).

Важно отметить, что в отдаленных от перфузируемой зоны участках сердца отмечается аналогичная динамика ПОЛ, хотя степень активации этого процесса и меньшая. Это свидетельствует о генерализованном действии факторов реперфузионной интенсификации ПОЛ на территории сердца.

Таким образом, активация ПОЛ в период постишемического возобновления коронарного кровотока является главным образом следствием накопления в сердце прооксидантных факторов, а также низкой активности ферментов антиоксидантной защиты миокарда.

Результаты эксперимента свидетельствуют о высокой активности фосфолипаз как в реперфузируемой зоне, так и в отдаленных от нее участках сердца. На это в определенной мере указывают данные о динамике содержания арахидоновой кислоты в миокарде. Уровень ее по сравнению с уровнем в период ИшМ несколько снижается, однако он более чем в 2 раза превышает фоновую величину. Это объясняется тем, что и при ПРП действуют факторы, активирующие фосфолипазы — ионы Ca^{2+} , СЖК, адреналин и др. Что касается активности лизосо-

мальных гидролаз, то, судя по степени активности щелочной фосфатазы, она в условиях ПРП понижается. Однако при этом отмечается укрупнение гранул фермента, что может свидетельствовать о слиянии нескольких лизосом или образовании фагосом. Одновременно наблюдается «размывание» контуров оргanelл. Это можно расценивать как признак, говорящий о повышении проницаемости мембран (лизосом) для их ферментов.

Помимо дальнейшей активации ПОЛ и фосфолипаз, обуславливающих повреждение мембран и ферментов клеток миокарда, на раннем этапе реперфузии наблюдаются признаки нарушения механизмов контроля объема кардиоцитов и как следствие развивается набухание кардиоцитов. Это обуславливает растяжение сарколеммы и мембран оргanelл, а при нарастании степени гидратации — их разрыв. Набухание клеток является в основном следствием повышения интрацеллюлярного осмотического давления. Нельзя исключать также возможность повышения онкотического давления в кардиоцитах, особенно при хроническом течении коронарной или сердечной недостаточности, нередко сопровождающихся усилением протеолиза. Однако даже при этом условии ведущее значение в развитии отека кардиоцитов играет повышение внутриклеточной осмолярности. Увеличение осмотического давления в кардиоцитах является результатом двух основных факторов: накопления низкомолекулярных осмотически активных продуктов нарушенного метаболизма вследствие распада макромолекул и увеличения содержания гидрофильных ионов.

В условиях ишемии, как показано I. Trautman-Jensen и соавт. (1981), в клетках миокарда уменьшается содержание катионов более чем на 20 мкмоль/л в основном за счет выхода из кардиоцитов K^+ . В основном это является следствием снижения активности K^+ -, Na^+ -АТФазы сарколеммы. При этом, очевидно, величина потери клетками ионов калия перекрывает степень накопления в них Na^+ и Ca^{2+} . Одновременно с этим увеличивается концентрация метаболитов — лактата, пирувата, а также продуктов распада АТФ, КФ и др. В целом за первые 50 мин ИшМ осмолярность ткани возрастает на 35—40 мосм/кг. В дальнейшем эта величина меняется мало. Повышение осмотического давления в свою очередь обуславливает ток жидкости из межклеточного пространства в кардиоциты и увеличивает степень гидратации клеток в среднем на 16% по сравнению с нормальным уровнем. Такое сравнительно небольшое возрастание внутриклеточного объема воды обусловлено, очевидно, сохранением редуцированной перфузии ишемизированного миокарда кровью.

Иная ситуация складывается при постишемической реперфузии миокарда. Ишемическое повреждение мембран и ферментов клеток значительно увеличивает их «пассивную» проницаемость для ионов и других макро- и низкомолекул, а также снижает эффективность катионных насосов. В наибольшей мере эти изменения развиваются при реперфузии после 40 мин ИшМ

Таблица 10. Динамика общего содержания жидкости (ммоль/г сырой ткани) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП					
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ + 40 мин ПРП	40 мин ИшМ	40 мин ИшМ + 40 мин ПРП	120 мин ИшМ	120 мин ИшМ + 40 мин ПРП
ИшМ и ПРП Отдаленные зоны		44,3±0,5	48,9±0,1*	43,1±0,3	51,6±0,7*	43,2±0,6	52,9±0,8*
	42,2±0,6	43,1±0,7	42,9±0,3	43,0±0,1	43,3±0,3	43,9±0,5*	43,9±0,6*

* $p < 0,05$.

и более. В связи с этим в клетки проникают ионы с высокой гидрофильностью (Na^+ , Ca^{2+}) и органические вещества. Это обуславливает значительный ток жидкости во внутриклеточное пространство (табл. 10). Кардиоциты теряют способность контроля степени гидратации и клеточного объема, сильно набухают, сарколемма и мембраны органелл растягиваются, а в ряде мест разрываются. Места разрывов четко определяются при электронно-микроскопическом исследовании при ПРП после 40 и особенно 120 мин ишемии миокарда. Эти изменения являются одним из признаков необратимого реперфузионного повреждения кардиоцитов.

С целью определения степени и масштаба повреждения мембран клеток миокарда при ПРП, а также сравнения ее с величиной ишемической альтерации мы исследовали динамику МВ-КФК-ферментемии. ИшМ обуславливает увеличение по сравнению с фоновой величиной активности миокардиального МВ-изофермента КФК в плазме крови в 1,7 раза к 10-й минуте ИшМ, в 2,3 раза — к 40-й и в 2,9 раза — к 120-й минуте. Постишемическое возобновление коронарного кровотока после 40 и 120 мин ИшМ характеризуется массивной потерей фермента клетками миокарда. Об этом свидетельствует прогрессирующая ферментемия, превышающая на 40-й минуте реперфузии фоновый уровень более чем в 3 и 7 раз соответственно. Важно подчеркнуть также тот факт, что ПРП сопровождается примерно в 2 раза большей величиной выхода КФК из кардиомиоцитов, чем продолжающаяся ишемия. Очевидно, это относится и к другим ферментам клеток миокарда, а также органическим и неорганическим соединениям. В связи с этим можно думать, что наблюдаемое в эксперименте и клинике волнообразное нарастание содержания в крови различных ферментов, миоглобина и других «маркеров» проницаемости клеточной мембраны в первые часы от начала приступа коронарной недостаточности явля-

ется результатом не только ишемического, но и реперфузионного повреждения сердца.

Таким образом, ПРП обуславливает на ее раннем этапе дальнейшее повреждение мембран. В связи с этим создаются условия для выхода ферментов и других макромолекул из клеток миокарда. Помимо потери ферментов, при ПРП наблюдается депрессия каталитической активности многих из них: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (см. табл. 9), сукцинатдегидрогеназы (см. табл. 4), АТФазы миозина (см. табл. 6). Причем, как видно из табл. 6, активность АТФазы миофибрилл при ПРП снижается в большей мере, чем при продолжающейся ИшМ. Причиной этого может быть много факторов. Ведущими среди них следует назвать токсическое действие продуктов усиливающегося при ПРП перекисного окисления липидов, метаболитов, а также гидролитическое действие липаз и протеаз лизосом. Кроме того, повреждение мембран и изменение физического состояния их липидной фазы оказывает существенное влияние на конформацию, подвижность и другие свойства мембранно-связанных ферментов, а следовательно, на рецепторные, транспортные и другие функции кардиоцитов.

Таким образом, повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клеток миокарда является одним из ведущих типовых звеньев патогенеза коронарной и сердечной недостаточности. В отличие от других этот патогенетический механизм обуславливает значительную альтерацию кардиоцитов не только в зоне ишемии и последующей реперфузии миокарда, но и в отдаленных от нее участках сердца. Это в большей мере лежит в основе снижения его сократительной функции в целом и как следствие — расстройства системной и микрогемодикуляции.

Повреждение мембран и ферментов клеток миокарда следует рассматривать как один из решающих факторов перехода обратимых изменений в кардиоцитах в необратимые.

ДИСБАЛАНС ИОНОВ И ЖИДКОСТИ В МЫШЦЕ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОЙ И МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коронарная и сердечная недостаточность характеризуется существенным нарушением общего содержания ионов и жидкости, их внутри- и внеклеточного соотношения, а также интрацеллюлярного распределения.

Ведущую роль в расстройстве ритма сердца и его сократительной функции играет дисбаланс ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Как правило, дисония развивается вслед или одновременно с расстройством энергетического обеспечения кардиоцитов, а также повреждением мембран и ферментных систем клеток миокарда. Дисбаланс ионов лежит в свою очередь в основе нарушения таких фундаментальных процессов сердечной мышцы, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление, ритмогенез.

Дисбаланс ионов и жидкости в мышце сердца при его локальной ишемии

Локальная ИшМ сопровождается закономерными изменениями содержания ионов и воды как в ишемическом (в большей степени), так и в перинишемических (в меньшей мере) участках сердца. Эти изменения, заключающиеся в увеличении содержания в миокарде ионов Na^+ , Ca^{2+} , а также жидкости и уменьшении K^+ (рис. 7). При этом кинетика общего уровня указанных ионов и воды отражает изменение их интрацеллюлярного содержания: ИшМ характеризуется внутриклеточным накоплением

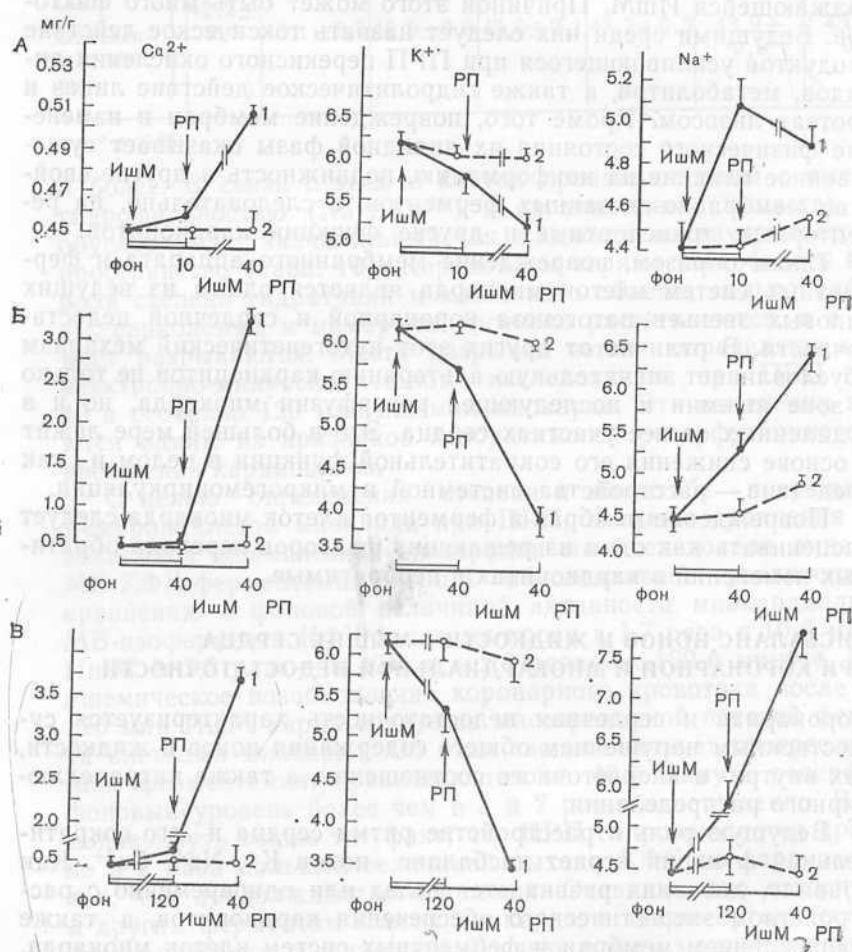


Рис. 7. Динамика общего содержания кальция, калия и натрия в миокарде крыс при острой транзиторной коронарной недостаточности.

На оси ординат — содержание кальция, калия, натрия; ИшМ — начало периода ишемии миокарда; РП — окончание периода ИшМ и начало периода реперфузии. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

ионов Na^+ , Ca^{2+} и жидкости и потерей кардиоцитами K^+ . В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца концентрация ионов и жидкости меняется также, однако степень этих изменений значительно меньшая. Близкие данные приводят В. А. Опалева-Стёганцева и соавт. (1970), В. В. Долгов (1975), Н. М. Черпаченко (1979).

В связи с приведенными фактами возникают два вопроса: 1) каковы механизмы дисбаланса ионов и жидкости в ишемизированных клетках миокарда, 2) какова роль этих изменений в развитии нарушений функции сердца?

Одним из ведущих проявлений дисионии является выход из кардиоцитов K^+ , увеличение его содержания во внеклеточной жидкости и как следствие в крови, оттекающей от ишемизированного участка миокарда. В связи с этим характерным признаком ИшМ, особенно инфаркта миокарда, является развитие гиперкалиемии. Потеря K^+ клетками ишемизированного миокарда имеет определенную фазную динамику.

На начальном этапе ИшМ (первые 10—15 мин) отмечается значительное и резкое нарастание ионов K^+ во внеклеточной среде — около 0,5—1 ммоль/мин, по данным J. Weise, K. Shine (1982). Уже в течение первых 10 с внеклеточное содержание K^+ увеличивается почти в 2 раза. При этом величина накопления экстрацеллюлярного K^+ в большей мере зависит от частоты сокращений сердца и интенсивности его сократительной функции. На этом этапе еще возможно сравнительно быстрое (в течение 30—45 мин) восстановление нормального баланса ионов K^+ при условии возобновления коронарной перфузии.

Если ишемия миокарда продолжается более 10—15 мин, то K^+ теряется с той же скоростью, что и на начальном этапе, однако его выход из клеток уже мало зависит от ритма сердца, уровня его сократительной функции, содержания в миокарде катехоламинов и других факторов. После 25—30 мин ИшМ наблюдается повторное прогрессирующее увеличение выхода K^+ из кардиоцитов [Orie L., 1980; Weise J., Shine K., 1982].

Это совпадает во времени с увеличением диастолического напряжения миокарда и появлением признаков необратимого повреждения кардиоцитов, несмотря на возобновление коронарной перфузии. Потеря ионов K^+ клетками миокарда является результатом действия комплекса факторов. К числу важнейших среди них следует отнести: 1) снижение активности K^+ - и Na^+ -зависимой АТФазы сарколеммы в связи с нарушением энергетического обеспечения кардиоцитов, прямым повреждением фермента или его липидного окружения; 2) увеличение проницаемости мембран кардиоцитов, в том числе для K^+ , вследствие активации факторов их ишемической альтерации; 3) высвобождение ионов K^+ из мест его внутриклеточной локализации (декомпартиментализация катиона).

Инициальным и одним из основных факторов, обуславливающих потерю кардиоцитами ионов K^+ , является расстройство

процессов энергоснабжения. Значительное снижение содержания энергоемких соединений — КФ и АТФ, необходимых для функционирования сарколеммальных Ca^{2+} , K^+ , Na^+ -АТФаз, наблюдается уже в первые 3—5 мин ИшМ, а к 10—15 мин составляют 15—35% от контрольной величины [Литвицкий П. Ф., 1982, 1984]. Обнаружена прямая зависимость между потерей внутриклеточного ^{42}K и креатинфосфокиназы. Обращает на себя внимание также совпадение фазной динамики выхода K^+ из кардиоцитов, описанной J. Weise и K. Shine (1982), и стадийности снижения содержания АТФ в кардиоцитах, обнаруженной нами. Этот факт является еще одним аргументом в пользу существенной роли нарушения энергообеспечения кардиоцитов в развитии ионного дисбаланса и, в частности, в потере клетками K^+ . Обусловленное кислородно-субстратным дефицитом подавление аэробного синтеза АТФ в зоне ИшМ в первые 5—10 мин в зоне ИшМ совпадает с первой фазой интенсивной потери K^+ , описанной выше. Затем до 40—80-й минуты ИшМ содержание АТФ остается на относительно стабильном низком уровне. Это обусловлено, с одной стороны, продукцией АТФ в процессе гликолиза, с другой — прекращением сократительной функции ишемизированного миокарда. Однако подавление активности ферментов, лимитирующих скорость гликолиза (в условиях ишемии главным образом глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы) после 60—80 мин ИшМ, обуславливает снижение синтеза АТФ в цикле Эмбдена — Мейергофа. Это совпадает с периодом повторного интенсивного выхода K^+ из кардиоцитов [Weise J., Shine K., 1982]. Совпадение динамики потери внутриклеточного K^+ и нарастание интрацеллюлярного ацидоза [Долгов В. В., 1975] также в существенной мере отражает описанное выше расстройство процессов энергообеспечения кардиоцитов.

Помимо нарушения продукции и транспорта энергии, утечка K^+ из клетки обусловлена прямым повреждением K^+ -, Na^+ -АТФазы главным образом избытком ионов водорода и продуктов перекисного окисления липидов. Кроме того, активность этого фермента может быть снижена в результате альтерации билипидного слоя сарколеммы, в котором расположен фермент, продуктами ПОЛ, фосфолипазами и гидролазами лизосом. Эти же факторы, нарушая проницаемость и целостность клеточных мембран, обуславливают увеличение пассивного выхода K^+ из кардиоцитов.

Патогенное действие дисбаланса K^+ обусловлено не столько уменьшением внутриклеточного, сколько увеличением его внеклеточного содержания. Это связано с тем, что количество интрацеллюлярного K^+ на несколько порядков превосходит уровень иона вне клетки. В связи с этим выход 1% внутриклеточного K^+ увеличивает его внеклеточное содержание примерно в 2 раза.

В кардиоците ионы K^+ локализуются главным образом в двух компартментах — митохондриях и в связи с молекулами

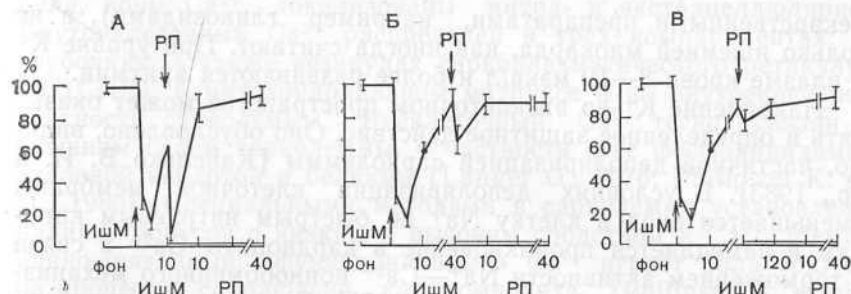


Рис. 8. Динамика аритмического порога сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности.

На оси ординат — величина аритмического порога; на оси абсцисс — продолжительность ИшМ и РП. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

гликогена. ИшМ обуславливает высвобождение K^+ из обоих мест его фиксации.

Непосредственными причинами выхода K^+ из митохондрий являются снижение мембранного потенциала деэнергизированных органелл и увеличение проницаемости их мембран под влиянием ацидоза, продуктов ПОЛ, фосфолипаз и гидролаз лизосом. Значительное количество K^+ высвобождается также при распаде молекул гликогена в связи с начальной ишемической активацией гликогенолиза.

Увеличение внеклеточного содержания ионов K^+ имеет ряд патогенных последствий. Ведущими среди них являются различные нарушения ритма сердца. Они развиваются в результате электрофизиологических изменений в миокарде под влиянием избытка межклеточного K^+ : снижения мембранного потенциала покоя, высоты и длительности потенциала действия, максимальной скорости деполяризации. Эти изменения ведут к нарушению автоматизма, возбудимости и проводимости в сердечной мышце, что создает условия для развития аритмий как по механизму re entry (повторный вход импульса), так и в связи с формированием гетеротопных очагов ритмической активности. В связи с этим, начиная с первых минут ИшМ, резко снижается аритмический порог сердца (рис. 8) и развиваются аритмии, включая пароксизмальную тахикардию и фибрилляцию желудочков.

В эксперименте внутривенное введение собакам солей K^+ вызывает различные нарушения ритма сердца, в том числе нередко фибрилляцию желудочков [Чазов Е. И., Боголюбов В. М., 1972]. У человека гиперкалиемия в 6 мэкв/л и более сопровождается изменениями ЭКГ, прежде всего интервала $S-T$. В связи с этим следует иметь в виду, что повышение интервала ST свидетельствует прежде всего о значительном внеклеточном накоплении K^+ . Это может быть обусловлено самыми различными факторами, оказывающими как отрицательное, так и положительное ино-, дромо- и батмотропное действие (в том числе и

лекарственными препаратами, например гликозидами), а не только ишемией миокарда, как иногда считают. При уровне K^+ в плазме крови 8—10 мэкв/л и более развиваются аритмии.

Накопление K^+ во внеклеточном пространстве может оказывать и определенное защитное действие. Оно обусловлено, видимо, частичной деполяризацией сарколеммы [Капелько В. И. и др., 1983]. В условиях деполяризации клеточной мембраны уменьшается вход в клетку Na^+ по быстрым натриевым каналам и замедляется проникновение в кардиоциты Ca^{2+} в связи с торможением активности $Na^+—Ca^{2+}$ ионнообменного механизма сарколеммы [Neyler W. et al., 1979]. В результате в клетки поступает меньше ионов Ca^{2+} , снижается интенсивность сократительной функции сердца и как следствие расход АТФ и КФ.

Характерным проявлением дисиионии при ИшМ является накопление внутриклеточного Na^+ . Это обусловлено, так же как и в отношении ионов K^+ , главным образом подавлением активности K^+ -, Na^+ -АТФазы и повышением проницаемости мембран кардиоцитов. Помимо нарушения электрофизиологических свойств кардиоцитов, способствующего развитию аритмии и депрессии сократимости, увеличение интрацеллюлярного Na^+ сопровождается набуханием клеток. Это является следствием высокой гидрофильности иона Na^+ (одна молекула натрия может удерживать около 100 молекул воды). Накопление иона в кардиоцитах имеет также еще одно важное следствие — торможение выхода из клетки Ca^{2+} через $Na^+—Ca^{2+}$ -ионнообменный механизм [Philipson K. et al., 1980].

Ишемия сопровождается изменением общего содержания и внутриклеточного распределения Ca^{2+} в мышце сердца. В последние годы интенсивно изучается роль Ca^{2+} в норме и патологии. Среди наиболее важных направлений следует выделить три: 1) связь метаболизма кальция и функции миокарда в норме; 2) роль ионов Ca^{2+} в развитии различных форм патологии сердца; 3) разработка методов коррекции трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения Ca^{2+} .

Далее мы подробнее остановимся именно на этих вопросах.

Еще S. Ringer в 1889 г. подчеркивал, что присутствие Ca^{2+} необходимо для функции сердца. На сегодняшний день доказано, что в норме Ca^{2+} участвует в реализации таких важных для кардиоцита и сердца в целом процессов, как поддержание целостности клеточных мембран, ритмогенез, сократительная функция миокарда, регуляция метаболизма.

Показано, что дефицит Ca^{2+} , равно как и его избыток, обуславливают нарушение проницаемости и целостности мембран кардиоцитов в связи с конформационными изменениями их макромолекул. Более того, нередко отмечается дезинтеграция клеток миокарда, главным образом в результате нарушения их контакта в области вставочных дисков. В определенной мере это является следствием нарушения связи Ca^{2+} с углеводородными молекулами биомембран. Помимо внутримембранного

пула, ионы Ca^{2+} локализованы интра- и экстрацеллюлярно. Внутриклеточный Ca^{2+} распределен в трех компартментах: в трубочках, а также везикулах саркоплазматического ретикулула (СПР), в митохондриальном матриксе и на внутренней поверхности сарколеммы. Внеклеточный Ca^{2+} тесно связан с внешним слоем сарколеммы, в частности с ее фосфолипидами, сиаловой кислотой и белками [Langer G., 1976; Philipson K. et al., 1980]. Специальными методами в сарколемме установлено наличие локусов с низким и высоким сродством к Ca^{2+} . Мембранно-связанный, «функциональный» Ca^{2+} играет роль триггера процесса сокращения кардиомиоцита [Philipson K. et al., 1980].

Сокращение инициируется возникновением волны деполяризации, сопровождающейся входом в клетку K^+ и Ca^{2+} . Начальная, быстрая часть процесса деполяризации сарколеммы вызывается входением в клетку ионов Na^+ . Следующая, медленная фаза связана в основном с током Ca^{2+} через мембранные каналы — так называемые медленные кальциевые каналы (ионные, в том числе кальциевые, каналы представляют собой белковую макромолекулу, находящуюся в билипидном слое мембраны и обеспечивающую специфический энергозависимый транспорт катионов). Кроме того, при открытых каналах Ca^{2+} может поступать в клетку по концентрационному градиенту. Входение Ca^{2+} в клетку и распространение волны деполяризации по ее мембранам стимулирует выброс в миоплазму запасов иона из СПР. Возможно также высвобождение Ca^{2+} из митохондрий посредством $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -ионообменного механизма [Dhalla N. et al., 1982]. Увеличение концентрации интрацеллюлярного Ca^{2+} (с 0,1 мкмоль примерно до 10,0 мкмоль) сопровождается его связыванием с тропонином-С актиновых нитей, что устраняет блокаду актомиозинового взаимодействия и ведет к сокращению сердечной мышцы.

Расслабление миокарда осуществляется вследствие снижения концентрации Ca^{2+} в миоплазме за счет удаления его в каналцы СПР, а также во внеклеточную среду. Часть Ca^{2+} , видимо, аккумулируется митохондриями [Dhalla N. et al., 1982].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что как процесс сокращения, так и расслабления миокарда в значительной мере управляется ионами Ca^{2+} . В норме Ca^{2+} принимает непосредственное участие в регуляции метаболизма кардиоцитов. Во-первых, Ca^{2+} снижает активность аденилатциклазы и повышает фосфодиэстеразы. Это обуславливает в свою очередь снижение чувствительности сердца к действию катехоламинов. Во-вторых, ионы Ca^{2+} способствуют усилению гликолитической продукции АТФ, стимулируя транспорт глюкозы в клетку и ферментативную активность киназы фосфорилазы В [Dhalla N. et al., 1982]. В-третьих, Ca^{2+} регулирует аэробный метаболизм, усиливая окисление оксoglutarата, повышая активность дегидрогеназы пирувата, изменяя степень сопряжения процесса окис-

лительного фосфорилирования и транспорт АТФ из митохондрии.

Таким образом, в норме Ca^{2+} играет ключевую роль в интеграции процессов сокращения и расслабления миокарда, энергообеспечения кардиоцитов, транспорта в них ионов, а также в модуляции экстракардиальных механизмов регуляции.

Исследования последних лет свидетельствуют о существенном значении нарушения обмена Ca^{2+} в развитии многих форм патологии сердца, прежде всего коронарной и сердечной недостаточности. Доказано, что патогенное действие Ca^{2+} связано главным образом со значительным увеличением его внутриклеточной концентрации. Содержание Ca^{2+} в плазме крови составляет в среднем 10^{-2} моль, в миоплазме на 3—5 порядков меньше во время диастолы 10^{-7} ммоль и при развитии систолы (10^{-5} моль). Таким образом, вектор концентрационного градиента ионов Ca^{2+} направлен внутрь кардиоцитов. В связи с этим повреждение сарколеммы, связанных с ней ферментов, а следовательно, и механизмов транспорта Ca^{2+} способствуют увеличению его концентрации в саркоплазме. При этом вначале (или при слабой степени действия повреждающего фактора) содержание Ca^{2+} в миоплазме повышается за счет внутриклеточного перераспределения в связи с выходом ионов из митохондрий, обладающих наибольшей «кальциевой емкостью» среди внутриклеточных органелл и из канальцев СПР в результате дефицита макроэргических фосфатов и внутриклеточного ацидоза.

Аргументом в пользу такой трактовки механизма повышения концентрации саркоплазматического Ca^{2+} являются экспериментальные данные, показавшие, что развитие контрактуры миокарда на раннем этапе его гипоксического повреждения не сопровождается увеличением общего содержания Ca^{2+} [Naylor W. et al., 1979].

При длительном или значительном повреждении миокарда увеличение интрацеллюлярного Ca^{2+} является результатом вхождения его по градиенту концентрации из внеклеточного пространства через поврежденную сарколемму. При этом концентрация Ca^{2+} в миокарде возрастает. Постоянный (хотя и небольшой) приток Ca^{2+} к ишемизированному миокарду обеспечивается благодаря наличию редуцированного кровотока в нем. Повышение содержания ионов Ca^{2+} в клетках миокарда при его ишемической альтерации чревато многими последствиями: во-первых, это расстройство контрактильного процесса в результате нарушения расслабления миофибрилл и развития их контрактуры; во-вторых, нарушение сердечного ритма. Как отмечалось выше, увеличение внеклеточного K^+ тормозит быстрое вхождение в кардиоциты Na^+ . При этом потенциал действия генерируется в основном за счет транспорта Ca^{2+} по «медленным» каналам сарколеммы, в связи с чем процесс деполяризации характеризуется малой скоростью. Последнее обуславливает замедление проведения электрического импульса по серд-

цу и способствует развитию аритмии как по механизму генерации, так и в связи с формированием гетеротопных очагов ритмической активности; в-третьих, усугубление дефицита энергии в результате разобщения окислительного фосфорилирования в связи с накоплением Ca^{2+} в митохондриях, а также самоингибирование гликолиза при длительной ИшМ; в-четвертых, повреждение мембран и ферментов за счет кальциевой активации перекисного окисления липидов, мембранно-связанных фосфолипаз и протеаз лизосом, а также растяжения мембран кардиоцитов в результате вхождения в них жидкости по градиенту концентрации Ca^{2+} ; в-пятых, нарушение симпатергического механизма регуляции в связи с подавлением аденилатциклазы и активацией фосфодиэстеразы под влиянием избытка интрацеллюлярного Ca^{2+} .

Таким образом, в условиях ишемии отмечаются снижение содержания ионов K^+ и увеличение Na^+ , Ca^{2+} , а также жидкости в клетках миокарда. Эти изменения лежат в основе понижения аритмического порога сердца и развития нарушений его ритма, способствуют депрессии сократительной функции миокарда, усугублению энергодефицита, альтерации мембран и ферментов кардиоцитов, нарушению механизмов регуляции их функций.

Дисбаланс ионов и жидкости в мышце сердца при постишемическом возобновлении коронарной перфузии

Постишемическая реперфузия характеризуется существенным изменением как общего содержания ионов в миокарде, так их внутри- и внеклеточной концентрации. Причем происходит это в короткий промежуток времени.

Период реперфузии в отличие от периода ишемии миокарда сопровождается значительной потерей K^+ , а также накоплением в нем Na^+ , Ca^{2+} (см. рис. 7) и жидкости (см. табл. 10). При этом степень ионного дисбаланса и гидратации прямо коррелирует с длительностью предшествующего периода ИшМ. Динамика изменений общего содержания ионов и жидкости в сердце в существенной мере является отражением их внутриклеточной кинетики. В условиях ПРП кардиоциты теряют K^+ , накапливают Na^+ , Ca^{2+} и жидкость [Shen A., Jennings R., 1972].

ПРП обуславливает прогрессирующее снижение содержания K^+ в ранее ишемизированном миокарде. Так, в течение 40 мин ПРП концентрация K^+ в $1\frac{1}{2}$ раза снижается по сравнению с окончанием ИшМ длительностью 40 мин. В основе уменьшения K^+ в реперфузируемых кардиоцитах лежат выход его в интерстициальную жидкость и вымывание оттуда протекающей кровью. Реперфузионная редукция K^+ является одним из ведущих факторов так называемых реперфузионных аритмий, в том числе и фибрилляции желудочков. Мы отметили, что возобнов-

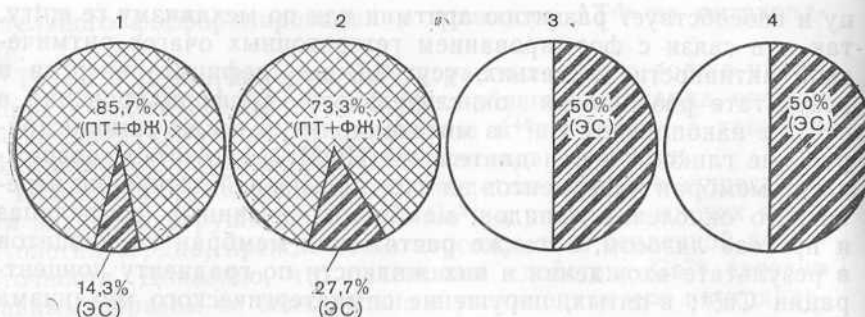


Рис. 9. Частота аритмий сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности.

1 — удельный вес крыс с аритмией среди общего числа животных с нарушениями ритма в первые 40 мин периода ИшМ; 2 — реперфузия после 10 мин ИшМ; 3 — после 40 мин ИшМ; 4 — после 120 мин ИшМ; ПТ+ФЖ — пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков; ЭС — экстрасистолия.

ление коронарного кровотока сопровождается различными нарушениями ритма, частота и характер которых зависит от длительности предшествующей ИшМ (рис. 9). Так, при ПРП после кратковременной 10-минутной ИшМ аритмии развиваются у всех животных; более чем у 80% из них наблюдаются пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков (суммарно), а у 17,4% — отдельные экстрасистолы и экстрасистолия. ПРП после длительной (40- и 120-минутной) ИшМ сопровождается экстрасистолами и экстрасистолией лишь у 50% животных. Меньшая частота и менее «опасные» аритмии после продолжительной ИшМ являются, очевидно, следствием более медленного восстановления кровотока в связи с нарушением проходимости микрососудов. Доказано, что ПРП после длительной ИшМ сопровождается набуханием клеток эндотелия, агрегацией форменных элементов крови и повышением ее свертываемости [Литвицкий П. Ф., 1982; Литвицкий П. Ф. и др., 1983].

Эти явления препятствуют быстрому восстановлению адекватного кровотока в ранее ишемизированном миокарде, что в свою очередь уменьшает возможность резкого нарастания его биохимической гетерогенности и аритмогенеза. ПРП после кратковременной ИшМ обуславливают быстрое поступление крови в сосуды реперфузируемого миокарда и скачкообразное нарастание биохимической гетерогенности в связи с вымыванием интерцеллюлярного K^+ и метаболитов, а также притоком с кровью ионов O_2 , субстратов обмена веществ, биологически активных веществ.

В этой ситуации развивается так называемый эффект биохимической ударной волны [Литвицкий П. Ф., 1981], наблюдается значительное снижение аритмического порога (см. рис. 8), развиваются разнообразные нарушения ритма сердца (см. рис. 9). При этом ведущее значение в развитии «реперфузионных» аритмий играет, очевидно, вымывание внеклеточного K^+ .

Аргументом в пользу этого допущения являются данные В. И. Капелько и соавт. (1983), показавших на изолированном сердце крысы, что быстрое удаление K^+ из экстрацеллюлярного пространства обуславливает исчезновение дифференцированной электрограммы миокарда и развитие фибрилляции. Если миокард перфузируется раствором с высоким содержанием K^+ (что сопровождается поглощением его кардиоцитами), то фибрилляции не наблюдается.

Возобновление кровотока в ранее ишемизированном миокарде обуславливает нормализацию содержания в нем ионов Na^+ лишь после кратковременной (10—20-минутной) ишемии. ПРП после длительной (40- и особенно 120-минутной) ИшМ сопровождается значительным (статистически достоверным) увеличением Na^+ в миокарде (см. рис. 7). Главными факторами, обуславливающими его внутриклеточное накопление, являются доставка ионов Na^+ с притекающей кровью и свободное проникновение его по градиенту концентрации через поврежденную сарколемму. Увеличение интрацеллюлярного содержания Na^+ ведет к электрической дестабилизации реперфузируемого миокарда, что способствует развитию аритмий, увеличивает гидратацию кардиоцитов, а также усугубляет нарушение обмена кальция.

Возобновление коронарного кровотока в ранее ишемизированной зоне сердца сопровождается увеличением концентрации в нем ионов Ca^{2+} . Степень этого увеличения прямо коррелирует с длительностью предшествующей ИшМ (см. рис. 7); 40-минутная ПРП после кратковременной (10 мин) ишемии сочетается с небольшим, в среднем на 11%, повышением Ca^{2+} в миокарде по сравнению с ишемическим периодом.

Реперфузия после длительной (40- и 120-минутной) ИшМ характеризуется существенным нарастанием концентрации Ca^{2+} . К 40-й минуте ПРП она выше ишемического уровня соответственно на 591,5 и 645,1%. В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца общее содержание кальция также имеет тенденцию к увеличению, но оно статистически незначимо (см. рис. 7). При этом ПРП после 10-минутной ИшМ, когда содержание Ca^{2+} меняется в малой степени, характеризуется восстановлением до значений, близких к фоновым показателей сократительной функции сердца (см. табл. 7), уровня АТФ (см. табл. 1) и сравнительно небольшой потерей кардиоцитами КФК (см. рис. 3).

ПРП после 40- и 120-минутной ИшМ, сопровождавшаяся значительным нарастанием Ca^{2+} в реперфузируемом миокарде, обуславливает существенную депрессию контрактильного процесса, увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке сердца (см. табл. 7), подавление синтеза АТФ (см. табл. 2), выраженную МВ-КФК-ферментемию (см. рис. 3).

Эти факты позволяют заключить, что величина накопления Ca^{2+} в поврежденном миокарде при реперфузии может служить

одним из показательных критериев степени его повреждения. Описанные изменения в сердце при постишемическом возобновлении коронарного кровотока обозначаются в литературе термином «кальциевый парадокс».

Впервые этот феномен был описан на изолированном сердце крысы [Zimmerman A., Hulsman W., 1966]. Оказалось, что перфузия сердца раствором, содержащим ионы Ca^{2+} , после периода бескальциевой перфузии сопровождается необратимым прекращением электрической и сократительной активности сердца, развитием контрактуры миокарда, высвобождением в перфузат миокардиальных ферментов.

При микроскопическом исследовании обнаруживаются полосы пересокращения миофибрилл, разрывы мембран кардиоцитов и их органелл, механизмы развития этого феномена сложны и не расшифрованы до конца. Однако ясно, что в значительной мере он является результатом действия избытка Ca^{2+} в миоплазме и митохондриях клеток миокарда.

Увеличение концентрации Ca^{2+} в миоплазме кардиоцитов в периоде постишемического восстановления коронарного кровотока (являющееся в основном результатом нарушения энергообеспечения миокарда, а также повреждения его мембран и ферментов) чревато несколькими патогенными последствиями.

Прежде всего отмечается нарушение сократимости миокарда, что проявляется снижением степени расслабления миофибрилл и развитием их контрактуры [Меерсон Ф.З., Абдикалиев Н. А., 1981], причем гораздо более масштабной и выраженной, чем в периоде ишемии. В наших опытах это подтверждается увеличением конечного диастолического давления в полости левого желудочка сердца (см. табл. 8). Увеличение Ca^{2+} в миоплазме клеток миокарда обуславливает также активацию фосфоорилазы и тем самым может способствовать интенсификации гликолиза. Накапливающиеся при этом ионы водорода ингибируют Са-транспортную функцию СПР в связи с подавлением процессов захвата и освобождения им ионов Ca^{2+} [Беневолентский Д. С., Левицкий Д. О., 1981]. Кроме того, они конкурируют с Ca^{2+} за пункты связывания на молекуле тропонина. Эти процессы обуславливают подавление сократительной функции сердца.

Третьим существенным патогенным следствием увеличения концентрации Ca^{2+} в миоплазме кардиоцитов является активация Са-зависимых гидролаз, прежде всего лизосомальных протеаз и липаз, а также мембранных фосфолипаз, что усугубляет повреждения мембранного аппарата и ферментных систем клеток миокарда. Наконец, избыток внутриклеточного Ca^{2+} обуславливает набухание кардиоцитов и нередко осмотический разрыв сарколеммы (особенно при ПРП после 40 мин ИшМ), знаменующие собой начало необратимых структурных изменений. Как показали наши электронно-микроскопические исследова-

дования, значительная часть Ca^{2+} фиксируется в митохондриях. Об этом свидетельствует увеличение в них количества электронно-плотных депозитов. Последние в соответствии с исследованиями A. Shen и R. Jennings (1972) представляют собой комплекс Ca^{2+} с фосфатами, липидами и гликопротеинами.

Накопление Ca^{2+} в митохондриях имеет ряд патогенных последствий. В числе главных следует назвать разобщение окислительного фосфорилирования, что снижает аэробный выход АТФ и препятствует восстановлению адекватного энергообеспечения реперфузируемого миокарда (см. табл. 1); ток жидкости в митохондриях (вслед за Ca^{2+} по градиенту осмотического давления); набухание и нередко «осмотический разрыв» органелл. Кроме того, массиванный захват Ca^{2+} митохондриями сопровождается выходом из них ионов K^+ , что ведет к развитию аритмий, в том числе фибрилляции желудочков сердца [Алабовский В. В. и др., 1983].

В связи с приведенными выше фактами возникает вопрос о механизмах накопления Ca^{2+} в митохондриях. Анализ собственных наблюдений и данных литературы позволяет отнести к числу ведущих среди них следующие: 1) увеличение трансмембранного потенциала митохондрий в связи с реперфузионной гипероксией миокарда и активацией в них процессов транспорта электронов, т. е. является следствием усиления свободного окисления, не сопряженного с фосфорилированием в результате разобщения этого процесса ионами Ca^{2+} . Доказательством в пользу такого допущения являются данные о прекращении захвата Ca^{2+} митохондриями и даже выходе из них уже накопленных ионов при подавлении свободного окисления. Эти факты свидетельствуют также о том, что так называемый кислородный и кальциевый парадоксы, наблюдаемые при постишемическом (или постгипоксическом) возобновлении коронарного кровотока (реоксигенации), представляют собой два взаимосвязанных проявления одного процесса — постишемической реперфузии (или постгипоксической реоксигенации); 2) повышение содержания в митохондриях неорганического фосфата в связи с низкой сопряженностью окислительного фосфорилирования и малым включением Φ_n в АТФ, что стимулирует вход Ca^{2+} в органеллы; 3) выход избытка ионов водорода из митохондрий в гиалоплазму, сочетающийся с транспортом Ca^{2+} в органеллы в связи с действием механизма $\text{H}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -противотока. Поэтому важно заметить, что начальный этап ПРП сопровождается усилением внутриклеточного ацидоза, о чем свидетельствует увеличение содержания в кардиоцитах восстановленных форм НАД и НАДФ (см. табл. 3 и рис. 2).

Таким образом, возобновление коронарной перфузии в ранее ишемизированном участке миокарда характеризуется на начальном этапе периода ПРП значительной потерей кардиоцитами ионов K^+ , накоплением в них Na^+ , Ca^{2+} и H_2O .

Выраженность дисбаланса ионов и жидкости прямо коррелирует

лирует с длительностью предшествующего периода ИшМ и является одним из важных критериев масштаба и степени повреждения сердца.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСТРА- И ИНТРАКАРДИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Изменение функции сердца при коронарной и сердечной недостаточности является не только результатом действия повреждающих факторов, но и в значительной мере следствием нарушения механизмов его регуляции. Последние условно можно разделить на экстра- и интракардиальные.

Экстракардиальные факторы регуляции являются эффекторным звеном управляющих воздействий на сердце со стороны ЦНС и эндокринной системы. Эти факторы в свою очередь разделяются на две подгруппы в зависимости от их происхождения и механизма реализации действия.

Первая подгруппа представлена гормонами желез внутренней секреции (адреналин, глюкагон, кортикостероиды, тиреоидные гормоны и др.). Они изменяют функцию сердца либо путем взаимодействия с рецепторами на поверхности кардиоцитов, например адреналин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, либо проникая в клетку, например кортикостероиды.

Вторая подгруппа экстракардиальных регуляторных механизмов связана с действием нейромедиаторов — норадреналина (нейротрансмиттер симпатической нервной системы) и ацетилхолина (передатчик воздействий парасимпатической нервной системы). Они выделяются нервными терминалями в синапс и реализуют свои эффекты путем действия на холино- или адренорецепторы поверхностной мембраны кардиоцита.

Экстракардиальные механизмы регуляции влияют на основные свойства сердечной мышцы, оказывая положительный или отрицательный хроно-, ино-, батмо- и дромотропный эффекты. Интракардиальные факторы представляют собой механизмы саморегуляции, главным образом сократительной функции сердца, т. е. силы и скорости контрактильного процесса. К ним относятся гетерометрический механизм (Франка — Старлинга) и гомеометрический (инотропизм).

Гетерометрический механизм характеризуется тем, что увеличение силы сокращения миокарда нарастает по мере увеличения степени его растяжения (отсюда название «гетерометрический») в период диастолы. Детерминирующим фактором активации механизма Франка — Старлинга является конечное диастолическое давление в полостях сердца. Показано, что сила сокращения достигает максимума при величине конечного диастолического давления около 10—12 мм рт. ст., обуславливающего растяжение миокарда примерно на 46% по сравнению с его длиной в покое. Мобилизация сократительной функции сердца по механизму Франка — Старлинга происходит за счет расширения динамической зоны контакта нитей актина и миозина, что

увеличивает общее число актомиозиновых связей и соответственно силу сокращения [Меерсон Ф. З., 1975].

Гомеометрический механизм обуславливает изменение не только силы, но и скорости сокращения миокарда без изменения его исходной длины (с этим и связано его название). Активация этого механизма обеспечивает увеличение мощности и эффективности функции сердца даже при неизменной величине нагрузки на него.

Это возможно главным образом в трех ситуациях: 1) при увеличении нагрузки на сердце, обуславливающей возрастание времени взаимодействия актина и миозина; в связи с этим образуется большее число актомиозиновых мостиков (без растяжения миофибрилл) и сила сокращения нарастает; 2) в условиях повышения частоты сердечных сокращений, когда увеличивается суммарная длительность потенциала действия и в кардиоциты поступает большее количество Ca^{2+} [Langer G., 1976], соответственно больше Ca^{2+} накапливается в цистернах СПР и выбрасывается в гиалоплазму при электрическом стимуле. Именно этот механизм лежит главным образом в основе феномена «лестницы» Боудича. Ясно, что при этом растет не только сила, но и скорость контрактильного процесса; 3) при воздействии на сердце факторов, оказывающих положительное инотропное действие, прежде всего катехоламинов. Они, с одной стороны, увеличивают частоту сокращений сердца и в связи с этим нарастание концентрации Ca^{2+} в кардиоцитах, с другой стороны, через аденилатциклазную систему активируют протеинкиназу тропонинового комплекса и способствуют ускорению процесса актомиозинового взаимодействия [Меерсон Ф. З., 1978].

Указанное разделение механизмов регуляции сердечной деятельности весьма условно. В организме все они тесно взаимодействуют. В частности, при усилении симпатергических влияний возрастает эффективность не только инотропизма, но и механизма Франка — Старлинга. Активация холинергических воздействий обуславливает противоположные изменения.

Изменение инотропного состояния миокарда существенно влияет на активность гетерометрического механизма [Sonnenblick E., 1962].

Ведущее значение в модуляции функции миокарда при развитии коронарной и сердечной недостаточности имеют симпатергическая и холинергическая системы, а также интракардиальные механизмы регуляции. Неадекватное воздействию изменение их активности может усугубить течение патологического процесса. В связи с этим эффективная медикаментозная коррекция позволяет достигнуть значительного положительного результата.

Далее мы остановимся подробнее именно на характеристике динамики экстракардиальных нейромедиаторных и интракардиальных механизмов регуляции функции сердца в процессе развития сердечной и коронарной недостаточности.

Изменения симпатергического и холинергического механизмов регуляции

Симпатергический и холинергический механизмы регуляции сердечной деятельности в норме обеспечивают экстренную и долговременную перестройку функции миокарда в соответствии с метаболическими потребностями организма. При развитии патологии сердца изменение их функционирования может, с одной стороны, способствовать включению и/или активации адаптивных реакций, повышающих резистентность миокарда к патогенным воздействиям, с другой — усугубить течение болезни.

В условиях локальной ИшМ динамика активности симпатергического и холинергического механизма регуляции функции сердца носит закономерный стадийный характер. При этом изменения развиваются не только на уровне пре- и постсинаптического звеньев регуляторных механизмов, но и на уровне аденилат- и гуанилатциклазной систем кардиоцитов.

На уровне пресинаптического звена, функциональная активность которого оценивается в основном по величине продукции нейромедиаторов, отмечается характерная фазная динамика нейроэффektorных регулирующих влияний на сердце: увеличение продукции норадреналина и ацетилхолина на начальном этапе ИшМ и снижение их синтеза по мере увеличения продолжительности ишемии. Однако длительность и степень этих фаз для каждого из механизмов регуляции различная. Это свидетельствует о наличии определенной динамической организации нейроэффektorных влияний на сердце при его локальной ишемии.

Концентрацию норадреналина (НА) и предшественника его синтеза — диоксифенилаланина (ДОФА) в ткани миокарда и надпочечников мы определяли триоксииндольным методом [Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В., 1967]; содержание ацетилхолина в миокарде — биологическим способом [Винницкая К. Б., 1972], ацетилхолиноподобных веществ (АХПВ) — флюорометрически [Hestrin S., 1949], суммарную активность холинэстераз (ХЭ) — по В. А. Свешникову и Г. Я. Пеккер (1969); концентрацию циклических нуклеотидов (ЦН) — аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ) — радиоиммунным способом с помощью набора реактивов фирмы «Amersham» (США).

Содержание НА в первые 10 мин в зоне ИшМ увеличивается в среднем на 26% по сравнению с фоновым значением. Затем оно прогрессирующе снижается, составляя на 20, 40, 60 и 120 мин ИшМ соответственно 89, 87, 65 и 53% от фоновой величины. При этом изменение концентрации НА в определенной мере отражает уровень его нейронального синтеза, о чем свидетельствует сходная фазная динамика содержания в миокарде ДОФА — предшественника синтеза НА. В участках сердца, отдаленных от зоны ИшМ, отмечается близкая динамика концент-

рации НА и ДОФА, хотя количественные изменения выражены в меньшей степени [Литвицкий П. Ф., 1979, 1981].

Эти данные позволяют сделать заключение об активации нейроэффекторного звена симпатергического механизма регуляции функции сердца на пресинаптическом уровне в первые минуты после окклюзии коронарной артерии и прогрессирующем угнетении его после 10—20-минутной ИшМ.

Динамика активности гормонального звена симпатергического механизма во многом иная. На протяжении 120 мин ИшМ отмечается повышенное содержание адреналина в зоне ИшМ. Так, на 10-й, 20-й, 40-й, 60-й и 120-й минуте концентрация адреналина в зоне ИшМ была выше фоновой величины соответственно на 68, 63, 121, 80 и 70%. В участках сердца, отдаленных от ишемизированной зоны, наблюдаются сходные изменения.

Одновременно снижаются запасы адреналина в надпочечниках (см. табл. 8). Это свидетельствует о надпочечниковом генезе адреналина в сердце. Близкие данные о содержании адреналина в миокарде и крови при его ишемии получены другими авторами на различных животных и у человека [Попов В. Г. и др., 1974, 1975; Оганов Р. Г. и др., 1977; Барц М. П. и др., 1979].

В связи с представленными материалами возникает два вопроса: 1) что обуславливает фазную динамику (первоначальное повышение и последующее истощение) содержания НА в ишемизированном миокарде, и 2) каковы механизмы накопления адреналина надпочечникового происхождения в зоне ИшМ?

Увеличение концентрации НА в миокарде в первые минуты после окклюзии коронарной артерии является результатом действия нескольких факторов. Один из них — интенсификация синтеза нейромедиатора в симпатических нейронах, иннервирующих сердце. Об этом позволяют говорить данные о повышении содержания в сердце ДОФА — продукта, лимитирующего биосинтез НА. В свою очередь стимулом для активации нейроэффекторного звена симпатергического механизма на начальном этапе ИшМ является усиление афферентной импульсации от поврежденного миокарда [Позин В. М., Скуратовская С. Г., 1983].

Вторым существенным фактором повышения концентрации НА в миокарде на раннем этапе его ишемии является увеличение высвобождения синтезированного нейромедиатора из нервных терминалей. Этот процесс стимулируется внеклеточным K^+ и адреналином [Broun T., Marqnin G., 1982], содержание которых в миокарде в условиях ишемии повышается. В свою очередь повышенный выброс НА может стимулировать по механизму обратной связи аксональный ток новых его порций от тел нейронов. Увеличение НА в ишемизированном миокарде может быть также результатом его захвата из крови, куда он поступает из надпочечников. В пользу такого допущения свидетельствуют данные G. Preda и соавт. (1975), показавших увеличе-

ние поглощения миокардом меченного ^{14}C экзогенного НА в первые 10 мин после перевязки коронарной артерии. В последующие 60 мин интенсивность этого процесса постепенно снижалась.

Повышению содержания НА в мышце сердца на раннем этапе его локальной ишемии может способствовать подавление процессов инактивации нейромедиатора, в частности в связи с депрессией активности моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы. Это может быть результатом нарушения энергоснабжения, ионного дисбаланса, ацидоза, а также повреждения мембран нервных окончаний.

Таким образом, увеличение концентрации нейромедиатора симпатической нервной системы — НА в мышце сердца на начальном этапе его локальной ишемии является результатом действия комплекса факторов: повышения его нейронального синтеза, увеличения выброса из нервных терминалей, усиления захвата из притекающей крови, депрессии механизмов инактивации медиатора.

Истощение запаса НА в миокарде по мере увеличения длительности его ишемии является главным образом результатом подавления биосинтеза нейромедиатора. Аргументом в пользу этого утверждения являются данные о прогрессирующем снижении содержания в мышце сердца ДОФА — лимитирующего звена синтеза норадреналина.

Определенную роль в уменьшении концентрации НА при продолжительной ИшМ может играть также подавление захвата НА нервными терминалями из крови в связи с дефицитом АТФ (поскольку этот процесс энергозависим), ионным дисбалансом, развитием ацидоза, повреждением клеточных мембран.

Важное значение для теоретической и клинической кардиологии имеет вопрос о причинах накопления адреналина в различных зонах сердца при острой коронарной недостаточности. Значимость этого вопроса определяется тем, что именно с адреналином связывают многие механизмы повреждения сердца при развитии КН: нарушение энергообеспечения, альтерацию мембран и ферментов, ионный дисбаланс и как следствие депрессию сократимости и развитие аритмий сердца.

К числу главных факторов увеличения содержания адреналина в мышце сердца при КН следует относить: 1) усиление нейронального и экстранейронального захвата гормона из крови и 2) торможение процесса его инактивации.

В связи с первым фактором необходимо напомнить, что при КН отмечается значительный выброс А из надпочечников и высокое его содержание в плазме крови [В. Г. Попов и др., 1975; Р. Г. Оганов и др., 1977, 1979; П. Ф. Литвицкий, 1979, 1981].

Это обстоятельство, а также факт сохранения редуцированного кровотока в зоне ИшМ [Lekven I., Andersen K., 1980; Harold D., Sanford P., 1982] создают реальные условия для захвата адреналина нервными окончаниями и кардиоцитами. Это-

му процессу способствует также обусловленное длительной ишемией истощение нейронального и экстранейронального содержания норадреналина.

Вторая возможная группа факторов, обуславливающих высокую концентрацию адреналина в ишемизированном миокарде — торможение ферментных и неферментных механизмов его инактивации в связи с повреждением мембран и ферментов, ионным дисбалансом, а также физико-химическими изменениями в мышце сердца.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о значительной перестройке симпатергического механизма регуляции функции сердца на его пресинаптическом уровне в условиях ИшМ. Это проявляется первоначальным (в течение первых 10—15 мин ишемии) увеличением содержания в мышце сердца нейромедиатора симпатической нервной системы — норадреналина, а также предшественника его синтеза — ДОФА и последующим истощением их концентрации по мере нарастания длительности ИшМ.

Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее увеличение в миокарде адреналина. Это позволяет сделать вывод о развитии в условиях КН гормонально-медиаторной диссоциации в системе симпатической регуляции функции сердца, характеризующейся значительным увеличением содержания адреналина и истощением запаса НА в миокарде.

Вместе с тем известно, что высокие концентрации адреналина обуславливают значительно большее кардиотоксическое действие, чем норадреналина. Адреналин оказывает более выраженное стимулирующее действие на аденилатциклазную систему, чем НА. При этом вызываемая адреналином активация метаболизма характеризуется низкой энергоемкостью. В эксперименте введение экзогенного адреналина обуславливает смещение лимитирующего звена гликогенолиза с фосфофруктокиназной реакции к альдолазной и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной, что сопровождается депрессией сократимости, развитием аритмии, в том числе фибрилляции желудочков сердца [Долгова Н. П., 1982]. Очевидно, что гормонально-медиаторная диссоциация в симпатергическом регуляторном механизме снижает адаптивный характер его активации при коронарной недостаточности и, более того, потенцирует ишемическое повреждение сердца.

Существенные изменения на уровне пресинаптического звена происходят и в холинергическом механизме регуляции сердечной деятельности. Они также носят стадийный характер. Содержание свободного ацетилхолина и ацетилхолиноподобных веществ (которые меняются, как правило, однонаправленно) в зоне ИшМ интенсивно нарастает к 10-й минуте, превышая фоновую величину в среднем на 27%. Затем концентрация ацетилхолина несколько снижается, но остается выше фоновой вплоть до 40-й минуты ишемии и только на 60-й и 120-й минуте ИшМ

становится на 15 и 17% ниже фоновой величины. В участках сердца, отдаленных от зоны ИшМ, содержание свободной фракции ацетилхолина также нарастает к 10-й минуте ИшМ, затем постепенно снижается, но остается выше фонового уровня на 5—10%. Принципиально тот же характер (хотя количественно и менее выраженный) имеет изменение концентрации связанной фракции ацетилхолиноподобных веществ, отражающей в определенной мере уровень синтеза нейромедиатора парасимпатической нервной системы.

В процессе ИшМ значительно изменяется активность фермента, разлагающего ацетилхолин — холинэстеразы. Причем динамика ее активности как в ишемическом, так и в перишемическом участке сердца имеет в целом характер, противоположный изменению содержания свободного ацетилхолина: она резко снижается к 1-й минуте ИшМ, затем на 20—40-й минуте повышается и вновь понижается к 120-й минуте ишемии [Литвицкий П. Ф., 1982]. Приведенные факты требуют ответа по крайней мере на два вопроса: 1) что лежит в основе изменения содержания свободной фракции ацетилхолина в условиях ИшМ, прежде всего увеличения его концентрации на протяжении первых 40 мин ишемии, и 2) какие факторы обуславливают снижение активности холинэстеразы в мышце сердца при его локальной ишемии?

Увеличение содержания свободного ацетилхолина в ишемизированной зоне сердца на протяжении 40 мин периода ИшМ (в отличие от нейромедиатора симпатической нервной системы, концентрация которого падает ниже фоновой величины уже после 10 мин ишемии) может быть результатом действия как минимум трех факторов.

1. Активация синтеза ацетилхолина в связи с увеличением его высвобождения из терминальной (на основе механизма положительной обратной связи процесса «высвобождение—синтез»), а также под влиянием усиленной эфферентной парасимпатической импульсации [Tuček S., 1976]. Возможность высокого уровня синтеза ацетилхолина в миокарде в условиях его ишемии представляется вполне реальной, поскольку, как уже упоминалось ранее, в бассейне перевязанной коронарной артерии кровоток может достигать 9—28% от величины перфузии в покое. Кроме того, P. Schmid и соавт. (1982) показали высокую активность ключевого фермента синтеза ацетилхолина — холинацетилтрансферазы миокарда в условиях его ишемии: в течение первых 150 мин ИшМ активность фермента была выше фоновой величины. К 5-му часу ишемии она была равна фоновой величине и быстро снижалась лишь в промежутке между 12-м и 170-м часом ИшМ.

2. Увеличение освобождения ацетилхолина нервными терминалиями. Это может быть следствием повышения в условиях ИшМ импульсной активности нейронов блуждающего нерва, а также увеличения экстрацеллюлярного содер-

жания ионов K^+ . Показано, что повышение содержания K^+ во внеклеточном пространстве с 2,5 до 10 мкмоль увеличивает частоту высвобождения квантов ацетилхолина в 10 раз, а до 20 мкмоль — в 30 раз [Hubbard J., 1973]; накопления в миокарде катехоламинов (главным образом адреналина), облегчающих процесс высвобождения ацетилхолина [Riker W., Okamoto M., 1969].

3. Снижение инактивации ацетилхолина вследствие ишемического подавления активности холинэстеразы, а также захвата нейромедиатора мышечными и соединительно-тканными клетками [Tišček S., 1978], где он подвергается более медленному распаду, чем в синапсе.

Понижение активности холинэстеразы в зоне ИшМ и в отдаленных от нее участках сердца обусловлено, помимо прочих, следующими основными факторами: 1) усилением перекисного окисления липидов, продукты которого подавляют активность холинэстеразы; 2) усугубляющимся по мере увеличения длительности ИшМ дефицитом энергии, необходимой для функциональной активности фермента; 3) ингибирующим действием высокой концентрации адреналина и продуктов его метаболизма.

Сопоставление данных о содержании нейромедиаторов симпатической и парасимпатической нервной системы в мышце сердца при его локальной ишемии приводит к заключению о более высокой резистентности механизмов синтеза ацетилхолина по сравнению с норадреналином. Это в значительной мере лежит в основе большей устойчивости холинергического механизма регуляции сердечной деятельности вообще (по сравнению с симпатергическим) к факторам ишемической альтерации миокарда. Учитывая, что активация парасимпатических влияний на сердце в условиях его локальной ишемии играет существенную адаптивную роль, эти данные приобретают важное значение для клинической кардиологии, в частности в связи с обоснованием применения медикаментов, изменяющих активность холинергического регуляторного механизма. В табл. 11 приведены некоторые данные, объясняющие большую резистентность механизмов синтеза ацетилхолина в условиях ИшМ, чем норадреналина.

В связи с изложенными выше материалами о динамике содержания нейромедиаторов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в мышце сердца при его локальной ишемии требует анализа вопрос о биологической значимости и «смысле» указанных изменений. В целом диалектика «взаимоотношений» симпатергических и холинергических влияний на мышцу сердца при ИшМ носит адаптивный характер. Об этом свидетельствует сопоставление изменений, с одной стороны, содержания нейромедиаторов в мышце сердца, с другой — показателей его сократительной функции.

На раннем этапе ишемии (первые 10 мин) в участках миокарда, отдаленных от зоны ИшМ и определяющих в основном

Таблица 11. Некоторые факторы, обуславливающие большую резистентность механизмов синтеза ацетилхолина по сравнению с норадреналином при ишемии мышцы сердца

Синтез ацетилхолина	Синтез норадреналина
1. Меньшая уязвимость одноэтапного процесса моноферментного биосинтеза ацетилхолина 2. Высокая стабильность холинацетилтрансферазы в условиях ишемии 3. Возможен обратный захват из синаптической щели не только ацетилхолина, но и продуктов его распада: ацетата и холина 4. В условиях ишемии в нейроне возможно местное образование исходных продуктов синтеза ацетилхолина: холина в результате усиления гидролиза фосфатидилхолина мембран фосфолипазами; ацетата в результате гликолиза 5. Большая мобильность аксонного тока, так как тела нейронов расположены в непосредственной близости от сердца	1. Большая уязвимость многоэтапного процесса полиферментного биосинтеза норадреналина 2. Низкая стабильность тирозингидроксилазы в условиях ишемии 3. Возможен обратный захват из синаптической щели только неизмененного НА 4. В условиях ишемии в нейроне невозможно местное образование исходного продукта синтеза норадреналина — L-тирозина. Поступление его из крови ограничено 5. Меньшая мобильность аксонного тока, так как тела нейронов значительно удалены от сердца

уровень сократительной функции сердца, коэффициент соотношения $\frac{AX}{НА}$ был равен 0,93 (в контроле 1,0). Это свидетельствует о преобладании симпатергических влияний на мышцу сердца.

На начальном этапе локальной ишемии сердца функциональным отражением этого процесса является развитие гиперкинетической кардиальной реакции в первые 10—15 мин ИшМ: увеличение частоты сердечных сокращений, показателя интенсивности функции сердца, скорости нарастания и снижения давления в полости левого желудочка. Эту реакцию, очевидно, следует расценивать как адаптивную с «позиций» организма в целом, поскольку она направлена на компенсацию нарушения системной и тканевой гемодинамики в связи с выпадением из контрактильного процесса участка ишемизированного миокарда. Вместе с тем пролонгирование этой реакции и/или ее значительная выраженность (например, в результате длительной и высокой адреналинемии) может привести к сердечной недостаточности и развитию аритмии. Подобная ситуация нередко наблюдается и у больных с коронарной недостаточностью [Шпак Л. В., 1978]. Такой исход должен быть предупрежден правильной медикаментозной коррекцией симпатергического механизма регуляции сердечной деятельности.

К 40-й минуте ИшМ соотношение $\frac{АХ}{НА}$ становится равным 1,02, а к 120-й — 1,2. Это свидетельствует о преобладании холинергических влияний на мышцу сердца по мере нарастания длительности ишемии. Одновременно с этим отмечается развитие гипокINETической кардиальной реакции, проявляющейся значительной брадикардией, снижением интегративного показателя функции сердца, скорости нарастания и снижения давления в полости его левого желудочка [Литвицкий П. Ф., 1979, 1982; Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981]. Эта реакция также имеет адаптивную направленность, поскольку с «позиций» сердца она обуславливает снижение нагрузки на его периферические участки и тем самым предотвращает развитие сердечной недостаточности.

Однако при ее чрезмерной выраженности или длительности могут развиваться существенные нарушения ритма сердца, а также системной гемодинамики и микроциркуляции вплоть до недостаточности кровообращения. Сходные изменения наблюдаются при коронарной недостаточности у человека [Шпак Л. А., 1978]. Возможность такой ситуации также может быть устранена путем адекватной и своевременной фармакологической коррекции симпатергического механизма регуляции.

Характер и эффективность симпатического и холинергического нейроэффекторных влияний определяют не только динамика и уровень продукции нейромедиаторов, но и реактивные свойства сердца, т. е. постсинаптическое звено регуляторных механизмов.

Холин- и адренореактивные свойства миокарда в условиях его ишемии претерпевают существенные изменения. В первые 20 мин ИшМ отмечается интенсивное снижение реакции сердца на нейромедиатор симпатической нервной системы норадреналин, регистрируемый как на 20-й, так и 180-й секунде после его введения. По-видимому, такой характер изменения адреноактивных свойств сердца на начальном этапе его локальной ишемии обусловлен главным образом увеличением выброса НА в синаптическую щель.

Повышение содержания нейромедиатора в синапсе (и, возможно, в кардиоцитах по механизму «захвата-2») оказывает супрессивное действие на адренорецепторы клеток миокарда. Это может быть обусловлено, в частности, уменьшением числа специфических рецепторов на поверхности клетки, поскольку описана обратная зависимость между концентрацией НА в миокарде и количеством «активных» адренорецепторов в нем [Yamada S. et al., 1979]. В последующем — с 20-й минуты ИшМ реакция сердца на НА имеет тенденцию к восстановлению до фоновой величины, однако в течение 120 мин ИшМ не достигает ее.

При этом выявлено два важных факта. Первый — пролонгирование реакции сердца (особенно давления в полости левого желудочка) на нейромедиатор при ишемии длительностью более

30—40 мин. Это можно расценивать, с одной стороны, как результат нарушения процесса разрушения и утилизации НА, с другой — как адаптивную реакцию рецепторного аппарата, направленную на продление адреномиметического эффекта нейромедиатора в условиях его дефицита. Второй факт заключается в укорочении (в $1\frac{1}{2}$ —3 раза по сравнению с фоновой величиной) периода, необходимого для развития максимальной реакции сердца на НА в первые 10—15 мин ИшМ, т. е. в тот же самый отрезок времени, когда у 99% животных развиваются аритмии, включая пароксизмальную тахикардию и фибрилляцию желудочков. Причем именно у этих животных отмечается максимальное укорочение этого периода более чем в 3 раза.

Это наблюдение свидетельствует о существенной роли функционального состояния адренорецепторов сердца не только в изменении его сократительной функции, но и в аритмогенезе.

Реакция сердца на нейромедиатор парасимпатической нервной системы ацетилхолин характеризуется нарастанием ее по сравнению с фоновыми данными и показателями у контрольных животных в первые 10 мин ИшМ. В последующем степень депрессорной реакции (которая оценивалась по величине давления в полости левого желудочка и показателю интенсивности функции сердца) имеет тенденцию к уменьшению, однако фоновому уровню не достигает. Сходным образом меняется и хронотропная реакция. Однако она имеет одну существенную особенность — положительный хронотропный ответ, регистрируемый параллельно со снижением давления в левом желудочке сердца до ИшМ, сменяется отрицательным, начиная с 15-й ее минуты. Это свидетельствует о нарастании холинреактивных свойств сердца на начальном этапе его локальной ишемии и снижении их по мере увеличения длительности ИшМ.

Таким образом, результаты экспериментального исследования позволяют говорить о закономерных стадийных изменениях как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровне симпатического и холинергического аппаратов регуляции функции сердца в условиях его локальной ишемии. Эти изменения в значительной мере определяют динамику сократительной функции мышцы сердца, а также влияют на возможность и характер нарушений его ритма.

В совокупности приведенные выше материалы свидетельствуют об определенной динамической организации симпатического и холинергического нейроэффекторных механизмов управления сердечной деятельностью при регионарной ИшМ. Причем эта организация подразумевает взаимодействие и взаимную модуляцию указанных механизмов, что в большой мере способствует активации адаптивных реакций и повышает резистентность сердца к ишемическим факторам его повреждения. Изменение этого взаимодействия без учета динамики содержания нейромедиаторов в миокарде и его реактивных свойств, в

частности применением М-холинолитиков и β -адреноблокаторов, может обусловить усугубление расстройств сократительной функции и ритма сердца, особенно при его длительной ишемии [Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981]. Так, в условиях блокады М-холинорецепторов атропином (1,5 мг/кг за 10 мин до коронароокклюзии) отмечается резкая и значительная интенсификация сократительной функции сердца в первые 40 мин ИшМ, а затем она быстро снижается, что свидетельствует о развитии сердечной недостаточности. Это связано с тем, что гипердинамия миокарда обуславливает в порядке компенсаторной саморегуляции микроциркуляции вазоконстрикцию и повышение уровня системного артериального давления. Последнее приводит к еще большей нагрузке на гиперфункционирующие периинфарктные участки сердца и депрессии его сократимости. У этих животных реже (на 30% по сравнению с контрольной группой) развиваются аритмии, однако при этом чаще (на 10% по сравнению с контролем) регистрируются пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков.

При блокаде симпатергических влияний пропранололом (0,5 мг/кг за 10 мин до коронароокклюзии) отмечается меньшая, чем в контроле, степень кардиальной гипердинамии. В связи с этим в значительной мере на начальном этапе ИшМ в меньшей степени снижается показатель силы сокращений. Однако одновременно значительно падает скорость сокращения миокарда в период систолы, а при длительной ишемии — и его сила. У животных этой серии в 2 раза реже, чем в контроле, регистрируются пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков [Литвицкий П. Ф. и др., 1980].

Математический анализ величины интегрального квадратического критерия регулирования функций сердца в динамике переходного процесса «исходное состояние — ИшМ» выявил снижение качества управления сердечной деятельностью по сравнению с контрольными, нелечеными животными.

В обеих сериях опытов (и при использовании атропина и пропранолола) отмечается переход функционирования сердца с принципа работы «по соподчинению» нуждам всего организма на принцип «господства» одного органа — сердца, когда его деятельность неадекватна состоянию системной гемодинамики в организме, а также характеру повреждающего воздействия (в частности, выраженности и длительности ИшМ).

Таким образом, парциальная медикаментозная блокада холин- или адренергического механизма нарушает соотношение нейроэффекторных регулирующих воздействий на миокард, что может усугубить его повреждение при коронарной и сердечной недостаточности. Эти данные свидетельствуют в целом об адаптивной роли нейромедиаторов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также определенного соотношения их содержания при ИшМ и служат основанием для разработки методов адекватной фармакологической

коррекции (а не только блокады!) экстракардиальных регулирующих воздействий на сердце в этих условиях.

На уровне клеток миокарда управляющее влияние большинства экстракардиальных, в том числе и нейроэффекторных воздействий осуществляется в значительной степени через аденилат- и гуанилатциклазную системы. От состояния этих двух систем в существенной мере зависит конечный результат воздействия регуляторных нервных стимулов. В связи с этим мы изучили динамику содержания циклических нуклеотидов (ЦН) — цАМФ и цГМФ в мышце сердца при локальной коронарогенной ишемии различной длительности. Результаты исследования выявили характерную стадийную динамику концентрации циклических нуклеотидов (табл. 12 и 13). В зоне ИшМ отмечается двухфазное изменение содержания цАМФ и цГМФ: увеличение их содержания в течение первых 30—40 мин ИшМ к 40—50-й минуте сменяется понижением. При этом выявлено два факта.

Во-первых, в динамике концентрации цАМФ обнаруживается два значительных «пика» — на 10-й и 40-й минуте ИшМ. Видимо, они в определенной мере отражают повышение содержания вначале норадреналина (на 10-й минуте), а затем (на 40-й минуте) адреналина. Не исключено также, что эти колебания концентрации циклических нуклеотидов являются результатом суммарного действия нескольких биологически активных веществ, в частности тиреоидных гормонов, глюкагона, простагландинов.

Во-вторых, динамика изменения активности гуанилатциклазной системы носит более мобильный характер, чем аденилатциклазной. Это выражается в том, что концентрация цГМФ повышается более интенсивно и в большей мере, чем цАМФ. Так, уже к 10-й минуте ИшМ содержание цГМФ в зоне ишемии увеличивается на 80%, а цАМФ — на 30%. Соотношение $\frac{\text{цАМФ}}{\text{цГМФ}}$ имеет аналогичную тенденцию. Так, если фоновая величина равна 11,9, то в зоне ИшМ на 10-й минуте — 8,6, на 30-й — 7,1, на 40-й — 9,2, на 80-й — 6,9, в отдаленных от зоны ИшМ участках сердца соответственно 8,5, 6,8, 7,8, 9,6.

Приведенные факты дают основание говорить также о большей резистентности гуанилатциклазной системы по отношению к факторам ишемического повреждения сердца по сравнению с аденилатциклазной системой. Сопоставление данных о динамике содержания в миокарде цГМФ, с одной стороны, и ацетилхолина, а также холинреактивных свойств сердца при его локальной ишемии — с другой, позволяют сделать вывод о более высокой мобильности и устойчивости холинергического механизма регуляции функции сердца в целом по сравнению с симпатергическим. Это обеспечивает в свою очередь высокую резистентность сердца к факторам его ишемического повреждения.

На синаптическом уровне усиление холинергических

Таблица 12. Динамика концентрации цАМФ (пмоль/г сырой ткани) в сердце при его локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	40 мин ИшМ	40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП
ИшМ и ПРП Отдаленные участки	251,0±6,2	325,7±9,9**	315,7±4,1**	313,3±19,2*	225,8±5,1*	283,3±6,1**
		240,1±20,1	320,8±3,4**	261,1±10,9	259,7±5,3	297,5±5,3**

* $p < 0.05$.

** $p < 0.001$.

Таблица 13. Динамика концентрации цГМФ (пмоль/г сырой ткани) в сердце при локальной ишемии и последующей реперфузии ($M \pm m$)

Зона сердца	Фон	Длительность ИшМ и ПРП				
		10 мин ИшМ	10 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	40 мин ИшМ	40 мин ИшМ+ +40 мин ПРП	120 мин ИшМ+ +40 мин ПРП
ИшМ и ПРП Отдаленные участки	21,3±1,8	38,4±2,1**	21,6±1,5	34,2±1,5**	27,8±0,7**	22,3±0,9
		28,2±0,9**	18,5±1,1	34,8±3,1**	35,3±1,1**	25,0±0,9*

* $p < 0.05$.

** $p < 0.001$.

влияний «сдерживает» кардиотонический и уменьшает кардиотоксический эффекты катехоламинов, содержание которых в миокарде повышено на раннем этапе за счет адреналина и норадреналина, на позднем — за счет адреналина. Это «сдерживание» достигается, очевидно, вследствие торможения действия катехоламинов на постсинаптическом, адренорецепторном уровне.

При длительной ишемии, сопровождающейся истощением запаса НА в миокарде, ацетилхолин может также содействовать нейрональному синтезу нейромедиатора симпатической нервной системы [Riker W., Okamoto M., 1969], а также препятствовать усиленному высвобождению НА из нервных терминалей [Vanhouitte P., Levy M., 1980] и предотвращать тем самым развитие сердечной недостаточности.

На функциональном уровне усиление холинергических воздействий способствует уменьшению (или даже препятствует) чрезмерной гиперкинетической кардиальной реакции, развивающейся на начальном этапе ИшМ вследствие увеличения содержания в нем катехоламинов. Осуществляется этот процесс путем торможения ацетилхолином, медленно входящего в клетку тока ионов Ca^{2+} [Josephson I., Sperelakis N., 1982].

На метаболическом уровне ацетилхолин может препятствовать избыточному потреблению кислорода, а также субстратов метаболизма миокардом и тем самым развитию значительного дефицита АТФ, нарушению трансмембранного распределения ионов в кардиоцитах, т. е. уменьшить степень повреждающего действия ведущих патогенетических факторов коронарной и сердечной недостаточности. Имеются данные, свидетельствующие о возможности расширения диапазона холинергических регуляторных влияний ацетилхолина под влиянием НА [Удельнов М. Г. и др., 1977].

Таким образом, адаптивная роль симпатергического и холинергического нейроэффektorных влияний на миокард при коронарной и сердечной недостаточности определяется не только динамикой выброса нейромедиаторов в синапс и реактивными свойствами сердца, но и взаимодействием симпатического и парасимпатического механизмов регуляции, а также аденилат-и гуанилатциклазной систем клеток миокарда. Это обеспечивает определенный уровень регулируемости функции сердца даже в условиях его локальной ишемии.

Нарушение указанного динамического взаимодействия, например путем фармакологической блокады симпатергических или холинергических влияний без учета динамики содержания нейромедиаторов в мышце сердца, а также его реактивных свойств, может потенцировать ишемическое повреждение миокарда. Этот факт служит основанием для обоснования необходимости разработки методов фармакологической коррекции (а не только блокады) регуляторных воздействий на мышцу сердца при ее ишемии.

Изменение активности интракардиальных механизмов регуляции

Анализ динамики показателей сократительной функции мышцы сердца (см. табл. 8) свидетельствует о характерном изменении соотношения активности интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности при ИшМ.

Вначале при развитии гиперкинетической кардиальной реакции (первые 10—15 мин ИшМ) отмечается преимущественная активация инотропного механизма, что лежит в основе так называемой изометрической гиперфункции сердца. В пользу этого свидетельствуют: 1) сравнительно малая степень снижения силы сокращений сердца в условиях его локальной ишемии; 2) отсутствие снижения или даже некоторое повышение систолического давления в полости левого желудочка сердца; 3) увеличение скорости снижения диастолического давления по сравнению с систолическим повышением, что говорит о нарастании скорости расслабления миокарда. Преимущественная активация инотропизма и как результат изометрическая гиперфункция сердца обеспечивают поддержание адекватной системной и микрогемодикуляции, несмотря на выпадение из контрактильного процесса участка ишемизированного миокарда.

При увеличении длительности ИшМ (более 10—20 мин) отмечается преимущественная активация гетерометрического механизма, что обуславливает развитие так называемой изотонической гиперфункции сердца. Об этом свидетельствуют: 1) значительное увеличение конечного диастолического давления в полости левого желудочка сердца, что обеспечивает увеличение диастолического растяжения миокарда вне зоны ишемии и повышение силы сокращений в соответствии с законом «длина — напряжение»; 2) увеличение по сравнению с предыдущим этапом скорости диастолического снижения давления в полости левого желудочка (см. табл. 7).

Таким образом, по мере нарастания длительности и масштаба ИшМ происходит закономерное изменение соотношения активности интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности: преимущественная активация гомеометрического механизма в первые 10—15 мин ИшМ сменяется преобладающей активацией гетерометрического после 15—20 мин ишемии. Такое изменение можно расценивать как биологически «целесообразное», адаптивное, поскольку происходит смена энергетически более «расточительной» для сердца изометрической гиперфункции менее «энергостоящей» изотонической. Приведенные выше факты позволяют говорить также и о том, что изменение соотношения активности интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности при ИшМ в значительной мере определяется динамикой соотношения симпатического и холинергического экстракардиальных влияний. В пользу этого свидетельствуют два факта: во-первых, временное совпадение актива-

ции гомеометрического механизма и преобладания симпатергических воздействий на сердце, а также интенсификация гетерометрического механизма и одновременно холинергических влияний на миокард. Во-вторых, возможность изменения этого соотношения при парциальной блокаде холино- и адренорецепторов сердца. Так, блокада М-холинорецепторов атропином обуславливает длительное преобладание активности инотропизма и развитие продолжительной изометрической гиперфункции сердца. Напротив, блокада β -адренорецепторов пропранололом сопровождается ранней преимущественной активацией гетерометрического механизма, что сопровождается изотонической гиперфункцией сердца [Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981]. Это позволяет утверждать, что с помощью фармакологической коррекции экстракардиальных симпатергического и холинергического влияний на сердце можно одновременно изменять активность и интракардиальных механизмов регуляции.

Изменение экстра- и интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности при постишемическом возобновлении коронарной перфузии

Экстракардиальные симпатергический и холинергический механизмы регуляции функции сердца в периоде возобновления коронарного кровотока претерпевают различные изменения на уровне пре- и постсинаптического звена в зависимости от длительности предшествующего периода ишемии [Литвицкий П. Ф., 1979, 1981, 1982].

При ПРП основные изменения наблюдаются на пресинаптическом уровне. Так, концентрация нейромедиатора симпатического отдела вегетативной нервной системы в реперфузируемой зоне сердца снижается к 40-й минуте ПРП до уровня, близкого к фоновому после 10 мин ИшМ, на 57% ниже фонового показателя после 40 мин и на 58% — после 120 мин ишемии. Содержание ДОФА остается выше фонового в течение 40-минутной ПРП после 10 мин ишемии и, напротив, быстро снижается после 40 и 120 мин.

В отдаленных от зоны ИшМ участках сердца концентрация НА и ДОФА в периоде реперфузии после 10 мин ишемии достигает фоновой величины, но остается ниже ее при ПРП после 40 и 120 мин ишемии. Иначе говоря, ПРП после кратковременной ИшМ обуславливает нормализацию концентрации нейромедиатора и его предшественника в сердце. Восстановление кровотока после длительной (40 мин и более) ИшМ характеризуется усугублением повреждения механизмов синтеза, высвобождения и обратного захвата НА на уровне пресинаптического звена симпатергического механизма. Это обусловлено нарастанием расстройств энергообеспечения в ранее ишемизированном миокарде, ионным дисбалансом в нем, а также нарастающим повреждением мембранного аппарата и ферментов кардиоци-

тов. Кроме того, уменьшение содержания НА в реперфузируемом миокарде обусловлено его вымыванием притекающей кровью. Причем, чем продолжительнее ИшМ, тем меньше накапливается адреналина в реперфузируемом миокарде (см. табл. 8). Так к 40-й минуте ПРП содержание адреналина равно после 10 мин ИшМ 3,44 нмоль/г, после 40 мин — 3,06, после 120 мин — 3,0. Одной из вероятных причин этого является развитие феномена *no-reflow* (невозстановление коронарного кровотока) в реперфузируемом миокарде. Ранее уже говорилось, что этот феномен начинает развиваться при ПРП уже после 40—60 мин ИшМ. В последующем по мере увеличения длительности ИшМ нарастает и площадь участков миокарда с невозстановившейся микроциркуляцией, несмотря на возобновление кровотока в крупных ветвях коронарных артерий. В пользу такого объяснения описанного выше факта свидетельствуют данные о том, что в участках сердца, окружающих зону ПРП, концентрация адреналина, напротив, возрастает по мере увеличения длительности предшествующей ишемии миокарда. На 40-й минуте ПРП она составляет после 10 мин ИшМ 1,31 нмоль/г, после 40 мин — 42, после 120 мин — 1,53. Такая тенденция является, очевидно, следствием нарастающей степени повреждения перинишемических участков сердца и усиленной фиксации ими притекающего с кровью гормона при ПРП. В свою очередь увеличение содержания адреналина в отдаленных от зоны повреждения участках сердца обуславливает потенцирование их «реперфузионной» альтерации, поскольку избыток адреналина, как уже говорилось выше, является одним из ведущих факторов нарушения процессов энергообеспечения сердца, повреждения мембран и ферментов кардиоцитов, а также развития ионного дисбаланса в них.

Возобновление венозного кровотока сопровождается изменениями и в холинергическом механизме регуляции сердца. Реперфузия после 10 и 40 мин ИшМ характеризуется выраженной тенденцией к нормализации содержания свободной фракции ацетилхолина и ацетилхолиноподобных веществ в ранее ишемизированном миокарде, хотя к 40-й минуте ПРП их содержание еще превышает фоновую величину. Реперфузия после 120-минутной ИшМ, напротив, сопровождается дальнейшим падением уровня нейромедиатора и составляет 56% от фоновой величины.

В отдаленных от реперфузируемого миокарда участках сердца содержание ацетилхолина нормализуется уже к 20-й минуте ПРП независимо от длительности предшествующей ишемии. В совокупности эти данные свидетельствуют о высокой резистентности механизмов синтеза ацетилхолина в мышце сердца не только по отношению к факторам ишемического, но и реперфузионного повреждения.

В реперфузируемом миокарде наблюдаются изменения и активности холинэстераз. Причем она также зависит от длитель-

ности предшествующей ИшМ. Так, реперфузия после 10 мин ИшМ обуславливает восстановление активности холинэстераз уже к 20-й минуте этого периода, а к 40-й минуте ПРП она на 22% выше фоновой величины. Этот феномен связан, очевидно, с постишемической гиперемией в реперфузируемом миокарде и увеличением активности фермента за счет холинэстеразы эритроцитов. К 40-й минуте ПРП после 40 мин ишемии активность холинэстеразы составляет 92% от фоновой величины и на 4% выше ишемического уровня. После 120 мин ИшМ она почти на 25% ниже фоновой величины и на 9% меньше, чем при ИшМ.

В отдаленных от реперфузируемого миокарда участках сердца активность фермента достигает к 40-й минуте ПРП уровня, близкого к фоновому, независимо от длительности предшествующей ИшМ. Можно думать, что сравнительно высокий уровень активности холинэстеразы при ПРП даже после длительной 40-й и 120-минутной ИшМ (по сравнению, например, с быстрым падением активности КФК, СДГ или АТФазы миозина) также отчасти обусловлен притоком фермента с эритроцитами. Именно это, очевидно, и восполняет те ожидаемые потери холинэстеразы миокардом, которые характерны для других ферментов при его реперфузии. С учетом этого допущения можно думать также, что сравнительно высокий уровень ацетилхолина в реперфузируемом миокарде даже после длительной его ишемии является отчасти следствием низкой активности холинэстераз в нейромышечном синапсе, куда не может попасть фермент, транспортируемый эритроцитами.

На уровне постсинаптического звена симпатического и холинергического механизмов регуляции сердечной деятельности в условиях ПРП в целом отмечается тенденция к восстановлению адрено- и холинреактивных свойств миокарда до показателей, близких к фоновым. Это является, по-видимому, отражением того, что реактивные свойства определяются в основном участками сердца, отдаленными от зоны ишемии и реперфузии, поскольку их масса намного превосходит массу поврежденного миокарда. Учитывая то обстоятельство, что в условиях ПРП активность симпатического и холинергического механизмов регуляции определяется в основном уровнем нейромедиаторов, представляет интерес динамика содержания ацетилхолина в миокарде в сопоставлении с изменением сократительной функции сердца. Такой анализ дает возможность в определенной мере оценить значимость и степень экстракардиальных нейроэфektorных влияний на сократимость сердца.

Исследование показало, что коэффициент $\frac{AX}{HA}$ в участках сердца, отдаленных от зоны ПРП, достигал единицы при 40-минутной реперфузии только после кратковременной (10 мин) ИшМ. При ПРП после 40 мин ишемии он был равен 1,27, а после 120 мин 1,22. В реперфузируемой зоне миокарда этот коэффициент был равен соответственно 1,37, 2,5 и 1,44.

Таким образом, реперфузия после кратковременной ИшМ обуславливает нормализацию соотношения нейромедиаторов симпатической и парасимпатической нервной системы.

Возобновление кровотока после длительной (40 мин и более) локальной ИшМ сопровождается преобладанием содержания в миокарде ацетилхолина, т. е. доминированием холинергических влияний. В связи с этим можно утверждать, что снижение сократительной функции сердца, несмотря на возобновление коронарного кровотока после 40- и 120-минутной ИшМ, является результатом действия не только повреждающих его факторов собственно ишемии и последующей реперфузии, но и следствием отрицательного хроно- и инотропного эффектов в связи с доминированием холинергических влияний на сердце. Биологическая значимость преобладания парасимпатических воздействий на миокард при ПРП после длительной ишемии заключается, очевидно, в регуляторном снижении нагрузки на миокард, благодаря чему предупреждается или снижается возможность развития сердечной недостаточности. Вместе с тем значительное накопление ацетилхолина в мышце сердца и/или нарастание степени и масштаба его повреждения могут обусловить существенное снижение сократимости миокарда. Это в свою очередь может привести к сердечной недостаточности, расстройству системной и микрогемодикуляции. Блокада холинергических влияний на сердце атропином, обуславливая вначале гиперкинетическую кардиальную реакцию, затем в периоде реперфузии сопровождается выраженной депрессией сократимости миокарда и более частым, чем в контроле, развитием аритмии, в том числе фибрилляции желудочков [Литвицкий П. Ф. и др., 1980]. Равным образом и блокада β -адренорецепторов сердца пропранололом, устраняя его гиперкинетическую реакцию на раннем этапе ИшМ и при реперфузии, особенно после длительной ишемии (40 мин и более), обуславливает значительное снижение показательной сократимости миокарда. В связи с этим нужно иметь в виду, что блокада регуляторных симпатических и холинергических нейроэффекторных влияний на сердце при транзиторной коронарной недостаточности, особенно с длительным периодом ИшМ, может вызвать депрессию сократительной функции сердца, а также аритмию. Учитывая это, более рациональным представляется подход, направленный на медикаментозную коррекцию экстракардиальных нейроэффекторных воздействий.

В целом сопоставление данных о динамике активности экстра- и интракардиальных механизмов регуляции функции сердца в периоде постишемического возобновления кровотока дает возможность сделать два заключения. Во-первых, реперфузия миокарда после кратковременной его ишемии сопровождается восстановлением активности симпатергического и холинергического механизмов регуляции сердечной деятельности до фонового уровня. Напротив, реперфузия длительно ишемизированного участка сердца не обеспечивает нормализации активности

этих механизмов как на пре-, так и на постсинаптическом уровне. Во-вторых, развивающееся при ПРП, особенно после длительной ИшМ, преобладание холинергических влияний на сердце в целом носит адаптивный характер, поскольку обеспечивает снижение нагрузки как на поврежденные, так и на окружающие их участки сердца. Это в свою очередь препятствует возможности развития сердечной недостаточности. В связи с этим неадекватные фармакологические воздействия (в частности, парциальная блокада симпатергических или холинергических влияний) при возобновлении кровотока в ранее ишемизированном миокарде, особенно после продолжительной ИшМ, может усугубить течение реперфузионного периода и обусловить развитие сердечной недостаточности, а также аритмий.

Изменение активности симпатергического и холинергического механизмов регуляции функции сердца при реперфузии ранее ишемизированного участка влияет в определенной степени на динамику активности внутриклеточных аденилат- и гуанилатциклазной систем. Они играют существенную роль в реализации многих экстракардиальных влияний, в том числе (а возможно, и прежде всего) со стороны симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Динамика концентрации циклических нуклеотидов в реперфузируемом миокарде различна и зависит от длительности предшествующей ишемии (см. табл. 13 и 14). ПРП после кратковременной (10 мин) ишемии сопровождается нормализацией уровня цГМФ в ранее ишемизированном миокарде, а цАМФ превышает фоновую величину на 26% и ниже «ишемической» на 4%. В отдаленных от реперфузируемого миокарда участках сердца содержание цГМФ на 17% ниже фонового, а цАМФ на 28% выше его.

Соотношение $\frac{\text{цАМФ}}{\text{цГМФ}}$ значительно превышает как фоновый уровень, так и «ишемический». Если фоновое соотношение равно 11,9, на 10-й минуте ишемии — 8,6 и 8,5 соответственно в зоне ИшМ и отдаленных от нее участках сердца, то на 40-й минуте ПРП соответственно составляет 15,8 и 17,8. Эти данные свидетельствуют о преимущественной активации аденилатциклазной системы кардиоцитов в условиях реперфузии после кратковременной ИшМ по сравнению с фоновыми данными и особенно с периодом ИшМ. Очевидно, это отражает в определенной мере стимуляцию аденилатциклазы клеток миокарда адреналином, который накапливается в мышце сердца при реперфузии ишемической зоны (см. табл. 8).

Реперфузия в течение 40 мин после более длительной (40 мин) ИшМ обуславливает снижение по сравнению с периодом ишемии уровня цГМФ в реперфузируемой зоне и практически не изменяет его в отдаленных от нее участках сердца. Однако по отношению к фоновой величине цГМФ остается на 30% выше ее в зоне ИшМ и на 36% — в отдаленных от нее

участках миокарда. Концентрация цАМФ интенсивно снижается в реперфузируемой зоне миокарда, составляя к 40-й минуте ПРП 90% от фоновых данных. В отдаленных от нее участках цАМФ остается на уровне, близком к фоновому. Соотношение $\frac{\text{цАМФ}}{\text{цГМФ}}$ ниже, чем фоновое, а также по сравнению с периодом

ИшМ как в реперфузируемом, так и отдаленных от него участках миокарда. Так, если фоновая величина равна 11,9, то на 40-й минуте ИшМ — соответственно 9,2 и 7,8, а на 40-й минуте последующей реперфузии — соответственно 8,1 и 7,4. Приведенные цифры свидетельствуют о преобладании активности гуанилатциклазной системы над аденилатциклазной в периоде реперфузии после 40-минутной ИшМ. Это совпадает с описанным выше фактом доминирования холинергических нейроэффекторных влияний на сердце в этих же условиях.

Реперфузия после 120-минутной ИшМ характеризуется увеличением содержания цГМФ по сравнению с периодом ишемии как в зоне ПРП (в большей степени), так и в отдаленных от нее участках сердца (в меньшей мере) и превышает фоновый уровень соответственно на 5 и 17%. Концентрация цАМФ, напротив, увеличивается в обеих зонах и превосходит фоновую соответственно на 13 и 18%. Коэффициент $\frac{\text{цАМФ}}{\text{цГМФ}}$ равен на

40-й минуте ПРП 12,8 в реперфузируемом миокарде и 12,0 в отдаленных от него участках сердца. Эти данные свидетельствуют о достижении к 40-й минуте ПРП после 120-минутной ИшМ таких же, соотношений содержания циклических нуклеотидов в мышце сердца, как и до воспроизведения транзиторной коронарной недостаточности. Более того, их «абсолютная» концентрация превосходит фоновую на 5—18%. Трудно предполагать, что это увеличение содержания циклических нуклеотидов отражает активацию процесса их синтеза в условиях длительного ишемического и последующего реперфузионного повреждения сердца. М. Kazushige (1977) показал, что, в частности, активность аденилатциклазы снижается во всех зонах сердца уже к 60-й минуте окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии. Вероятнее, что выявленное нами увеличение содержания циклических нуклеотидов при ПРП после продолжительной ИшМ является результатом низкого уровня оттока нуклеотидов из миокарда, поскольку микроциркуляция в нем существенно нарушается как в зоне ИшМ и ПРП, так и в отдаленных от них участках сердца. Кроме того, с большей долей вероятности увеличение концентрации циклических нуклеотидов в мышце сердца после его продолжительной ишемии и последующей реперфузии можно объяснить снижением активности ферментных систем, расщепляющих цАМФ и цГМФ.

Таким образом, на раннем этапе периода возобновления коронарного кровотока в ишемизированной зоне сердца, как правило, не наблюдается нормализации содержания и соотно-

шения циклических нуклеотидов. Соотношение активности аденилат- и гуанилатциклазного комплексов кардиоцитов в периоде ПРП зависит в определенной степени от длительности предшествующей ИшМ: кратковременная (10 мин) ИшМ сопровождается преимущественной активацией аденилатциклазной системы, более длительная (40 мин) — гуанилатциклазной, продолжительная — 120-минутная ишемия характеризуется примерно одинаковой степенью активности обеих систем. Характер изменения концентрации цАМФ и цГМФ в мышце сердца в значительной мере коррелирует с динамикой активности экстракардиальных симпатергических и холинергических механизмов регуляции функции сердца, а также с уровнем его сократительной деятельности, хотя полного совпадения между ними и нет. Это означает, что адекватная медикаментозная коррекция симпатических и парасимпатических влияний на сердце может одновременно в значительной мере обеспечить коррекцию и внутриклеточных механизмов регуляции уровня и характера метаболизма, а следовательно, и функции сердца.

Глава V

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОРОНАРНОЙ И МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПРИНЦИПЫ ЗАЩИТЫ И КОРРЕКЦИИ МЕХАНИЗМОВ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ СЕРДЦА

Анализ результатов исследования механизмов нарушения энергоснабжения сердца позволяет сформулировать основные принципы защиты и коррекции этого процесса при повреждении миокарда: 1) увеличение доставки кислорода и субстратов метаболизма к кардиоцитам и стимуляции синтеза АТФ; 2) уменьшение расхода энергии; 3) защита механизмов синтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ (табл. 14).

Конечная цель этих воздействий — уменьшить (или устранить) несоответствие между уровнем синтеза и доставки АТФ и потребностью в нем.

Увеличение доставки кислорода и субстратов метаболизма к кардиоцитам по коронарным артериям, а также транспорта их в клетку и интенсификация продукции АТФ имеют целью создать условия для синтеза такого количества энергии, которое необходимо для поддержания жизнеспособности и предотвращения гибели клеток миокарда, для обеспечения пластических процессов в них и функциональной активности поврежденного миокарда. Это достигается либо применением фармакологических препаратов, либо комбинацией медикаментозного и других способов лечения.

Таблица 14. Принципы коррекции и защиты механизмов энергетического обеспечения миокарда

№	Принципы	Цель	Примеры групп препаратов или характер воздействия
I	Обеспечение адекватной доставки кислорода и субстратов метаболизма к миокарду по коронарным сосудам	1. Устранить агрегаты форменных элементов крови 2. Лизировать тромб 3. Увеличить диаметр коронарных артерий 4. Реваскуляризовать (реперфузировать) миокард 5. Увеличить перфузионное давление в коронарных артериях	Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен и др.) Тромболитические препараты Коронародилататоры. Чрескожная транслюминальная коронаропластика (дилатация места сужения артерии внутрикоронарным баллончиком) Аорто(маммаро)коронарное шунтирование, венозная ретроперфузия Адреномиметики (ДОФА, норадреналин и др.), контрпульсация внутриаортальным насосом-баллончиком
II	Обеспечение транспорта кислорода и субстратов метаболизма в кардиоциты и интенсификация синтеза АТФ	1. Увеличить транспорт кислорода и глюкозы в клетки. 2. Облегчить и стимулировать транспорт кислорода и субстратов метаболизма в клетки и митохондрии 3. Стимулировать синтез АТФ, повысить резистентность кардиоцитов к гипоксии	Ингаляция кислорода, глюкозоинсулинокалиевая смесь Дихлорацетат натрия, гиалуронидаза, L-карнитин Антигипоксанты (гүтмин)
III	Уменьшение расхода энергии АТФ	1. Снизить частоту сердечных сокращений 2. Уменьшить активность инотропного механизма регуляции функции сердца	β-Адреноблокаторы, симпатолитики Симпатолитики, антагонисты кальция

Продолжение

№	Принципы	Цель	Примеры групп препаратов или характер воздействия
		3. Снизить преднагрузку на сердце	Препараты, увеличивающие емкость венозного русла (нитроглицерин, сидноны), диуретики, вазодилататоры, β -адреноблокаторы
IV	Защита мембран и ферментов органелл, участвующих в синтезе, транспорте и утилизации энергии АТФ	(См. табл. 15)	(См. табл. 15)

Лекарственные средства способствуют повышению тока крови по коронарным артериям (антиагреганты, тромболитики, коронародилататоры); увеличению транспорта кислорода и субстратов метаболизма в кардиоциты, а также стимуляции синтеза АТФ (глюкозоинсулинокальциевая смесь, ингаляции кислорода, гиалуронидаза, дихлорацетат натрия, L-карнитин, антигипоксанты).

Кроме того, ряд медикаментозных воздействий позволяет увеличить транспорт кислорода и субстратов обмена веществ через сарколемму, мембрану митохондрий и повысить тем самым резистентность кардиоцитов к гипоксии — основному повреждающему фактору при коронарной и сердечной недостаточности. К их числу относится, в частности, глюкозоинсулинокальциевая смесь. Ее применение обеспечивает транспорт глюкозы в клетку (этот процесс активируется инсулином).

В клетке глюкоза либо сразу включается в цикл Эмбдена — Мейергофа — Кребса, либо депонируется в виде гликогена. Синтез гликогена сопровождается захватом ионов K^+ . Последнее способствует пополнению интрацеллюлярного K^+ , содержание которого при коронарной и сердечной недостаточности понижено. Помимо этого, применение комбинации глюкозы, K^+ и инсулина уменьшает содержание в клетке свободных жирных кислот, альтерирующих кардиоциты в условиях ИШМ, и ограничивает транспорт Ca^{2+} в клетку. Способствуют проникновению кислорода и субстратов метаболизма в клетку гиалуронидаза, которая гидролизует гиалуроновую кислоту, являющуюся компонентом основного вещества соединительной ткани, а также L-карнитин, обеспечивающий транспорт СЖК в митохондрии.

Медикаментозная стимуляция синтеза АТФ и повышение резистентности кардиоцитов к гипоксии могут достигаться бла-

годаря увеличению степени сопряжения окислительного фосфорилирования и снижению доли нефосфорилирующего окисления, а также в результате интенсификации гликолиза. Добиться этого позволяет применение антигипоксантов, к которым относится, в частности, гутимин. Применение этого препарата значительно повышает устойчивость сердца к его ишемическому и реперфузионному повреждению. В основе этого эффекта лежат снижение кислородного запроса миокарда, активация аэробного и анаэробного гликолиза «ниже» уровня его регуляции фосфорилазой и цАМФ, торможение липолиза («невыгодного» в условиях гипоксии), повышение утилизации лактата [Виноградов В. М. и др., 1981].

Эффективность медикаментозной терапии коронарной и сердечной недостаточности значительно повышается, если стимуляция процессов энергопродукции сочетается с применением препаратов, уменьшающих работу сердца и как следствие расход АТФ. В качестве лекарственных средств, уменьшающих величину работы сердца, в частности, за счет снижения частоты его сокращений, используют блокаторы β -адренергических рецепторов и антагонисты Ca^{2+} снижают активность инотропного механизма регуляции. Существенно понижают степень гидролиза АТФ-препараты, уменьшающие интенсивность сократительной функции сердца за счет снижения величины пред- и постнагрузки: средства, увеличивающие емкость венозного русла (органические нитраты и периферические вазодилаторы).

В ряде случаев решающим фактором в обеспечении оптимального уровня энергоснабжения является защита от повреждения ферментов и мембранного аппарата структур кардиоцитов, участвующих в синтезе, транспорте и утилизации энергии. К ведущим механизмам их альтерации относятся перекисное окисление липидов мембран и повреждение продуктами этого процесса ферментов и белков; активация мембранно-связанных фосфолипаз, а также гидролаз лизосом; растяжение и разрыв биомембран в результате набухания кардиоцитов и их органелл. Применение антиоксидантов, ингибиторов липаз и фосфолипаз, мембраностабилизирующих препаратов, регуляторов транспорта ионов дает возможность значительно снизить патогенные эффекты этих механизмов.

Таким образом, основываясь на данных о механизмах нарушения процессов энергообеспечения кардиоцитов при коронарной и сердечной недостаточности в качестве ведущих принципов их коррекции и защиты следует назвать увеличение доставки к миокарду кислорода и субстратов метаболизма, а также перенос их в кардиоциты, интенсификацию продукции АТФ, уменьшение расхода энергии, защиту мембран и ферментов структур, принимающих участие в синтезе, транспорте и утилизации энергии АТФ (митохондрии, сарколеммы, СПР, миофибриллы).

ПРИНЦИПЫ ЗАЩИТЫ И КОРРЕКЦИИ МЕМБРАН И ФЕРМЕНТОВ КЛЕТОК МИОКАРДА

Результаты исследования механизмов повреждения мембранного аппарата и ферментных систем кардиоцитов при коронарной и сердечной недостаточности являются основой для формулирования основных принципов их медикаментозной защиты. Они должны обеспечивать подавление процесса липопероксидации, снижение активности мембранно-связанных фосфолипаз, стабилизацию мембран лизосом и депрессию активности их гидролаз, коррекцию дисбаланса ионов и жидкости (табл. 15). Главная цель этих воздействий — препятствовать переходу обратимых повреждений структур кардиоцитов в необратимые.

Снижение интенсивности ПОЛ обеспечивает уменьшение образования его токсических продуктов и степень повреждения ими мембран и ферментов клеток миокарда. Это достигается благодаря активации механизмов антиоксидантной защиты кардиоцитов. Условно их можно разделить на три группы в соответствии с тремя последовательными уровнями процесса ПОЛ [Литвицкий П. Ф., 1982].

Липопероксидный процесс инициируется под влиянием активных форм кислорода — CO_2^- , перекиси водорода, гидроксильных ионов («кислородный уровень» активации ПОЛ). В связи с этим необходима медикаментозная активация «антикислородного» звена антиоксидантной защиты, обеспечивающего уменьшение напряжения кислорода в клетках. Этого можно добиться путем стимуляции усвоения кислорода митохондриями и степени сопряжения окислительного фосфорилирования с помощью антигипоксантов (например, гутимины), каротинсодержащих препаратов, рибофлавина и др.

Образующиеся на первом этапе процесса активные формы кислорода «запускают» лавинообразно самоускоряющийся процесс генерации органических и неорганических свободных радикалов («свободнорадикальный» уровень ПОЛ). Снизить интенсивность этого процесса можно путем инактивации свободных радикалов с помощью препаратов, обладающих «антирадикальной» активностью. К их числу относятся супероксиддисмутаза, соединения селена, токоферолы, ионол и др.

Процесс ПОЛ завершается образованием токсических гидроперекисей липидов и других органических и неорганических соединений, повреждающих белки и липиды клеток миокарда («перекисный» уровень ПОЛ). Уменьшить их концентрацию в кардиоцитах можно с помощью «антиперекисных» соединений: глутатионпероксидазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, препаратов селена, ионола и др. Подразделение процесса липопероксидации на уровни и в соответствии с этим выделение различных групп препаратов для его подавления весьма условны. В различных клетках, да и в пределах одного кардиоцита, могут протекать несколько или даже все реакции ПОЛ. В связи

Таблица 15. Принципы защиты мембран и ферментов клеток миокарда

№	Принципы	Цель	Примеры групп препаратов
I	Снижение интенсивности перекисного окисления липидов	Уменьшить образование токсических продуктов перекисного окисления липидов путем: 1) увеличения утилизации кислорода митохондриями и повышения сопряженности окислительно-фосфорилирования, 2) акцепции и детоксикации свободных радикалов, 3) разрушения или/и инактивации органических и неорганических перекисей	Антигипоксанты (гутимин), каротин (ретинол), рибофлавин Антиоксиданты (супероксиддисмутаза, соединения селена, токоферолы) Антиоксиданты (глутатионпероксидаза, каталаза, соединения селена)
II	Уменьшение активности мембранно-связанных фосфолипаз и липаз лизосом	Снизить степень альтерации липидного слоя мембран кардиоцитов	Антагонисты кальция, блокаторы фосфолипазной и липазной активности (делагил, никотинамид и др.)
III	Стабилизация мембран лизосом	Уменьшить выход гидролаз из лизосом	Мембраностабилизирующие препараты (глюкокортикоиды, нестероидные средства)
IV	Коррекция и защита механизмов контроля объема клеток миокарда	1. Снизить транспорт гидрофильных ионов Na^+, Ca^{2+} и жидкости в клетки миокарда 2. Уменьшить степень накопления в кардиоцитах осмотически активных метаболитов — лактата, пирувата, продуктов гидролиза АТФ, КФ и других путем защиты и коррекции механизмов энергоснабжения сердца	(См. табл. 14) (См. табл. 14)

с этим для эффективного подавления всех звеньев ПОЛ необходимо воздействовать на него комбинацией препаратов. Использование различных вариантов таких комбинаций в условиях экспериментального инфаркта миокарда показало их большую эффективность по сравнению с одним веществом [Кудрин А. Н. и др., 1978; Коган А. Х. и др., 1981].

Существенный защитный эффект при развитии коронарной и сердечной недостаточности оказывают препараты, снижающие активность фосфолипаз. Учитывая, что они активируются ионами Ca^{2+} , а также то, что содержание этих ионов в кардиоцитах увеличивается при ИшМ и особенно при последующей реперфузии, эффективно препятствуют повышению активности фосфолипаз и повышают благодаря этому резистентность сердца к повреждению, антагонисты Ca^{2+} , в частности верапамил и нифедипин [Литвицкий П. Ф., 1982]. Выраженный протективный эффект при экспериментальном инфаркте миокарда оказывает специфический ингибитор фосфолипаз хлорохин (делагил) [Меерсон Ф. З., Досмагамбетова Р. С., 1983].

Уменьшить выход гидролаз лизосом в гиалоплазму и снизить степень повреждения кардиоцитов позволяет также стабилизация лизосомных мембран путем применения мембраностабилизирующих средств, в частности глюкокортикоидов.

Значительный протективный эффект обеспечивают коррекция и защита механизмов контроля объема клеток миокарда. Это достигается с помощью препаратов, регулирующих «метаболизм» ионов, обладающих высокой гидрофильностью, прежде всего Na^+ и Ca^{2+} . Применение регуляторов обмена Ca^{2+} (блокаторов медленного кальциевого тока, например верапамил, нифедипина, дилтиазема и др.), а также так называемых калийсберегающих препаратов, которые одновременно препятствуют внутриклеточному накоплению Na^+ , снижает поступление Ca^{2+} и K^+ , а следовательно, и жидкости в кардиоциты и их органеллы. Благодаря этому клетки сохраняют способность в определенной мере контролировать свой объем и поддерживать жизнеспособность.

Существенное значение для функционирования механизмов контроля клеточного объема имеют медикаментозные воздействия, направленные на снижение степени (или даже предотвращение) повышения внутриклеточной осмолярности за счет уменьшения накопления продуктов нарушенного метаболизма. Поскольку последнее является в основном результатом нарушения процессов энергообеспечения сердца, их фармакологическая защита и коррекция в значительной мере уменьшает степень гидратации клеток и повреждения мембран.

Таким образом, повреждение мембран и ферментов клеток миокарда в патогенезе коронарной и сердечной недостаточности имеет особое значение. Это обусловлено по меньшей

мере двумя обстоятельствами. Во-первых, указанный патогенетический механизм, играя самостоятельную существенную роль в повреждении сердца, может также потенцировать действие других патогенных факторов: расстройство энергообеспечения кардиоцитов, нарушение трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения ионов; изменение экстра- и интракардинальных механизмов регуляции функции сердца. Во-вторых, альтерация мембран и ферментов кардиоцитов в значительной мере обеспечивает переход обратимых повреждений клеток миокарда в необратимые. Учитывая это, медикаментозная защита мембран и ферментов кардиоцитов должна стать одним из главных компонентов комплексной терапии коронарной и сердечной недостаточности.

ПРИНЦИПЫ ЗАЩИТЫ И КОРРЕКЦИИ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА ИОНОВ В КЛЕТКАХ МИОКАРДА

Поскольку дисбаланс ионов и обусловленное этим накопление жидкости в поврежденных клетках миокарда являются одним из ведущих звеньев патогенеза коронарной и сердечной недостаточности; коррекция и защита механизмов трансмембранного переноса и внутриклеточного упорядоченного распределения (компартиментализация) ионов должны быть обязательным компонентом комплексного лечения этих патологических состояний. Уменьшение степени (или устранение) дисбаланса ионов и жидкости в значительной мере обеспечивает восстановление адекватной сократимости сердца и препятствует развитию аритмий.

Ниже приводим основные принципы коррекции и защиты механизмов транспорта ионов в кардиоцитах (табл. 16).

I. Коррекция механизмов, непосредственно регулирующих трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение ионов, с целью уменьшения или предотвращения потери клетками K^+ , а также накопление в них Na^+ , Ca^{2+} и как следствие жидкости. Это достигается применением средств, оказывающих калийсберегающее действие (лидокаин, хинидин, новокаинамид, мекситил), а также транспорта Ca^{2+} по «медленному» каналам сарколеммы (антагонисты кальция). Последние корректируют также распределение Ca^{2+} во внутриклеточных органеллах — митохондриях, СПР, миофибриллах.

Применение указанных медикаментов значительно эффективнее, если они комбинируются с препаратами, обеспечивающими работу транспортных ионных систем необходимой энергией. Известно, что на транспорт ионов в норме расходуется около 20% от общего запаса АТФ — примерно 15% для переноса Ca^{2+} в саркоплазматической сети, а также митохондриях и 5% — для активной транслокации Na^+ через сарколемму. При этом следует учитывать, что повреждение мембран органелл и ферментов, участвующих в транспорте ионов, создает условия для увеличенного и не всегда экономного расхода

Таблица 16. Принципы коррекции и защиты механизмов транспорта ионов в клетках миокарда

№	Принципы	Цель	Примеры групп препаратов
I	Коррекция механизмов, регулирующих трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение ионов	Уменьшить потерю K^+ клетками миокарда, накопление в них Na^+ , Ca^{2+} и жидкости	Регуляторы трансмембранного переноса ионов K^+ и Na^+ (лидокаин, хинидин, новокаинамид, мекситил, калийсодержащие препараты и др.), регуляторы транспорта Ca^{2+} (антагонисты кальция), диуретики, осмотически активные (гиперосмотические) растворы (маннитол, гипертонический раствор глюкозы и т. п.)
II	Коррекция и защита механизмов энергетического обеспечения сердца	(См. табл. 14)	(См. табл. 14)
III	Защита мембран и ферментов клеток миокарда	(См. табл. 15)	(См. табл. 15)

АТФ. Поэтому достижение оптимального ионного баланса в кардиоцитах при коронарной и сердечной недостаточности требует адекватного энергетического обеспечения кардиоцитов.

II. Коррекция и защита механизмов энергетического обеспечения сердца (см. табл. 14). Даже при нормальном энергообеспечении адекватный транспорт ионов возможен лишь при условиях сохранности мембран кардиоцитов — сарколеммы, СПР, митохондрий, миофибрилл и достаточной активности ферментов — Ca^{2+} - и K^+ -, Na^+ -зависимых АТФаз сарколеммы, Mg^{2+} -зависимой АТФазы СПР и других, принимающих участие в активном переносе ионов.

III. Защита мембран и ферментов кардиоцитов (табл. 15).

ПРИНЦИПЫ ЗАЩИТЫ И КОРРЕКЦИИ ЭКСТРА- И ИНТРАКАРДИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Экстра- и интракардиальные механизмы, регуляции функции сердца в значительной степени определяют уровень сердечной деятельности и в целом адаптивный характер ее динамики при

патогенных воздействиях. В связи с этим адекватная коррекция функциональной активности этих механизмов может повысить резистентность миокарда к факторам его ишемической и реперфузионной альтерации при коронарной и сердечной недостаточности.

Поскольку при коронарной и сердечной недостаточности в наибольшей степени изменяется симпатический механизм регуляции сердечной деятельности, а также его существенное влияние на активность гомеометрического механизма и аденилатциклазной системы кардиоцитов, медикаментозная коррекция симпатoadреналовых влияний на миокард является одним из основных направлений в комплексном лечении больных коронарной и сердечной недостаточностью.

Холинергический механизм регуляции, отличающийся высокой резистентностью к факторам ишемического и реперфузионного повреждения, а потому функционирующий более стабильно, чем симпатергический, как правило, не требует фармакологической коррекции. Кроме того, адекватное применение препаратов, влияющих на активность адренергического механизма, обычно достаточно для достижения сбалансированности и оптимального соотношения симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Патофизиологическим основанием необходимости коррекции активности симпатергического механизма функции сердца является определенная стереотипность и, как правило, чрезмерная активация его, особенно гормонального звена, что обуславливает значительное увеличение содержания адреналина в крови и сердце. Однако стереотипность адренергических влияний (их выраженность и динамика), как уже отмечалось, не всегда абсолютно целесообразна и в ряде случаев значительно снижает адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы при патогенных воздействиях на нее.

Избыточное накопление адреналина в мышце сердца может усугубить повреждение миокарда, поскольку этот гормон является одним из главных факторов основных патогенетических механизмов коронарной и сердечной недостаточности: нарушения энергообеспечения, повреждения мембран и ферментов, ионного дисбаланса.

Методы коррекции адренергического механизма различны в зависимости от длительности ИшМ и ее масштаба (табл. 17). Если речь идет о кратковременных эпизодах редукции коронарного кровотока, сопровождающихся значительным увеличением содержания в мышце сердца катехоламинов — норадреналина и особенно адреналина, то необходима блокада их чрезмерного кардиотонического и кардиотоксического действия с помощью блокаторов β -адренергических рецепторов. Их применение снижает выраженность и длительность гиперкинетической кардиальной реакции, характер-

Таблица 17. Принципы коррекции экстра- и интракардиальных механизмов регуляции функции сердца

№	Принципы	Цель	Примеры групп препаратов
I	Коррекция симпатергического экстракардиального механизма регуляции функции сердца	1. При кратковременных (до 10—20 мин) эпизодах острой коронарной недостаточности блокировать кардиотоксическое действие избытка адреналина и кардиотоническое влияние избытка норадреналина 2. При длительных (более 20 мин) эпизодах острой коронарной недостаточности блокировать кардиотоксическое действие адреналина и одновременно «мягко» стимулировать β-адренорецепторы сердца	Блокаторы β-адренорецепторов сердца Стимуляторы и блокаторы β-адренорецепторов с агонистическим действием
II	Коррекция гомеометрического интракардиального механизма регуляции функции сердца	Уменьшить длительность и степень чрезмерной активации гомеометрического механизма, активировать гетерометрический механизм	Блокаторы β-адренорецепторов сердца, антагонисты кальция, вазодилататоры

ной для начального этапа ИшМ, и повышает резистентность сердца к действию как ишемических, так и реперфузионных патогенных факторов, а кроме того, уменьшает частоту и степень нарушения ритма сердца [Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981; Ольбинская Л. И. и др., 1980; Комаров Ф. И. и др., 1982].

Если коронарная недостаточность характеризуется длительными периодами ИшМ, для которых свойственно истощение запаса НА и одновременно накопление адреналина, то, как правило, более эффективно применение препаратов, обладающих, помимо β-адреноблокирующего воздействия, и собственной симпатомиметической активностью. С этой целью могут применяться вискен (пиндолол) и тразикор (окспреналол). Эти лекарственные средства, с одной стороны, блокируют кардиотоксическое действие избытка адреналина, а с другой — компенсируют сниженный кардиотонический эффект норадреналина в связи с его низким содержанием в мышце сердца, что характерно для длительной ИшМ. Тем самым в значительной мере предотвращается развитие сердечной недостаточности, а также уменьшается частота аритмий [Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981; Ольбинская Л. И. и др., 1976, 1980].

Повреждение сердца при ИшМ может потенцироваться длительной или чрезмерной активацией гомеометрического механизма (инотропизм), так как это сопровождается существенным увеличением работы сердца и, следовательно, потребления кислорода и субстратов метаболизма. В связи с этим необходима адекватная коррекция активности инотропного механизма регуляции функций сердца. Поскольку он интенсифицируется катехоламинами, а также увеличением сопротивления выбросу крови в аорту (постнагрузкой), то снизить его активность можно соответственно блокаторами β -адренергических рецепторов и препаратами, обеспечивающими вазодилатацию периферических сосудов.

Учитывая, что в реализации инотропного механизма существенную роль играют ионы Ca^{2+} , понизить степень его активации можно также применением антагонистов Ca^{2+} . Последние, помимо этого, уменьшают периферическое сосудистое сопротивление за счет сосудорасширяющего действия. Использование указанных препаратов при различных формах экспериментальной транзиторной коронарной недостаточности в значительной мере уменьшает частоту развития сердечной недостаточности и аритмий [Литвицкий П. Ф. и др., 1980, 1981; Литвицкий П. Ф., 1982].

Таким образом, степень и масштаб повреждения миокарда при коронарной и сердечной недостаточности в значительной мере зависят от состояния экстра- и интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности.

В связи с этим одним из основных направлений в комплексной терапии подобных состояний является коррекция симпатико-адреналовых влияний на сердце, а также соотношения активности интракардиальных механизмов регуляции его функции: инотропизма и Франка — Старлинга.

Глава VI

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕРЕЗ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Поскольку в основе ИБС и ее главного клинического симптома — стенокардии лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и субстратах метаболизма и их фактическим поступлением, все лечебные, в том числе медикаментоз-

ные, мероприятия должны быть направлены на уменьшение этого несоответствия. Достигается это различными путями или их комплексом.

Потребность миокарда в кислороде, как известно, обеспечивается 4 основными факторами: ритмом сердечной деятельности, систолическим давлением в левом желудочке, скоростью нарастания внутрижелудочкового давления (скорость его сокращения), размерами левого желудочка, причем наиболее динамичными являются частота сердечных сокращений и систолическое артериальное давление.

Известно, однако, что симпатическая нервная система через адренергические рецепторы, расположенные в различных органах, в том числе в мышце и сосудах сердца, существенно влияет на утилизацию кислорода миокардом и в зависимости от потребностей организма может приводить к ускорению (при нагрузках) или урежению (в покое) ритма сердца и скорости его сокращений. При непораженных коронарных артериях эта регуляция обеспечивает адекватную работу сердца. При суженных коронарных артериях необходима коррекция влияния симпатической нервной системы на сердечную деятельность. При недостаточном коронарном резерве усиление работы сердца приводит к несоответствию между возросшими потребностями миокарда в кислороде и способностью коронарной системы увеличивать коронарный кровоток.

Концепция нейроэффекторного механизма регуляции деятельности сердца через β -адренорецепторы основана на данных о том, что нервные медиаторы (катехоламины), высвобождаясь из симпатических постганглионарных нервных окончаний, приводят к реакции ткани вследствие взаимодействия с рецептором. И хотя адренергические рецепторы не могут быть выделены ни морфологически, ни химически, Р. Алквист в 1948 г. на основании фармакологических критериев выдвинул концепцию о существовании 2 типов адренорецепторов (α , β). Согласно его данным, α -адренорецепторы имеют наибольшую чувствительность к адреналину и наименьшую к НА, а β -адренорецепторы обладают противоположной чувствительностью к симпатомиметическим аминам. Эти различия обуславливают различные клинические эффекты при блокировании α - и β -адренорецепторов, поскольку оба адренорецептора находятся во многих тканях и органах.

Стимуляция α -адренорецепторов приводит к сокращению пилomotorных мышц кожи, сужению сосудов кожи и слизистых оболочек, сжатию сфинктеров желудка и кишечника, мочеочников и мочеиспускательного канала, сокращению матки, развитию мидриазиса. Стимуляция β -адренорецепторов вызывает учащение пульса за счет влияния на синусовый узел, увеличение скорости проведения импульса по проводящей системе сердца, усиление сократимости предсердий и желудочков, увеличение скорости проведения и укорочение рефрактерного

периода в области атриовентрикулярного узла и в проводящей системе сердца, расширение сосудов скелетных мышц, уменьшение мобильности и тонуса желудка, расслабление бронхиальной мускулатуры, сфинктера мочевого пузыря, цилиарной мышцы глаза, мышцы матки.

Стимуляция β -адренорецепторов сердца «невыгодна» для больного ИБС, поскольку положительный хронотропный, инотропный и батмотропный эффекты повышают потребность миокарда в кислороде и тем самым усугубляют тяжесть коронарной недостаточности. Кроме того, стимуляция β -адренорецепторов увеличивает гликогенолиз и липолиз в мышце сердца, оказывает калоригенное действие.

Блокада β -адренорецепторов приводит к противоположным реакциям, что является благоприятным для больного с коронарной недостаточностью ввиду уменьшения потребности в кислороде.

В конце 60-х годов были выделены β_1 - и β_2 -адренорецепторы на основании отличий в их локализации. Те β -адренорецепторы, которые расположены в сердце, кишечнике и адипоцитах, отнесены к β_1 -адренорецепторам, а те, которые расположены в сосудах и бронхах — к β_2 -адренорецепторам.

На этом основании фармакологи изобрели препараты, способные блокировать изолированно только β_1 -адренорецепторы, так называемые кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы.

Появление селективных (β_1) и неселективных (β_1 , β_2)-адреноблокаторов позволяет регулировать уровень симпатических влияний, поскольку рецепторы являются проводниками симпатических влияний на клетки.

Появление β -адреноблокирующих лекарственных средств явилось эпохой в лечении больных ИБС. Однако первый антагонист β -адренорецепторов дихлоризопреналин был создан О. Powell и J. Slater в 1958 г. из агониста (стимулятора) β -адренорецепторов и не нашел клинического применения, поскольку в его фармакологических эффектах было больше агонистических, чем антагонистических свойств по отношению к β -адренорецепторам. Однако наличие в антагонистах частичной агонистической активности имело большое значение для практики, поскольку позволило бы уменьшить отрицательные свойства β -адреноблокаторов. Такие препараты были изобретены. Одним из них был пиндолол (1975 г.) фирмы «Sandoz», Швейцария, нашедший широкое применение в клинической практике, в СССР — препарат вискен (ВНР).

Помимо селективности воздействия на β -адренорецепторы, наличия или отсутствия собственной симпатомиметической активности, β -адреноблокаторы отличаются наличием мембраностабилизирующих или, как их еще называют, хинидиноподобных анестезирующих свойств. Эти свойства β -адреноблокаторов были открыты благодаря электрофизиологическим исследованиям, показавшим снижение скорости потенциала действия

Таблица 18. Общая характеристика современных β -адреноблокаторов (по J. Jefferson, 1976)

Препарат	Активность		
	относительно пропранолола	агонистическая	мембраностабилизирующая
Неселективные β-адреноблокаторы			
Пропранолол	1	—	+
Нифеналол	0,04	+	+
Дихлоризопреналин	0,1	++	+
Пронеталол	0,1	+	+
Соталол	0,1	—	—
Бутридин	0,1	—	+
Алпролол	1	+	+
Толипролол	1	+	+
Оксипреналол	2	+	+
Тимолол	10	—	+
Пиндолол	15—40	+	+
Надолол	3	—	—
Лабеталол	0,2	—	+
Этафенон	?	++	—
Селективные β-адреноблокаторы			
Практолол	0,1	+	+
Метопролол	0,1	—	+
Ацебуталол	0,1	—	+
Атенолол	1	—	—
Толамолол	1	?	+
Талинолол	1	?	+

без воздействия на общую продолжительность пикового потенциала или потенциала покоя.

Известно, что мембраностабилизирующие свойства являются одними из главных свойств антиаритмических лекарственных средств. Однако доказано, что концентрация пропранолола, которая бы обусловила антиаритмический эффект за счет мембраностабилизирующих свойств, должна в 50—100 раз превышать терапевтический уровень концентрации препарата в плазме крови, а антиаритмический эффект его в клинике проявляется в основном за счет уменьшения работы сердца. Это было продемонстрировано B. Singh и D. Jewit (1974) в опытах с влиянием препарата на уровень тахикардии в условиях нагрузки.

Однако другие β -адреноблокаторы имеют более активную мембраностабилизирующую активность [Cohart O. et al., 1971].

β -Адреноблокирующая активность пропранолола принята за единицу. В табл. 18 представлено расположение β -адреноблокаторов в зависимости от степени блокирующего эффекта, селективности, мембраностабилизирующих и агонистических свойств.

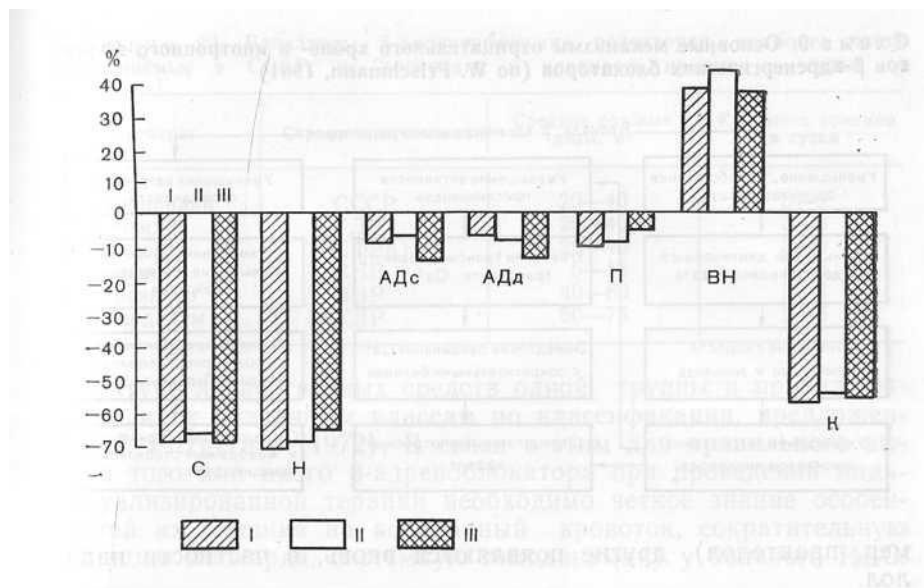


Рис. 10. Динамика клинических проявлений заболевания, артериального давления и некоторых показателей физической работоспособности у больных ишемической болезнью сердца под влиянием лечения блокаторами β -адренергических рецепторов.

С — частота приступов стенокардии в сутки; Н — суточная потребность в нитроглицерине (число таблеток); АДс — систолическое артериальное давление (мм рт. ст.); АДд — диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); П — частота пульса в покое (уд/мин); ВН — общий объем работы (кГм); К — коэффициент прироста пульса на нагрузке; I — анаприлин; II — корданум; III — вискен; на оси ординат — изменения показателей по сравнению с исходными.

На схеме 9 представлены основные механизмы отрицательного хроно- и инотропного действия.

Наибольшее число β -адреноблокаторов является неселективными. Из них по силе блокирующего эффекта наиболее активными считаются пропранолон, алпренолол, атенолол. Некоторые β -адреноблокаторы, синтезированные позднее пропранолола, оказались активнее его (окспреналол, тимолол, пиндолол).

Наибольшей симпатомиметической активностью обладал дихлоризопреналин, но у этого препарата практически отсутствовали β -адреноблокирующие свойства. Близким к нему является этафенон. Некоторые β -адреноблокаторы, например соталол, тимолол, атенолол, совсем не обладают агонистическими свойствами. Мембраностабилизирующей активностью в той или иной степени обладают все препараты за исключением сотолола, надолола, атенолола.

В зависимости от выраженности собственной симпатомиметической активности (ССМА), мембраностабилизирующих свойств и кардиоселективности J. Fitzgerald (1972) разделил β -адреноблокаторы на 5 классов (табл. 19).

Некоторые β -адреноблокаторы в настоящее время сняты с производства из-за выраженности побочных реакций (напри-

Схема 9. Основные механизмы отрицательного хроно- и инотропного эффектов β -адренергических блокаторов (по W. Frischmann, 1981)



мер, практолол), другие появляются вновь, в частности надолго.

В нашей стране получил распространение определенный круг β -адреноблокаторов, действие которых изучено в клинической практике (табл. 20).

Применение различных β -адреноблокаторов в адекватных суточных дозах может привести к различным клиническим и кардиогемодинамическим эффектам в связи с различиями в

Таблица 19. Основные классы блокаторов β -адренергических рецепторов [Fitzgerald J., 1972]

Класс	Фармакологические свойства	Препарат
I	Блокада β -адренергических рецепторов, мембраностабилизирующее действие, собственная симпатомиметическая активность	Дихлоризопреналин, прометалол, окспреналол, алпренолол
II	Блокада β -адренергических рецепторов, мембраностабилизирующее действие	Пропранолол, бутадрин
III	Блокада β -адренергических рецепторов, собственная симпатомиметическая активность	Пиндолол, нифеналол
IV	Блокада β -адренергических рецепторов	Соталол, буналол
V	Селективная β_1 -блокада β -адренергических рецепторов	Практолол, метопролол, ацебуталол, атенолол, толамолол, талинолол

Таблица 20. Блокаторы β -адренергических рецепторов, наиболее часто применяемые в СССР, их дозировка и кратность приемов в сутки

Препарат	Страна-изготовитель	Средние разовые дозы, мг	Кратность приемов в сутки
Анаприлин	СССР	20—40	3—9
Обзидан	ГДР	20—40	3—9
Индерал	СФРЮ	20—40	3—9
Вискен	ВНР	5—15	1—6
Тразикор	ВНР	40—80	3—6
Корданум	ГДР	50—75	2—6

структуре лекарственных средств одной группы и принадлежности их к различным классам по классификации, предложенной J. Fitzgerald (1972). В связи с этим для правильного выбора того или иного β -адреноблокатора при проведении индивидуализированной терапии необходимо четкое знание особенностей их влияния на коронарный кровоток, сократительную функцию миокарда, системную гемодинамику у больного ИБС.

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ СТЕНОКАРДИИ И У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Хорошо известно, что основным клиническим проявлением ИБС является стенокардия с различными клиническими вариантами течения [Ланг Г. Ф., 1957; Чазов Е. И., 1977; Ольбинская Л. И. и др., 1980].

Условная классификация клинических вариантов стенокардии у больных ИБС представлена в табл. 21. При анализе стенокардического синдрома у постели больного прежде всего следует выделять стенокардию стабильного и нестабильного течения. Если врач удостоверился, что стенокардия носит стабильный характер, необходимо дифференцировать стенокардию напряжения от стенокардии покоя, а при анализе стенокардии напряжения определить, какой уровень нагрузки вызывает боль: экстремальные напряжения, обычные или малые. При анализе стенокардии покоя следует установить, является ли она стенокардией истинного покоя, не меняющей своего характера, или она вновь появилась и демонстрирует трансформацию стенокардии стабильной в нестабильную.

Врач получает эти данные при анализе жалоб больного, динамики толерантности его к повседневным нагрузкам и уточняет характер стенокардии напряжения при проведении специального исследования в условиях нагрузочных тестов (велоэргометрический, на тредмиле или «стен-эргометрия»).

Доказано, что всякому варианту стенокардии в эксперименте соответствует определенной продолжительности острая тран-

Т а б л и ц а 21. Клинические варианты стенокардии

Характер стенокардин	Клинический вариант
Стабильная стенокардия напряжения	Экстремальных напряжений Обычных напряжений Малых напряжений
Стабильная стенокардия покоя	Не меняющиеся закономерные, редкие приступы стенокардии истинного покоя Сочетание стенокардии истинного покоя со стабильной стенокардией напряжения
Нестабильная стенокардия	Недавнее начало упорной стенокардии меняющийся характер стенокардии напряжения с трансформацией, нарастанием по частоте, интенсивности и уровню нагрузок Учащение и усиление интенсивности болевых приступов, большая продолжительность приступов Внезапное появление стенокардии покоя

зиторная коронарная недостаточность с характерными структурными, электрофизиологическими и биохимическими изменениями в миокарде. В связи с этим следует установить взаимосвязь клинических и кардиогемодинамических изменений, развивающихся под влиянием блокады β -адренергических рецепторов у больных ИБС при различных вариантах стенокардического синдрома.

Выяснение этого вопроса сделает возможным проведение дифференцированной фармакологической коррекции данной группой препаратов таких вариантов ИБС, как стенокардия покоя, стенокардия малых напряжений, нестабильная стенокардия и т. п.

Учитывая важность этого вопроса, мы провели специальные клинические и экспериментальные исследования с изучением динамики клинических проявлений ИБС, толерантности к физической нагрузке, изменений эхокардиографических показателей сократительной функции миокарда и системной гемодинамики под влиянием селективных и неселективных β -адреноблокаторов у больных с различными вариантами стенокардии и у животных с ОТКН (острая транзиторная коронарная недостаточность) различной длительности.

Для проведения клинических исследований были отобраны 30 больных ИБС с типичной стенокардией: у 10 человек (средний возраст 55 ± 3 лет) была стенокардия больших напряжений (1-я группа), у 10 (средний возраст 49 ± 2 лет) — стенокардия обычных напряжений (2-я группа), у 10 (средний возраст $50 \pm 1,8$ лет) — стенокардия малых напряжений (3-я группа). У всех больных наличие ИБС было документировано данными

электрокардиографии, в том числе и при велоэргометрической пробе (у больных, не имевших противопоказаний для ее проведения), и у части больных — данными коронарографии. У больных всех трех групп не было клинических признаков сердечной недостаточности.

При назначении блокаторов β -адренергических структур другие препараты отменялись (больным разрешалось пользоваться только нитроглицерином), больным 3-й группы предписывали, кроме того, постельный режим.

Для лечения были использованы анаприлин (пропранолол), обладающий свойствами классического β_1 -, β_2 -адреноблокирующего соединения, и кардиоселективный β_1 -адреноблокатор корданум (талинолол). Анаприлин назначали в дозе 160—320 мг/сут, корданум — 200—300 мг/сут. Курс лечения длился 2 нед.

Эффективность лечения оценивали посредством анализа субъективных ощущений больных (частота и интенсивность приступов стенокардии, суточное количество принятых таблеток нитроглицерина, толерантность к повседневным и велоэргометрическим нагрузкам). Кроме того, определяли гемодинамические эффекты: частоту сердечных сокращений в покое и при нагрузке, артериальное давление, динамику электрокардиографических показателей в покое и при велоэргометрической пробе, динамику эхокардиографических показателей (конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка, фракция изгнания, скорость кругового укорочения левого желудочка).

Для анализа субъективных ощущений использовали записи в дневнике самонаблюдений больного. Велоэргометрический тест проводили по методике ступенчато возрастающей мощности нагрузки на аппарате «Мингограф-1600», эхокардиограммы регистрировали на приборе «Эколайт-20А» методами одномомерной эхолокации и сканирования.

Все параметры регистрировали до лечения и через 2 нед после начала лечения. Материал обрабатывали статистически методом сопряженных пар.

Экспериментальные исследования заключались в создании острой транзиторной коронарной недостаточности различной длительности по ранее описанной методике. Продолжительность периода ишемии миокарда, предшествовавшего возобновлению коронарной перфузии, равнялась 20 и 40 мин. Согласно данным литературы, при длительности ИшМ 15—20 мин возникают электрофизиологические, биохимические и ультраструктурные изменения в мышце сердца, сходные с таковыми при стенокардии стабильного течения. ИшМ такой длительности характеризуется обратимой альтерацией кардиомиоцитов (без их гибели), активацией регуляторных влияний на сердце, интенсификацией метаболизма в перинишемической зоне миокарда. Изменения, возникающие в мышце сердца при продол-

жительности ИшМ 40—50 мин, сходны с таковым при так называемом промежуточном коронарном синдроме (угрожающий инфаркт миокарда, предынфарктное состояние, нестабильная стенокардия) и характеризуются гибелью отдельных кардиомиоцитов, нарушением соотношения сбалансированности регуляторных влияний на сердце, депрессией метаболизма.

ОТКН воспроизводили на 50 белых беспородных крысах-самцах массой тела 190—210 г; 20 животным вводили в полость правого желудочка сердца пропранолол в дозе 0,5 мг/кг за 10 мин до воспроизведения ОТКН. Регистрировали ЭКГ, давление в полости левого желудочка в покое и при его изометрическом напряжении, рассчитывали среднюю скорость нарастания и снижения пикового давления в левом желудочке. Показатели функции сердца определяли в период ИшМ и реперфузии.

В каждой группе больных применение β -адреноблокаторов приводило к статистически высокодостоверному уменьшению суточного количества приступов стенокардии. Однако при этом выявились межгрупповые достоверные отличия (в 1-й и 2-й группах, с одной стороны, и в 3-й группе — с другой), свидетельствовавшие о недостаточности лечения больных 3-й группы только блокаторами β -адренорецепторов. Аналогичная картина выявлена и при анализе числа принимаемых таблеток нитроглицерина: у больных 3-й группы после 2-недельного лечения оно оставалось достоверно большим, чем у больных 1-й и 2-й групп. Исходный объем выполняемой работы при велоэргометрической нагрузке был наименьшим у больных 3-й группы и был достоверно выше у больных 1-й и 2-й групп. После курса лечения достоверное увеличение толерантности к нагрузке в условиях велоэргометрического теста было отмечено только у больных 1-й и 2-й групп.

У всех больных до начала терапии отмечался гиперкинетический тип кровообращения, проявлявшийся, в частности, ускоренным ритмом сердечных сокращений: от $76,9 \pm 4,33$ в минуту во 2-й группе до $85,4 \pm 4,33$ в минуту в 3-й группе. Уменьшение частоты сердечных сокращений является закономерным при лечении β -адреноблокаторами, так как они дают отрицательный хронотропный эффект. Степень уменьшения ритма сердца отчасти свидетельствует о мере «заблокированности» β -адренергических структур. В наших исследованиях у всех больных наблюдался брадикардический эффект β -адреноблокаторов, причем степень его была наибольшей у больных 1-й и 3-й групп, у которых гиперкинетический тип кровообращения был наиболее выражен. В этих группах различия частоты пульса до и после лечения были достоверными. Статистический анализ показателей частоты пульса после курса лечения выявил значительные различия средних величин только у больных 2-й и 3-й групп. Эти факты свидетельствуют о том, что степень отрицательного хронотропного действия β -адренобло-

каторов, помимо других факторов, во многом определяется исходным ритмом сердечной деятельности (оно было выражено тем больше, чем выше была исходная тахикардия) и не зависела от характера стенокардии.

Динамика эхокардиографических показателей под влиянием блокаторов β -адренергических рецепторов была однотипной во всех группах больных и заключалась в увеличении объема левого желудочка в конце систолы и диастолы, уменьшении фракции изгнания и скорости кругового укорочения левого желудочка. Однако достоверными эти различия были лишь у больных 3-й группы, а также 2-й группы только в отношении показателя скорости кругового укорочения левого желудочка.

Как показал межгрупповой анализ, конечный диастолический объем левого желудочка у больных 1-й и 2-й групп существенно не различался ни в контрольном периоде, ни в условиях блокады β -адренорецепторов сердца, а у больных 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп эти различия были достоверными как до лечения, так и после него. Конечный систолический объем до лечения был наибольшим у больных 1-й и наименьшим у больных 3-й группы. Степень увеличения систолического объема левого желудочка в результате лечения была примерно одинаковой во всех группах, в связи с чем различия между ними оставались статистически достоверными.

Ослабление инотропной функции сердца под влиянием лечения было достоверным у больных 2-й и 3-й групп. Межгрупповые различия были значимыми только у больных 1-й и 2-й, 2-й и 3-й групп до лечения и у больных 1-й и 3-й групп после него [Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф., Брагина Г. И., 1980].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об определенном повышении резистентности миокарда к ОТКН под влиянием пропранолола (по сравнению с контролем) при длительности ИшМ 20 мин и о снижении ее при длительности ИшМ 40 мин. Так, если у контрольных животных к 20-й минуте ИшМ давление в левом желудочке при его изометрическом сокращении снизилось по сравнению с предшлемическим уровнем на 5,3%, скорость нарастания давления в полости левого желудочка сердца — на 3,5%, скорость снижения давления — на 10,9%, то под влиянием пропранолола эти показатели снижались соответственно на 3,8 4,8 и 3,3%. Эти же показатели к 40-й минуте ИшМ были понижены по сравнению с предшлемическими показателями в контроле на 9,8, 12,7 и 8% и после применения пропранолола на 10,5, 14,8 и 4,6% соответственно. Возобновление коронарной перфузии у подопытных и контрольных животных сопровождалось примерно одинаковым снижением сократимости сердца.

Существенно, что применение пропранолола при экспериментальной ОТКН оказывало выраженный антиаритмический эффект как во время ИшМ, так и при коронарной реперфузии.

В ишемическом периоде ОТКН аритмии были зарегистрированы у 95% контрольных животных (из них у 56,5% отмечалась пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков). После введения пропранолола нарушения ритма в виде экстрасистолы наблюдались у 50% животных. Восстановление венозного кровотока сопровождалось экстрасистолой и тахи-, брадиаритмией; после 20-й минуты ИшМ у 87,5% контрольных животных и у 66,7% подопытных, после 40-й минуты ИшМ соответственно у 45 и 11,2%. Следовательно, экспериментальные данные свидетельствуют, о большей эффективности пропранолола при кратковременной, чем при длительной ИшМ. Очевидно, это является следствием меньшей степени депрессии сократимости миокарда под влиянием препарата у подопытных животных по сравнению с контрольными при 20-минутной ИшМ и большей при 40-минутной ИшМ.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что блокаторы β -адренергических рецепторов сердца являются эффективными антиангинальными препаратами для лечения больных стенокардией напряжения стабильного течения. Монотерапия β -адренергическими блокаторами недостаточна для лечения стенокардии малых напряжений. Экспериментальные данные свидетельствуют о большей эффективности пропранолола при кратковременной транзиторной коронарной недостаточности по сравнению с длительной.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ БЛОКАТОРОВ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КАРДИОМИОДИНАМИКУ

Для изучения клинико-кардиогемодинамических эффектов различных β -адреноблокаторов мы совместно с Г. И. Брагиной провели специальные исследования действия β -адреноблокаторов различных классов: пропранолола (анаприлин, индерал, обзидан), относящегося ко II классу и обладающего всеми типичными свойствами β -адреноблокаторов; талинолола (корданум), относящегося к V классу и являющегося кардиоселективным β -адреноблокатором, и пиндолола (вискен), обладающего выраженной (собственная симпатомиметическая активность) ССМА и относящегося к III классу.

Под динамическим наблюдением находились 66 больных ИБС в возрасте 35—67 лет (10 женщин, 56 мужчин); 26 больных страдали стенокардией больших напряжений, 30 — стенокардией обычных напряжений, 10 — стенокардией малых напряжений без приступов стенокардии покоя. У 51 больного в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда и признаков рубцовых изменений на ЭКГ; 10 больных за 5—10 лет до исследования перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда, 5 человек — мелкоочаговый. Ни у одного из на-

блюдавшихся больных не было признаков застойной левожелудочковой недостаточности сердца. У 31 больного ИБС развилась на фоне гипертонической болезни II стадии. За неделю до начала терапии β -адренергическими блокаторами отменялись все «коронароактивные» препараты, больным разрешалось пользоваться только нитроглицерином. Исследование производилось до лечения и через 2 нед после его начала. Дозы препаратов подбирались в зависимости от состояния больных и исходных параметров кардиогемодинамики — характера стенокардии, частоты пульса, уровня артериального давления, величины ударного объема.

Соответственно лечению тем или иным блокатором β -адренергических рецепторов были выделены 3 группы: 1-я группа состояла из 20 больных ИБС в возрасте 41—65 лет, лечившихся анаприлином в суточной дозе 160—320 мг; 2-я — из 23 больных ИБС в возрасте 35—67 лет, которые получали корданум в суточной дозе 200—300 мг; 3-я — из 23 больных в возрасте 35—67 лет, леченным вискеном в суточной дозе 15—35 мг. Статистическая проверка не выявила каких-либо различий между группами относительно пола, возраста, продолжительности заболевания, характера стенокардии, частоты пульса и уровня артериального давления.

Для оценки антиангинозного действия препаратов за неделю до начала лечения и в процессе его регистрировались частота и интенсивность приступов стенокардии, число потребляемых таблеток нитроглицерина в сутки. Кроме того, определялась переносимость повседневных физических и эмоциональных нагрузок.

До лечения и после него проводилась велоэргометрическая проба, определялись динамика частоты пульса в покое и при выполнении велоэргометрической нагрузки, динамика артериального давления и эхокардиографических показателей. Велоэргометрическая проба осуществлялась на велоэргометре фирмы «Элема» методом ступенчато возрастающих мощностей нагрузок, каждая ступень нагрузки выполнялась не менее 5 мин, а скорость педалирования была постоянной — 60 об./мин. Во время нагрузки проводилось мониторное наблюдение за ЭКГ в грудных отведениях или по Небу с регистрацией ЭКГ в 12 общепринятых отведениях до каждой пробы и в конце ее на 16-канальном мингографе фирмы «Сименс». Велоэргометрическую пробу перед началом лечения 21 больного нельзя было провести из-за высоких исходных цифр артериального давления. При выполнении проб с дозированной физической нагрузкой большинство больных не смогли выполнить пороговую нагрузку из-за появления отрицательной «коронарной» динамики ЭКГ либо развития типичного приступа загрудинных болей. Общий объем выполненной работы в среднем составил 1181 кГм с колебаниями от 120 кГм/мин до 1480 кГм/мин в течение 30 с — 5 мин. Для объективизации степени прироста

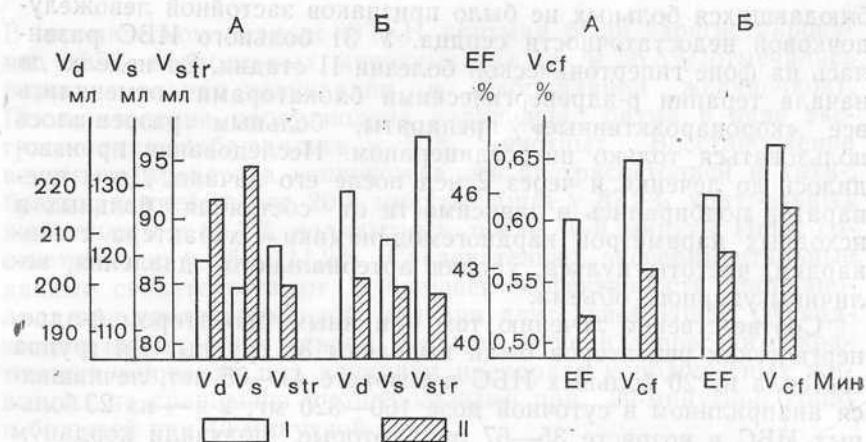


Рис. 11. Динамика эхокардиографических показателей функции сердца под влиянием блокаторов β -адренергических рецепторов.

А — анаприлин и корданум; Б — вискен; I — до лечения; II — после лечения; V_d — диастолический объем левого желудочка; V_s — систолический объем левого желудочка; V_{str} — ударный объем левого желудочка; EF — фракция изгнания; V_{cf} — скорость укорочения круговых волокон миокарда.

пульса в условиях физической нагрузки, учитывая лечение β -адренергическими блокаторами, мы применяли коэффициент (К), представляющий собой отношение максимальной частоты пульса во время проведения велоэргометрической пробы к общему объему выполненной работы в килограммометрах

$$K = \frac{\text{максимальная частота пульса (уд/мин)}}{\text{общий объем выполненной работы (кгм)}}.$$

Степень изменения показателей сократимости миокарда, объемов левого желудочка в процессе лечения оценивалась с помощью эхокардиографии, которая выполнялась на эхокардиографе «Эколайн-20А». Стандартизация исследований производилась по методике Н. Feigenbaum (1975). При анализе эхокардиограмм рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, ударный объем, фракцию изгнания, скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда. Статистическая обработка полученных результатов производилась методом парных сравнений.

Влияние различных β -адреноблокаторов на клинические проявления ИБС, уровень артериального давления и велоэргометрический тест представлено на рис. 10 (см. с. 167).

В 1-й группе положительные результаты лечения отмечены у 80% больных. У них сокращалась частота приступов стенокардии и ослаблялась их интенсивность более чем в 2 раза, уменьшалась суточная потребность в нитроглицерине на 50% и более улучшалось самочувствие и повышалась переносимость

повседневных нагрузок. Улучшались и объективные показатели: у всех больных в той или иной степени (в среднем на 30%) повысилась мощность выполняемой велоэргометрической нагрузки, частота пульса в покое снизилась по группе на 12%, а коэффициент прироста частоты пульса нагрузки уменьшился на 45,8%. Из 9 больных, страдающих ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, артериальное давление под влиянием двухнедельного курса лечения снизилось до нормальных цифр у 5 (55,6%), причем в большей степени понижалось систолическое артериальное давление. Не получено гипотензивного эффекта у 4 больных с высокими исходными цифрами давления (180/110 мм рт. ст.). В целом по группе отмечалось умеренное снижение систолического и диастолического артериального давления (в среднем на 12 и 6 мм рт. ст. соответственно).

Во 2-й группе положительные результаты лечения получены у 79% больных (сокращение частоты приступов стенокардии и количества потребляемых таблеток нитроглицерина на 50% и более). Это сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрических проб (в среднем на 41%). В особенности эффективным корданум оказался при стенокардии малых и обычных напряжений. Частота пульса в покое уменьшилась в среднем на 9%, коэффициент прироста пульса в нагрузке — на 48,2%. В указанных выше дозировках корданум обладал умеренным гипотензивным действием: из 9 больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью систолическое артериальное давление снизилось до нормы у 5 (55,6%), у остальных — в среднем на 9 мм рт. ст., а диастолическое — на 7 мм рт. ст.

В 3-й группе положительный клинический эффект от лечения получен у 78% больных (урежение частоты приступов стенокардии и уменьшение количества потребляемых таблеток нитроглицерина в день на 50% и более). Помимо субъективного улучшения, у больных отмечено существенное увеличение толерантности к физической нагрузке (общий объем выполненной работы после лечения возрос в среднем на 42%). Препарат был неэффективным при стенокардии малых напряжений. Частота пульса в покое уменьшалась в среднем на 4%, коэффициент прироста частоты пульса в нагрузке на 64%. Вискен оказался достаточно эффективным гипотензивным средством: артериальное давление снизилось до нормальных цифр у 85% больных ИБС, протекавшей в сочетании с гипертонической болезнью. У остальных больных также отмечено умеренное снижение систолического и диастолического артериального давления (в среднем на 15 и 10 мм рт. ст. соответственно).

Анализ исходных объемных характеристик и показателей сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии выявил изменение их по сравнению с нормальными величинами во всех трех группах обследованных больных. Так,

конечный диастолический объем левого желудочка в среднем составлял $207 \pm 7,0$ мл (норма $159,0 \pm 8,7$ мл), конечный систолический объем $115,9 \pm 5,0$ мл (норма $107,5 \pm 5$ мл), фракция изгнания $45,15 \pm 1,1\%$ (норма $71,15 \pm 3,02\%$), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда $0,64 \pm 0,02$ окр/с (норма $0,96 \pm 0,06$ окр/с). Эти изменения свидетельствовали о наличии у больных начальной стадии сердечной недостаточности предзастойного типа по классификации Ф. И. Комарова и Л. И. Ольбинской (1978).

После курса терапии в 1-й группе больных обнаружено увеличение конечного диастолического ($p < 0,1$) и в большей степени конечного систолического объемов левого желудочка, что сопровождалось небольшим, но статистически значимым снижением ударного объема и показателей сократимости миокарда: фракции изгнания и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. Указанные изменения можно расценивать как результат непосредственного отрицательного инотропного влияния препарата.

Во 2-й группе после лечения получены аналогичные 1-й группе, но более достоверные изменения эхокардиографических показателей; между показателями 1-й и 2-й группы не было зарегистрировано статистически достоверных различий.

В 3-й группе в отличие от первых двух после лечения обнаружено статистически значимое уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка при значительно менее выраженном уменьшении конечного систолического объема, что обуславливало большее, чем в 1-й и 2-й группах, снижение ударного объема. Одновременно с этим отмечено достоверное уменьшение фракции изгнания и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда, что свидетельствовало об ослаблении сократительной функции миокарда. Однако это снижение показателей сократимости миокарда было менее выражено, чем при лечении анаприлином и корданумом (рис. 11).

Обсуждая полученные данные, можно говорить об отсутствии существенных различий между анаприлином и корданумом по степени выраженности их отрицательного инотропного и хронотропного воздействия. Оба препарата являются высокоэффективными средствами терапии ИБС, уменьшая частоту приступов стенокардии, потребность в нитроглицерине и существенно повышая толерантность к физической нагрузке. Однако эти препараты оказывали весьма слабое гипотензивное действие. Возможно, это связано с применением относительно небольших дозировок препаратов В. Prichard и соавт. (1977) рекомендуют при отсутствии гипотензивного эффекта увеличивать дозу β -адренергических блокаторов до 300 мг/сут и более, но эти рекомендации относятся к лечению больных гипертонической болезнью пропранололом.

Вискен в отличие от первых двух препаратов обладал менее выраженным отрицательным инотропным и хронотропным

влиянием, не только не приводя к расширению полости левого желудочка, а наоборот, уменьшая конечный диастолический и ударный объемы левого желудочка. Клинически эти изменения сопровождались выраженным гипотензивным эффектом, повышением толерантности к физическим нагрузкам. Уменьшение объемов левого желудочка после курса терапии вискеном, несмотря на наличие отрицательного инотропного действия, возможно, объясняется наличием собственного симпатомиметического компонента в механизме действия препарата. Это согласуется с мнением J. Atterhog и соавт. (1977) о том, что пиндолол может влиять на отделы ЦНС, регулирующие тонус сосудов, или оказывать собственное стимулирующее влияние на β -адренорецепторы сосудов, в силу чего снижается общее периферическое сопротивление и тонус вен. Это в свою очередь может привести к уменьшению венозного возврата крови к сердцу.

Обладая выраженными β -адреноблокирующими свойствами, вискен отличается от других препаратов этой группы по характеру влияния на сократительную функцию миокарда [Nayler W., 1972], центральную и периферическую гемодинамику [Эрина Е. В. и др., 1978].

W. Frishman и соавт. (1981) при внутривенном введении пиндолола больным стенокардией обнаружили с помощью метода радиокардиографии небольшое уменьшение диастолического объема крови в левом желудочке. В эксперименте на собаках с острой коронарной недостаточностью после внутривенного введения пиндолола мы обнаружили уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка и увеличение фракции изгнания, в результате чего сделали вывод о положительном инотропном действии вискена [Ольбинская Л. И. и др., 1979].

В целом полученные данные свидетельствуют о высокой антиангинальной эффективности всех трех изученных препаратов и о различных влияниях на показатели центральной гемодинамики и размеры сердца, а также различном механизме их гипотензивного эффекта. Пропранолол и талинолол оказывают гипотензивное действие преимущественно за счет блокады β -адренорецепторов сердца и выраженного отрицательного инотропного действия, а пиндолол за счет влияния на периферические рецепторы.

Таким образом, различные классы β -адреноблокаторов существенно не отличаются друг от друга по степени антиангинального эффекта, который при монотерапии блокаторами β -адренергических рецепторов наблюдается в 78—80% случаев. β -Адренергические блокаторы II и V классов (пропранолол и талинолол) обладают выраженным отрицательным хроно- и инотропным действием, что выражается в урежении частоты сердечных сокращений в минуту, увеличении конечного диастолического и конечного систолического объемов левого же-

лудочка, уменьшении ударного объема, фракции изгнания, скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. Препараты III класса (пиндолол) обладают малым отрицательным инотропным и хронотропным действием, что проявляется малым урежением частоты сердечных сокращений в минуту, небольшим снижением фракции изгнания и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда, отсутствием расширения полостей сердца. Наибольшим гипотензивным действием обладает пиндолол (класс III), наименьшим — корданум (класс V). Все 3 класса препаратов при двухнедельном курсе лечения средними терапевтическими дозами не приводят к клинически выраженным признакам недостаточности левого желудочка даже при наличии начальной стадии сердечной недостаточности предзастойного типа.

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ БЛОКАТОРОВ И СТИМУЛЯТОРОВ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ И У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Установлено, что имеется определенная стереотипность влияний различных регулирующих систем на сердце в условиях ОТКН. В первые 10—20 мин кратковременной локальной ИшМ доминируют симпатические влияния на миокард. Это проявляется повышением содержания катехоламинов в крови [Оганов Р. Г. и др., 1977] и в ткани миокарда [Литвицкий П. Ф., 1979, 1981]. При длительности ИшМ до 40 мин доминируют парасимпатические влияния, наблюдаются гипофункция миокарда и значительная интенсификация процесса перекисного свободнорадикального окисления липидов миокарда [Литвицкий П. Ф., 1980; Литвицкий П. Ф. и др., 1981, 1982]. Эти положения требуют дифференцированного подхода к выбору препаратов, способных регулировать нейроэффлекторные влияния на сердце при различных вариантах стенокардии.

В предыдущем разделе было показано, что блокатор β -адренергических рецепторов пропранолол в клинике и эксперименте повышал резистентность миокарда к транзиторной ишемии при ее длительности до 20 мин и снижал при ее продолжительности до 40 мин. β -адреноблокаторы, обладающие агонистическими свойствами (пиндолол), и препараты с преимущественной стимулирующей β -адренергической активностью (миофедрин) требуют определения их места в коррекции нейроэффлекторных экстракардиальных влияний на сердце при различных вариантах стенокардии. В связи с этим мы проведем сравнительное изучение терапевтических и гемодинамических эффектов различных препаратов, влияющих на экстракардиальные механизмы регуляции деятельности сердца, у больных ангинозной формой ИБС и у экспериментальных животных с транзиторной коронарной недостаточностью с различной длительностью периода ИшМ.

В клинике исследования были проведены у 3 групп больных ХИБС: 1-я группа состояла из 21 больного в возрасте 41—65 лет, которые получали с лечебной целью β -адреноблокатор пропранолол в виде анапрелина в суточной дозе 160—240 мг; 2-я — из 22 больных в возрасте 32—60 лет, лечившихся пиндололом в виде вискена в суточной дозе 15—40 мг, и 3-я — из 18 больных в возрасте 39—72 лет, которые в качестве лечебного средства получали миофедрин (ДЛ)-3-метоксиропиофан-гидрохлорид) в суточной дозе 48—96 мг. Все больные имели документированную клинически, электрокардиографически и велоэргометрическим тестом ИБС со стенокардией больших и средних (50% больных) или малых напряжений.

Экспериментальные исследования выполнены на 114 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 190—210 г, у которых воспроизводили острую транзиторную коронарную недостаточность длительностью 20 и 40 мин с реперфузией до 40 мин после каждого периода ишемии; 34 животных составили 1-ю контрольную группу, 40 животных 2-ю группу, которым за 10—15 мин до создания ОТКН вводили миофедрин в дозе 0,5 мг/кг, 3-ю составили 20 животных, получающих профилактически вискен в дозе 0,05 мг/кг. В 4-ю группу вошли 20 животных, получавших профилактически пропранолол в дозе 0,05 мг/кг.

Таким образом, выбор препаратов позволял осуществлять или только блокаду β_1 - и β_2 -адренергических рецепторов с помощью пропранолола, или стимуляцию β -адренергических рецепторов миофедрином, или блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов с частичной стимуляцией за счет собственной симпатомиметической активности вискена (пиндолола). Такое применение фармакологических средств позволило оценить роль ССМА в процессе блокады β -адренорецепторов с и без ССМА в коррекции экстракардиальных влияний на сердце при стенокардии.

Оценка фармакологических воздействий осуществлялась в эксперименте по динамике показателей сократимости миокарда с помощью регистрации частоты сердечных сокращений по ЭКГ, пикового актуального и максимального давления при изометрическом сокращении сердца. Рассчитывали также показатели средней скорости нарастания и снижения давления в левом желудочке сердца, а также интегративный показатель функции сердца — индекс Опи [Orie L., 1965].

Клиническая оценка включала изучение динамики частоты и интенсивности приступов стенокардии, динамику результатов велоэргометрического теста и эхокардиографических параметров сократительной функции миокарда — конечный систолический и конечный диастолический объемы сердца, фракцию изгнания и скорость укорочения круговых волокон миокарда. Все параметры рассчитывались до и после курса лечения, который составлял 15—30 сут.

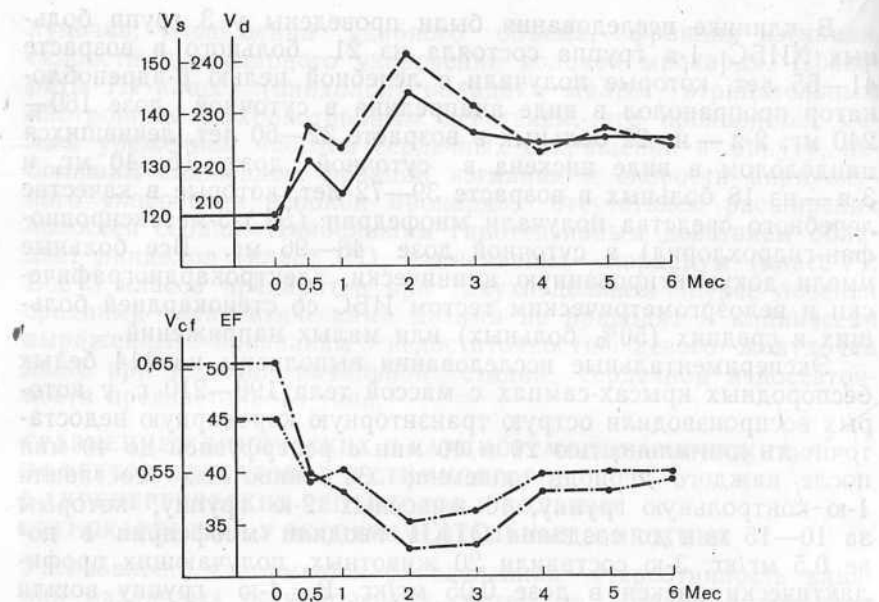


Рис. 12. Динамика эхокардиографических показателей функции сердца под влиянием длительного лечения блокаторами β -адренергических рецепторов. На оси ординат — эхокардиографические показатели; на оси абсцисс — время регистрации эхокардиографических параметров. Остальные обозначения те же, что на рис. 11.

В эксперименте на животных под влиянием пропранолола (обзидан), как уже отмечалось ранее, наблюдалось повышение резистентности миокарда к ОТКН по сравнению с контролем при длительности ИшМ до 20 мин и снижение резистентности при длительности ИшМ до 40 мин. Существенным моментом является также факт уменьшения при экспериментальной ОТКН частоты и тяжести нарушений ритма.

Профилактическое применение миофедрина приводило к восстановлению сократимости сердца до исходных величин в периоде реперфузии после 2- и после 40-минутной ИшМ, т. е. влияние миофедрина было более отчетливым в постишемическом, чем в ишемическом периоде. Так, после 40-минутной ИшМ в периоде реперфузии давление в левом желудочке при его изометрическом сокращении составляло 95% от исходного, а интегративный индекс работы сердца — 93%. Такие изменения функции сердца под влиянием миофедрина, вероятно, обусловлены не только протективным влиянием препарата на мембранный аппарат и ферменты саркоплазматического ретикулула, но и снижением свободного радикального перекисного окисления липидов, а также увеличением тока крови в ишемизированной области [Литвицкий П. Ф. и др., 1981].

Профилактическое применение вискена сопровождалось меньшей гипердинамией сердца в первые 10—20 мин ИшМ,

меньшей степенью депрессии силы сердечных сокращений и более быстрым восстановлением исходного уровня показателей сократительной функции сердца при возобновлении коронарной перфузии. В периоде реперфузии основные показатели сократительной функции сердца достигли исходных величин у контрольных животных к 30—40-й минуте, а у подопытных животных данной серии — к 10—20-й минуте.

При 40-минутной ИшМ в условиях премедикации вискеном также наблюдалась меньшая гипердинамика миокарда в периоде ишемии. Однако восстановительный период в отличие от кратковременной ИшМ характеризовался большим, чем у животных с кратковременной ишемией, снижением силы сердечных сокращений.

Влияние профилактического введения вискена на ритмическую функцию сердца было сходным с влиянием пропранолола и выражалось в повышении электрической стабильности миокарда. Так, фибрилляция желудочков наблюдалась у 81,2% контрольных животных и у 50% получавших вискен. При реперфузии аритмий наблюдались у 100% контрольных животных и у 75% подопытных.

Таким образом, результаты данной серии исследований свидетельствуют о стабилизирующем влиянии вискена на инотропную и ритмическую деятельность сердца в условиях ишемии и реперфузии миокарда. Особенности действия вискена обусловлены не только его β -адреноблокирующими, но и агонистическими свойствами. Благодаря первому эффекту может существенно подавляться действие адреналина, снижающего резистентность сердца к кислородной недостаточности [Комаров Ф. И. и др., 1979; Ольбинская Л. И. и др., 1979], за счет второго — обеспечиваться оптимальное функционирование миокарда в условиях его ишемии и реперфузии.

В клинике оценивалась антиангинальная активность указанных трех препаратов, их способность влиять на коронарный и миокардиальный резерв сердца. Анализ показал, что пропранолол оказался эффективным у 80% больных. Это выражалось в уменьшении частоты и интенсивности приступов стенокардии более чем вдвое, суточной потребности в нитроглицерине на 50% и более, увеличении переносимости объема повседневных нагрузок. Объективные показатели свидетельствовали о повышении мощности велоэргометрической нагрузки в среднем на 30%, уменьшении частоты сердечных сокращений на 12% в покое и на 45,8% в условиях нагрузки. В целом по группе отмечалось умеренное снижение артериального давления: систолического на 12%, диастолического на 6% от исходного уровня.

При лечении миофедрином антиангинальный эффект наблюдался только у больных с достаточным коронарным резервом при стенокардии больших напряжений. Положительный результат зарегистрирован у 62% больных. Однако индивидуаль-

ный анализ показал, что препарат был эффективен преимущественно у больных со стенокардией больших напряжений и со сниженной сократительной функцией миокарда. У больных с низким коронарным резервом, со стенокардией малых напряжений препарат был недостоверно эффективен (менее 50%). У больных с положительным антиангинальным эффектом мощность велоэргометрической нагрузки повысилась на 69%, но частота пульса и артериальное давление или не изменялись или несколько повышались: систолическое артериальное давление практически не менялось, а диастолическое повышалось с $90,0 \pm 4,5$ до $99,0 \pm 5,5$ мм рт. ст. Частота пульса имела тенденцию к увеличению в среднем на $7 \pm 1,2$ уд/мин.

В отличие от пропранолола миофедрин снижал общее периферическое сопротивление на 13,6% и не оказывал отрицательного влияния на атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость.

В группе больных, получавших вискен, положительные результаты в отношении стенокардического синдрома отмечены у 78% больных. Общий объем выполненной нагрузки во время велоэргометрического теста возрос на 42%, частота пульса в покое снизилась в среднем на 4%, коэффициент прироста частоты пульса в условиях нагрузки на 64%. Вискен оказался эффективным гипотензивным средством: у 11 из 13 больных, у которых ИБС протекала на фоне высокого артериального давления, после лечения вискеном зарегистрированы нормальные цифры артериального давления, у остальных систолическое артериальное давление понизилось на 15 мм рт. ст. и диастолическое — на 10 мм рт. ст.

Представленные данные свидетельствуют о том, что пропранолол и пиндолол близки по своему антиангинальному действию, пиндолол (вискен) обладает более выраженным гипотензивным действием и меньше угнетает хронотропные свойства сердца. Два последних эффекта, вероятно, обусловлены агонистическими свойствами вискена. Стимулятор β -адренергических рецепторов — миофедрин оказывал наименьший антиангинальный эффект, увеличивал, а не уменьшал хронотропный резерв сердца и улучшал проводимость.

Результаты влияния β -адренергических блокаторов на насосную и сократительную функцию миокарда представлены на рис. 11 (см. с. 176). После двухнедельного лечения анаприлином статистически достоверно увеличивался конечный систолический и конечный диастолический объемы сердца, что сопровождалось достоверным снижением ударного объема и фракции изгнания. Скорость укорочения круговых волокон миокарда также статистически достоверно снижалась.

В отличие от анаприлина вискен уменьшал объемы сердца в периоды систолы и диастолы и умеренно снижал показатели сократимости сердца — фракции изгнания и скорости укорочения круговых волокон миокарда, что наряду с меньшим отри-

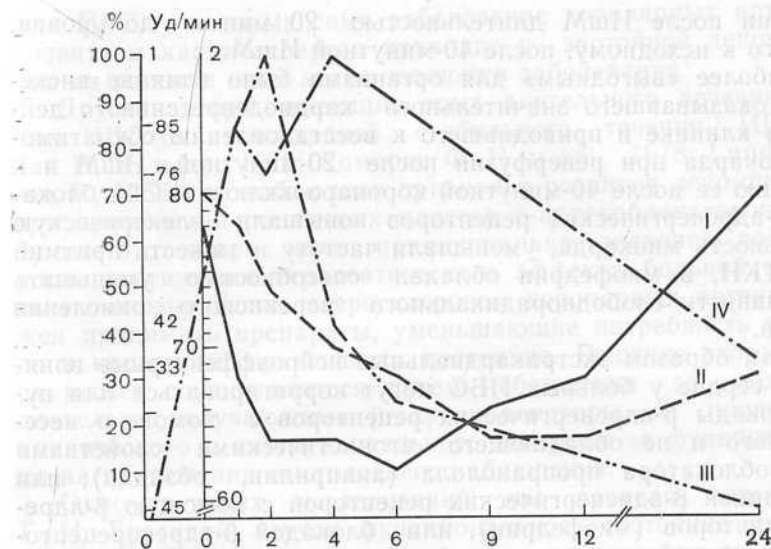


Рис. 13. Динамика частоты пульса и концентрации препаратов в плазме крови при 24-часовом наблюдении после приема 1 таблетки анаприлина и 1 таблетки коргарда.

На оси ординат: 1 — концентрация препаратов; 2 — частота пульса; на оси абсцисс — время регистрации показателей; I — частота пульса после приема анаприлина; II — частота пульса после приема коргарда; III — концентрация в плазме крови анаприлина; IV — концентрация в плазме крови коргарда.

цательным хронотропным эффектом позволяет рекомендовать пиндолол для лечения больных со стенокардией, протекающей на фоне ослабленной сократительной функции миокарда, при низком хронотропном резерве и артериальной гипертензии. Эти свойства пиндолола, связанные с симпатомиметической активностью, выгодно отличают его от других блокаторов β -адренергических рецепторов [Комаров Ф. И. и др., 1982].

Под влиянием миофедрина зарегистрировано наибольшее усиление сократительной функции миокарда, выразившееся в увеличении ударного объема, индекса сократимости миокарда, вычисленного косвенным путем по формуле Абиндера [Абиндер А. А. и др., 1974], скорости повышения внутрижелудочкового давления. Эти данные свидетельствуют о прямом влиянии миофедрина на сократительную функцию миокарда [Комаров Ф. И. и др., 1975; Ольбинская Л. И. и др., 1980].

Таким образом, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что пропранолол оказывает выраженное депрессивное действие на миокард, причем, согласно экспериментальным данным, большая степень снижения сократимости миокарда наблюдается при возобновлении кровотока после длительной 40-минутной ИшМ. На фоне введения миофедрина наблюдается противоположный эффект — усиление сократимости миокарда вплоть до исходного уровня. При ре-

перфузии после ИшМ длительностью 20 мин и до уровня, близкого к исходному, после 40-минутной ИшМ.

Наиболее «выгодным» для организма было влияние вискена, не оказывавшего значительного кардиодепрессивного действия в клинике и приводившего к восстановлению сократимости миокарда при реперфузии после 20-минутной ИшМ и к снижению ее после 40-минутной коронароокклюзии. Оба блокатора β -адренергических рецепторов повышали электрическую стабильность миокарда, уменьшали частоту и тяжесть аритмий при ОТКН, а миофедрин обладал способностью уменьшать интенсивность свободнорадикального перекисного окисления липидов.

Таким образом экстракардиальные нейроэфекторные влияния на сердце у больных ИБС могут корректироваться или путем блокады β -адренергических рецепторов с помощью неселективного и не обладающего агонистическими свойствами β -адреноблокатора пропранолола (анаприлин, обзидан), или стимуляцией β -адренергических рецепторов с помощью β -адреностимуляторов (миофедрин), или блокадой β -адренорецепторов с частичной их стимуляцией с помощью β -адреноблокатора пиндолола (вискен), обладающего собственной симпатомиметической активностью.

Пропранолол и пиндолол оказывают сходное антиангинальное действие, давая положительные результаты у 80 и 78% больных ИБС (соответственно), но пропранолол оказывает более выраженное отрицательное хронотропное и инотропное действие, чем пиндолол и меньшее гипотензивное. В связи с этим пиндолол имеет преимущество при лечении стенокардии, протекающей на фоне брадикардии, при сниженном миокардиальном резерве и при умеренной артериальной гипертензии. Стимулятор β -адренергических рецепторов миофедрин обладает слабым антиангинальным действием, но выраженным положительным инотропным эффектом и способен влиять на течение ИБС благодаря ингибированию перекисного свободнорадикального окисления липидов. Препараты этой группы имеют преимущество при сниженном миокардиальном резерве, но при достаточном коронарном, особенно в случаях брадикардии и блокады в проводящей системе сердца, у больных с нарушенной бронхиальной проходимостью.

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЛОКАТОРАМИ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Вопросы продолжительности приема адекватной дозы β -адреноблокаторов до настоящего времени являются спорными. Некоторые авторы считают, что при длительном применении этой группы препаратов может развиваться сердечная недостаточность [Lyon L., Nevius M., 1971; Forrest W., 1972], особенно у боль-

ных ИБС, у которых само заболевание коронарных артерий с развитием кардиосклероза приводит к застойной декомпенсации на том или ином этапе эволюции заболевания.

Другие авторы, имеющие опыт длительного лечения больных ИБС со стенокардией стабильного течения [Шхвацабая И. К. и др., 1978; Комаров Ф. И. и др., 1978; Lund-Iohansen P., 1983], не наблюдали признаков развития декомпенсации при применении различных классов β -адреноблокаторов. Между тем этот вопрос имеет принципиальное значение, поскольку после достижения терапевтического эффекта больной с тяжелым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий должен принимать препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде, практически постоянно. Решение этого вопроса может осуществляться путем наблюдения за больными, длительно получающими β -адреноблокаторы, с проведением клинического и инструментального контроля за функцией сердца на протяжении многолетнего наблюдения.

Одно из таких исследований мы провели совместно с Г. И. Брагиной, изучая функциональное состояние миокарда больных ИБС по анализу динамики клинических проявлений заболевания, велоэргометрических и эхокардиографических параметров при длительном многолетнем непрерывном приеме β -адреноблокаторов [Ольбинская Л. И., Брагина Г. И., 1980].

Под динамическим наблюдением находился 51 больной в возрасте 35—66 лет, страдающий ангинозной формой ИБС. Средний возраст больных $51 \pm 1,08$ года. У 17 человек диагностирована стенокардия больших напряжений, у 22 — обычных напряжений (ходьба); у 12 — малых напряжений; 13 больных за 1—6 лет до исследования перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда, 5 из них — повторные инфаркты, 2 — мелкоочаговый. У 12 больных ИБС сочеталась с гипертонической болезнью IIА и IIБ стадии. У 28 к моменту обследования не наблюдалось признаков застойной сердечной недостаточности, у 23 имелись признаки начальной или клинически выраженной сердечной декомпенсации. Все больные лечились амбулаторно.

Лечение проводили анаприлином (36 больных) либо корданумом (15 больных). Суточную дозу препаратов подбирали индивидуально в зависимости от клинических проявлений заболевания и результатов инструментальных методов исследования. Дозировка, подобранная в первые 2 нед лечения, у большинства больных оставалась неизменной на протяжении длительного многомесячного наблюдения: в некоторых случаях после достижения клинического эффекта дозу уменьшали до поддерживающей (в среднем по группе суточная доза анаприлина составляла 160 мг, корданума 150 мг). Дозу препарата распределяли равномерно в течение суток.

Больных исследовали до лечения, через 2 нед после его начала, затем 1 раз в месяц. Исследование включало оценку клинических проявлений заболевания (число приступов стено-

кардии и потребляемых таблеток нитроглицерина в сутки), велоэргометрических (частота пульса и уровень артериального давления в покое, общий объем выполненной работы, коэффициент прироста пульса при физической нагрузке) и эхокардиографических (конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, ударный объем, фракция изгнания, скорость сокращения циркулярных волокон миокарда) показателей; 10 больных в первые 2 нед обследовали ежедневно. Средняя продолжительность наблюдения составляла 2 года, отдельные больные непрерывно лечились β -адреноблокаторами в течение 5—6 лет.

Велоэргометрический тест и эхокардиографическое исследование с получением стандартизованных данных осуществлялось по методу, предложенному Ф. И. Комаровым и соавт. (1979). Статистическую обработку результатов лечения производили методами вариационной статистики, оценивая достоверность с помощью *t*-теста Стьюдента.

Клинические и гемодинамические эффекты β -адренергических блокаторов при двухнедельном курсе лечения описаны в предыдущих главах. Длительную многомесячную терапию проводили в случае хорошего клинического эффекта двухнедельного «пробного» курса лечения. В основном это были больные, страдавшие стенокардией больших или обычных напряжений с признаками гипердинамического типа кровообращения либо сочетанием ИБС с гипертонической болезнью II стадии.

У больных, наблюдавшихся длительно, в исходном состоянии отмечалось 2—3 приступа стенокардии в сутки; соответственно этому толерантность к физической нагрузке у них была снижена: общий объем выполненной работы составлял $1399,9 \pm 181,6$ кгм, у большинства больных были признаки гипердинамического типа кровообращения: систолическое артериальное давление в среднем составляло $142,9 \pm 3,53$, диастолическое — $90,9 \pm 2,36$ мм рт. ст., частота пульса в состоянии покоя $82,07 \pm 1,81$ в минуту, коэффициент прироста пульса при физической нагрузке $0,17 \pm 0,04$.

Наиболее значительные изменения клинических и велоэргометрических показателей происходили в первые 2 нед лечения: существенно уменьшились число ангинозных приступов и потребление нитроглицерина, снизилось артериальное давление, уменьшились частота пульса в покое и степень его возрастания при физической нагрузке, возросла толерантность к физической нагрузке. Все перечисленные изменения носили статистически закономерный характер. В последующем эти показатели незначительно изменялись и через 1, 2, 3, 4, 5, 6 мес лечения и более достоверно отличались от исходных и недостоверно от достигнутых к концу 2-й недели терапии. Несмотря на некоторые колебания параметров, в частности показателя толерантности к физической нагрузке, в целом состояние больных оставалось стабильным, усугубления заболевания не наблюдалось,

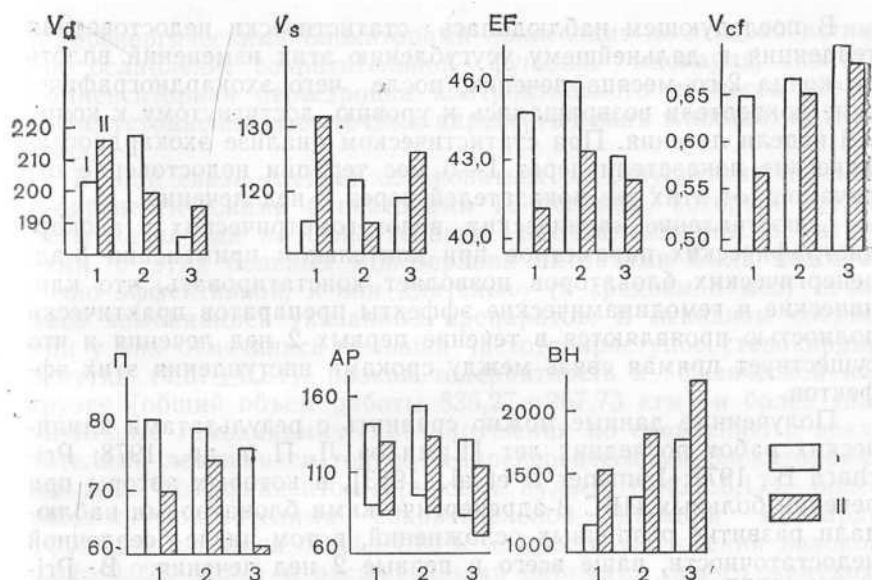


Рис. 14. Эхокардиографические, гемодинамические показатели и результаты велоэргометрической пробы у больных ИБС после двухнедельного лечения анаприлином (1), висконом (2) и коргардом (3). Обозначения те же, что на рис. 10 и 11. AP — артериальное давление (мм рт. ст.).

а физическая работоспособность больных в течение всего периода наблюдения оставалась более высокой, чем до лечения.

На рис. 12 (см. с. 182) представлены данные о влиянии β -блокаторов при их длительном непрерывном (до 6 мес) применении на эхокардиографические показатели. В исходном состоянии у больных по данным эхокардиографии отмечалось увеличение объемов левого желудочка (диастолический объем $210,10 \pm 10,83$ мл, систолический $117,00 \pm 9,07$ мл) и снижение показателей сократительной функции миокарда (фракция изгнания $45,05 \pm 1,85\%$, скорость сокращения круговых волокон $0,66 \pm 0,036$ окр/с). В сочетании с результатами велоэргометрических тестов и клинического обследования эти данные свидетельствовали об ослаблении функциональной способности миокарда больных, не имевших, однако, клинически выраженных признаков сердечной недостаточности. Результаты ежедневного эхокардиографического исследования больных позволили проследить постепенное увеличение объемов левого желудочка и снижение показателей сократимости миокарда с 2-го по 9—14-й день приема препаратов. Изучаемые параметры через 2 нед лечения достоверно отличались от исходных: конечный диастолический объем левого желудочка был равен $222,50 \pm 12,11$ мл, конечный систолический — $137,50 \pm 11,12$ мл, фракция изгнания — $39,07 \pm 2,26\%$, скорость сокращения циркулярных волокон — $0,54 \pm 0,033$ окр/с.

В последующем наблюдалась статистически недостоверная тенденция к дальнейшему усугублению этих изменений вплоть до конца 2-го месяца лечения, после чего эхокардиографические показатели возвращались к уровню, достигнутому к концу 2-й недели лечения. При статистическом анализе эхокардиографические показатели через 1—6 мес терапии недостоверно отличались от этих же показателей через 2 нед лечения.

Сопоставление клинических, велоэргометрических и эхокардиографических параметров при длительном применении β -адренергических блокаторов позволяет констатировать, что клинические и гемодинамические эффекты препаратов практически полностью проявляются в течение первых 2 нед лечения и что существует прямая связь между сроками наступления этих эффектов.

Полученные данные можно сравнить с результатами клинических работ последних лет [Ермилов Л. П. и др., 1978; Pritchard B., 1977; Lamener I. et al., 1983], в которых авторы при лечении больных ИБС β -адренергическими блокаторами наблюдали развитие различных осложнений, в том числе сердечной недостаточности, чаще всего в первые 2 нед лечения. В. Pritchard (1977) делает вывод, что вероятность развития сердечной недостаточности выше в начале лечения даже при применении маленьких доз β -адреноблокаторов, чем в последующем. Наши данные также свидетельствуют об этом, поскольку наиболее значительные гемодинамические сдвиги и уменьшение показателей сократительной функции миокарда происходят в первые 2 нед лечения. Однако в наших исследованиях в отличие от работ указанных авторов ни в одном случае не наблюдалось развития клинически выраженных признаков сердечной недостаточности. Можно предположить, что если у больного имеются признаки застойной стадии сердечной декомпенсации и он находится в критической зависимости от β -адренергической стимуляции сердечно-сосудистой системы, то, вероятно, возможно усугубление имеющихся гемодинамических нарушений под влиянием β -адренергических блокаторов. Наоборот, при хорошей переносимости препаратов и отсутствии существенных гемодинамических сдвигов после двухнедельного курса терапии вероятность развития сердечной недостаточности от их приема в дальнейшем невысока. При длительном наблюдении больных, непрерывно принимавших β -адренергические блокаторы, мы не отмечали нарастающего ослабления функциональной способности миокарда по данным эхокардиографических и велоэргометрических исследований.

Стабильность клинического состояния больных и объективных показателей, вероятно, следует рассматривать как результат адаптации сердечно-сосудистой системы к изменившимся условиям гемодинамики. Отсутствие нарастающего снижения сократимости миокарда и усугубления имеющихся гемодинамических расстройств позволяет предположить, что при лечении

β-адренергическими блокаторами происходит не столько истинное ослабление сократительной функции миокарда, сколько компенсаторная перестройка контрактильного процесса вследствие устранения избыточных адренергических влияний на миокард.

В этой связи следует остановиться на результатах лечения β-адренергическими блокаторами 15 больных, которым препараты назначали на фоне терапии пролонгированными нитратами. У этих больных монотерапия нитратами была недостаточно эффективной, и они длительно (в среднем 8 мес) лечились комбинацией указанных препаратов. В исходном состоянии у них отмечались большая частота приступов стенокардии в сутки ($4,37 \pm 0,81$), низкая толерантность к физической нагрузке (общий объем работы $836,27 \pm 267,73$ кгм) и более значительные гемодинамические нарушения по сравнению с показателями лечившихся только β-адренергическими блокаторами: высоким коэффициентом прироста пульса ($0,42 \pm 0,17$), более низкими показателями сократительной функции миокарда (фракция изгнания $43,11 \pm 1,69\%$, скорость укорочения волокон $0,62 \pm 0,028$ окр/с) и расширенными объемами левого желудочка (конечный диастолический объем $227,93 \pm 23,82$ мл, конечный систолический объем $132,93 \pm 15,82$ мл). Однако, несмотря на имеющиеся у этих больных признаки предзастойной стадии сердечной недостаточности, мы не наблюдали усугубления гемодинамических нарушений и снижения сократимости миокарда в процессе длительного применения β-адренергических блокаторов на фоне пролонгированных нитратов.

У других 8 больных с клинически выраженными признаками застойной декомпенсации сердца лечение β-адренергическими блокаторами проводили на фоне заранее подобранной дозы сердечных гликозидов после ликвидации клинически выраженных признаков сердечной недостаточности. При добавлении к проводимой терапии β-адренергических блокаторов ни в одном случае не отмечалось рецидива застойной декомпенсации сердца. Применение таких комбинаций препаратов не только не способствовало ухудшению состояния больных, а наоборот, приводило к повышению функциональной способности миокарда и стойкому увеличению коронарного и миокардиального резервов сердца.

Таким образом, длительная монотерапия β-адренергическими блокаторами показана больным, страдающим стенокардией больших и обычных напряжений с признаками гипердинамического типа кровообращения либо сочетанием ИБС с гипертонической болезнью. Наиболее значительная гемодинамическая перестройка и изменение эхокардиографических показателей происходят в первые 2 нед лечения β-адренергическими блокаторами. В последующем при длительном многомесячном применении препаратов эти изменения не усугубляются. Наступление максимального клинического и гемодинамического эф-

эффектов при лечении β -адренергическими блокаторами совпадает по времени.

Длительная монотерапия β -адренергическими блокаторами не приводит к развитию сердечной декомпенсации у больных ИБС без клинически выраженных признаков застойной стадии сердечной недостаточности. У больных ИБС с начальной стадией сердечной недостаточности или с клинически выраженными ее вариантами возможно длительное применение β -адренергических блокаторов на фоне пролонгированных нитратов либо сердечных гликозидов.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Новые лекарственные формы блокаторов β -адренергических рецепторов

В настоящее время β -адренергические блокаторы являются одним из наиболее широко применяемых при ангинозной форме ИБС препаратов. Учитывая, что этот вид фармакотерапии является, как правило, долгосрочным и проводится часто у больных, ведущих активный образ жизни и сохраняющих трудоспособность (особенно при проведении профилактического лечения), оптимизация выполнения лечебно-профилактических мероприятий с использованием данной группы лекарственных средств может осуществляться с помощью создания дюранных и ретардных лекарственных форм β -адреноблокаторов. Необходимость создания таких лекарственных форм диктуется стремлением создания оптимальных условий для проведения адекватного лечения больного путем уменьшения кратности приемов суточной дозы препарата.

Существующие в настоящее время неселективные β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (анаприлин, обзидан, индерал) имеют короткий период полувыведения (3—6 ч), в связи с чем для достижения равномерного и адекватного терапевтического эффекта требуется 4—6-кратный прием их в течение суток. Для уменьшения кратности приемов необходимо удлинить период полувыведения лекарства из организма. Одним из таких препаратов является неселективный β -адреноблокатор надолол (коргард), у которого период полураспада, согласно экспериментальным [Burke S., Murthy V., 1978] и клиническим [Ольбинская Л. И., Брагина Г. И., 1982, 1984; Cohen I. et al., 1978] данным, составляет 14 ч.

Клинические и кардиогемодинамические эффекты неселективных β -адреноблокаторов короткого действия, обладающих, помимо адренергической блокады, мембраностабилизирующим действием (пропранолол) или собственной симпатомиметической активностью (пиндолол), подробно освещены выше. Те-

терапевтическая эффективность, влияние на функцию сердца и гемодинамику, переносимость неселективного β -адреноблокатора пролонгированного действия (надолола) только начинает изучаться [Cohen I. et al., 1980]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение клинических и кардиогемодинамических эффектов неселективного β -адреноблокатора пролонгированного действия и сравнение с неселективными β -адреноблокаторами короткого действия, хорошо зарекомендовавшими себя как эффективные препараты антиангинального и антигипертензивного действия.

Для проведения данного исследования мы [Ольбинская Л. И., Брагина Г. И., 1984] отобрали 69 больных ИБС, которые без специальной выборки были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 26 больных в возрасте 42—70 лет, которых лечили надололом. Все больные страдали стабильной формой стенокардии напряжения, причем у 10 больных была стенокардия обычных напряжений, у 9 малых и у 7 экстремальных напряжений. У 6 больных ИБС сочеталась с гипертонической болезнью II стадии. Средний уровень артериального давления до начала лечения у них составлял: систолического $131,5 \pm 5,28$, диастолического $82,5 \pm 1,34$ мм рт. ст. У 3 больных имелись признаки преходящего застоя в малом круге кровообращения, в связи с чем лечение надололом начинали на фоне улучшения гемодинамики с помощью пролонгированных нитратов; у 8 — постинфарктный кардиосклероз; 2-я группа состояла из 21 больного в возрасте 41—65 лет, которых лечили пропранололом (анаприлин). У 12 из этих больных была стенокардия обычных напряжений, у 6 больших и у 3 малых. У 9 больных ИБС сочеталась с гипертонической болезнью II ст. Средние цифры артериального давления до начала лечения составляли: систолического $167,22 \pm 4,87$, диастолического $85,0 \pm 1,85$ мм рт. ст. У 5 больных наблюдались нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолы 1:5. У 4 больных на ЭКГ были признаки рубцовых изменений после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда. Признаков застоя в малом круге кровообращения не было ни у одного больного.

В 3-ю группу вошли 22 больных ИБС в возрасте 30—70 лет, которых лечили пиндололом (вискен). Стенокардия обычных напряжений была у 12 больных, экстремальных и больших — у 7, малых — у 3 больных. У 12 больных ИБС сочеталась с гипертонической болезнью. Средние цифры артериального давления перед началом лечения составляли: систолического $170,83 \pm 4,17$, диастолического $101,67 \pm 2,33$ мм рт. ст. У 2 больных были признаки преходящего застоя в малом круге кровообращения в условиях физических нагрузок, у 2 были желудочковые экстрасистолы 1:6, у 7 больных имелись признаки перенесенного инфаркта миокарда с рубцовыми изменениями на ЭКГ.

Между выделенными группами не было отличий по возрасту, полу, тяжести заболевания, количеству больных, перенесших инфаркт миокарда, но в 3-й группе было больше больных с повышенным артериальным давлением. В эти группы не включались больные с клиническими признаками застойной декомпенсации в покое, с бронхиальной астмой и сахарным диабетом, а также лица, перенесшие инфаркт миокарда (менее чем за 3 мес). Исследования проводили до начала лечения и через 2 нед в процессе лечения. Лечение начинали в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях. Общая длительность лечения составляла от 4 нед до 6 мес.

Лечение надололом начинали с суточной дозы 40—80 мг ($1\frac{1}{2}$ —1 таблетка), после достижения максимального эффекта ее снижали до 20—40 мг/сут. Анаприлин назначали в суточной дозе 120—240 мг (3—6 таблеток), поддерживающая доза составляла 60—120 мг с 4—6-кратным приемом. Суточная доза вискена была равна 15—40 мг (3—8 таблеток). Таким образом, препараты отличались по разовой дозе (максимальная при лечении анаприлином, минимальная при лечении вискеном) и по кратности приемов (минимальная при приеме надолола — один раз в сутки, максимальная при приеме вискена — 8 раз в сутки).

Для оценки клинических и кардиогемодинамических эффектов использовали комплекс клинических приемов и инструментальных методов, разработанных на кафедре для данной группы препаратов и описанной нами ранее. При применении надолола и пропранолола у 5 больных изучали фармакокинетику препаратов с помощью газожидкостной хроматографии. Динамику концентрации препарата в плазме крови определяли через 1, 2, 4, 6, 9, 12 и 24 ч. В эти же промежутки времени подсчитывали частоту пульса и определяли артериальное давление.

Результаты фармакокинетических и гемодинамических параметров сопоставляли во времени по силе эффекта.

Результаты исследования показали, что коргард обладает высокой антиангинальной активностью при однократном приеме 40—80 мг (табл. 22). Общий терапевтический эффект с полным исчезновением приступов стенокардии или уменьшением их частоты и интенсивности более чем на 50% наблюдался у 92,3% больных. У больных, относящихся ко II функциональному классу (ФК) с приступами стенокардии до 4 в неделю, двухнедельное лечение надололом приводило к полной ликвидации стенокардии, у больных с III ФК частота приступов сократилась на 70%, у больных с IV ФК полностью прекратились приступы стенокардии малых напряжений и покоя. У 4 больных с IV ФК, лечение обзиданом (240 мг/сут) нитронгом форте в суточной дозе 6—8 таблеток, непрямыми антикоагулянтами и коринфаром (60 мг) не приводило к сколько-нибудь существенному изменению состояния, но замена обзидана коргар-

Т а б л и ц а 22. Антиангиальный и кардиогемодинамические эффекты коргарда

Показатель	До лечения M+m	После лечения M+m
Частота приступов стенокардии в сутки	2,78±1,08	0,89±0,87
Общий объем работы, кгм	1835,3±157,8	2458,2±111,6
Частота сердечных сокращений в минуту	77,2±2,32	60,8±2,54
АД, мм рт. ст.:		
систолическое	131,5±5,28	114,0±3,64
диастолическое	82,5±1,34	71,0±1,80
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	186,2±12,74	196,3±14,08
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	119,5±10,93	126,45±11,40
Ударный объем, мл	66,64±5,04	68,91±5,01
Фракция изгнания, %	35,85±1,89	36,41±2,27
Скорость укорочения циркулярных волокон миокарда, окр/с	0,63±0,032	0,61±0,035

дом (80 мг/сут) привела к прекращению приступов стенокардии.

Данные о равномерном и продолжительном действии надолола (рис. 13, с. 185) совпадают с результатами других авторов [Burke S., Murthy V., 1978; Cohen I. et al., 1980].

Такая фармакокинетика коргарда объясняется тем, что коргард в организме человека слабо связывается с белками плазмы (всего 25—30% его обнаруживается в связанном состоянии), что позволяет ему оставаться в фармакологически активном состоянии в достаточно высокой концентрации в течение длительного времени. Кроме того, коргард не подвергается метаболизму, не разрушается при прохождении «печеночного барьера» и не понижает функции почек [Horowitz Z., 1979]. Благодаря этому период полураспада его составляет 20—24 ч.

Сравнение клинических и кардиогемодинамических параметров изучавшихся неселективных β_1 -, β_2 -адреноблокаторов представлено на рис. 14 (см. с. 189). При сравнении антиангиального эффекта коргарда, анаприлина и вискена достоверных отличий не отмечено, но важно то, что надолол больные принимали 1 раз в сутки, а пиндолол и пропранолол — 3—8 раз. Эти данные по анализу частоты и интенсивности приступов стенокардии подтверждаются анализом динамики толерантности к нагрузке в условиях велоэргометрического теста: прирост мощности нагрузки относительно уровня до лечения при приеме надолола составил +42%, пропранолола +37%, пиндолола +35%.

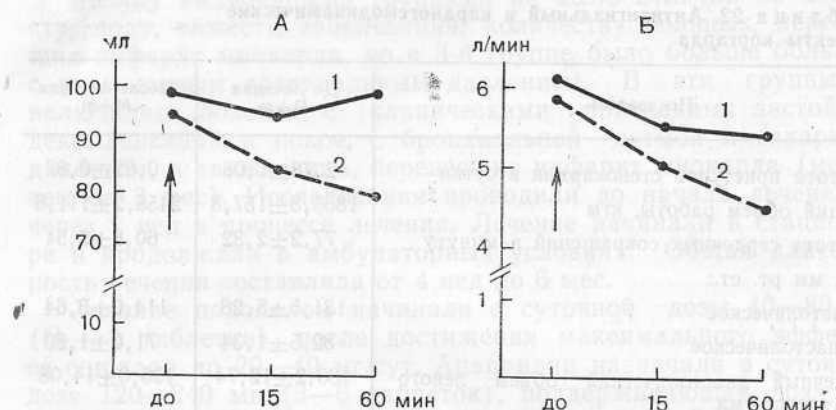


Рис. 15. Изменение ударного и минутного объемов сердца под влиянием 10-минутных процедур обзидан-электрофореза в зависимости от числа процедур и времени после их окончания.
На оси ординат: А — ударный объем; Б — минутный объем; на оси абсцисс — время после окончания первой (1) и пятой (2) процедур.

Анализ гемодинамических показателей свидетельствует о том, что коргард обладает наибольшим отрицательным хронотропным эффектом. Межгрупповые отличия по надололу и пиндололу высокодостоверны, по надололу и пропранололу менее выражены, но также достоверны.

Систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось в наибольшей степени под влиянием вискена и коргарда (отличия недостоверны), наименьшая — при лечении анаприлином (отличия между показателями в 1—2-й группах 2-й—3-й статистически достоверны).

Таким образом, антиангинальный эффект у сравниваемых неселективных β -адреноблокаторов одинаков, но гипотензивный наибольший при применении вискена и коргарда, что позволяет считать последние два препарата наиболее показанными при сочетании ИБС с артериальной гипертензией.

Сходство вискена и коргарда прослеживается при анализе динамики эхокардиографических показателей. Наибольшим отрицательным инотропным эффектом при применении дозы, достаточной для достижения максимального антиангинального эффекта, обладал пропранолол, наименьшим — пиндолол. Надолол вызывал недостоверное снижение фракции выброса, скорости укорочения круговых волокон миокарда и приводил к незначительному увеличению конечного систолического и конечного диастолического объемов полости левого желудочка, что существенно отличало его фармакодинамику от пропранолола.

Эти данные свидетельствуют о том, что, во-первых, антиангинальный эффект надолола в основном обусловлен уменьше-

нием потребности миокарда в кислороде за счет отрицательного хронотропного действия, пропранолола за счет отрицательного хроно- и инотропного действия, а пиндолола в основном за счет периферических эффектов гемодинамической разгрузки миокарда; во-вторых, надолол обладает качествами, сходными с пиндололом, т. е. имеет собственную симпатомиметическую активность, но менее выраженную.

Таким образом, неселективные β -адреноблокаторы надолол (коргард), пиндолол (вискен) и пропранолол (анаприлин) обладают сходным антиангинальным действием у больных стабильной стенокардией напряжения по данным частоты и интенсивности приступов стенокардии, суточной потребности в нитратах и велоэргометрическому тесту.

Гемодинамические эффекты неселективных β -адреноблокаторов не однозначны: коргард оказывает наибольшее отрицательное хронотропное действие, вискен наименьшее; наибольшим гипотензивным эффектом обладает коргард.

По изменению объемов полости левого желудочка после двухнедельного лечения коргард занимает среднее положение между анаприлином, который их увеличивает, и вискеном, который их уменьшает; по изменению показателей инотропной функции препараты качественно не отличаются, но наибольшим кардиодепрессивным действием обладает анаприлин, близок к нему коргард. Вискен практически не изменяет показателей сократимости миокарда.

Концентрация надолола в плазме крови после приема одной дозы (80 мг) нарастает медленнее и сохраняется дольше (до 24 ч), чем при приеме пропранолола (40 мг). Это выгодно отличает надолол от других неселективных β -адреноблокаторов.

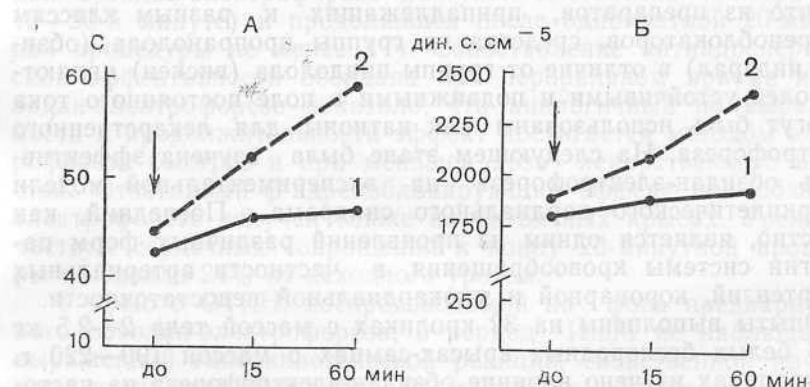


Рис. 16. Изменения удельного и общего периферического сопротивления под влиянием обзидан-электрофореза в зависимости от числа процедур и времени после их окончания.

На оси ординат: А — удельное периферическое сопротивление; Б — общее периферическое сопротивление; на оси абсцисс — время после окончания первой (1) и пятой (2) процедур.

ров возможностью получения достаточного терапевтического эффекта при приеме препарата 1 раз в сутки. Это делает коргард препаратом выбора при лечении больных стабильной стенокардией напряжения в амбулаторных условиях при сохранении ими работоспособности и при применении β -адреноблокаторов с целью профилактики обострений стенокардии, а также для поддержания гипотензивного эффекта.

Новые пути введения в организм блокаторов β -адренергических рецепторов

Блокаторы β -адренергических рецепторов широко применяются в практике лечения больных ИБС. При этом используются, как правило, два пути введения препаратов: пероральный и инъекционный. В последние годы все большее распространение получает электрофоретический метод введения лекарственных препаратов. Это обусловлено, в частности, его высокой терапевтической эффективностью, поскольку ионы лекарственных препаратов обладают большей активностью, чем их молекулярные аналоги. Кроме того, этот метод обеспечивает постепенное нарастание концентрации препарата и создание его депо в тканях организма.

Электрофорез сочетает комбинированное влияние на организм лекарственного вещества и постоянного электрического поля, причем этот эффект не является простой суммацией их действия. В кардиологической практике применяется электрофоретический путь введения отдельных лекарственных средств; нами совместно с И. Н. Даниловой применено введение таким способом блокаторов β -адренергических рецепторов. Были проведены физико-химические исследования, которые показали, что из препаратов, принадлежащих к разным классам β -адреноблокаторов, средства из группы пропранолола (обзидан, индерал) в отличие от группы пиндолола (вискен) являются более устойчивыми и подвижными в поле постоянного тока и могут быть использованы как катионы для лекарственного электрофореза. На следующем этапе была изучена эффективность обзидан-электрофореза на экспериментальной модели гиперкинетического кардиального синдрома. Последний, как известно, является одним из проявлений различных форм патологии системы кровообращения, в частности артериальных гипертензий, коронарной и миокардиальной недостаточности.

Опыты выполнены на 32 кроликах с массой тела 2—2,5 кг и 46 белых беспородных крысах-самцах с массой 190—220 г. На кроликах изучено влияние обзидан-электрофореза на частоту сердечных сокращений и величину зубца R на ЭКГ при гиперкинетическом синдроме, вызванном новодрином, который вводили в вену уха в дозе 0,1 мг/кг. Обзидан-электрофорез проводили от аппарата «Поток-1» трансторакально на депилированные участки кожи при силе тока 0,1 мА/см², времени

воздействия 20 мин. Использовали 0,1% раствор обзидана (2 мг/кг на прокладку). Для сравнения было изучено также влияние обзидана при его пероральном применении в дозе 5 мг/кг. Запись ЭКГ осуществляли во II стандартном отведении на 1-й, 10-й и 20-й минуте после введения новодрина.

На крысах изучали особенности развития острой транзиторной коронарной недостаточности в условиях предварительной гальванизации, электрофоретического и инъекционного введения обзидана; полученные данные сравнивали с показателями в контрольной группе нелеченых животных. При этом определяли следующие показатели функции сердца: частоту сокращений по ЭКГ, систолическое давление в левом желудочке — актуальное и в фазу изометрического сокращения; рассчитывали среднюю скорость нарастания и снижения давления в левом желудочке сердца, а также интегративный показатель функции сердца — ИПФ [Opie L., 1965]. Методики гальванизации и обзидан-электрофореза были аналогичными тем, которые использовали в опытах на кроликах.

Указанными экспериментами была доказана принципиальная возможность получения β -адреноблокирующего эффекта при введении обзидана методом электрофореза. Так, у интактных кроликов после одной процедуры обзидан-электрофореза наблюдалось статистически значимое урежение частоты сердечных сокращений (на 17—25%) по сравнению с исходной величиной.

β -Адреноблокирующий эффект при обзидан-электрофорезе получен на кроликах и с новодриновым гиперкинетическим синдромом. Судя по динамике частоты пульса и величины зубца R на ЭКГ, β -адреноблокирующий эффект при проведении обзидан-электрофореза наступал достаточно быстро (на 10—20-й минуте) и продолжался после однократной 20-минутной процедуры не менее 3 ч. Сопоставление антиадренергической эффективности обзидана при пероральном приеме и обзидан-электрофорезе показало, что аналогичный по выраженности и продолжительности эффект достигается методом электрофореза быстрее и при меньшей дозе лекарственного вещества. Отчетливый β -адреноблокирующий эффект при обзидан-электрофорезе получен также на интактных крысах. Урежение частоты сердечных сокращений к концу 20-минутной процедуры составило 24% от исходного уровня.

У крыс с ОТКН, воспроизводимой на фоне предварительного обзидан-электрофореза, в период ИшМ не наблюдалось выраженной гиперкинетической реакции, свойственной начальному этапу этой патологии. Кроме того, в отличие от контроля не отмечалось понижения максимального давления в полости левого желудочка, скорости сокращения и расслабления миокарда, а также интегративного показателя функции сердца (последний в контроле был достоверно повышен на 20,1% по сравнению с фоновой величиной. Поскольку этот показатель

отражает уровень работы сердца [Chiong H., 1979] и поглощения им кислорода [Bianco J. et al., 1979], приведенные данные свидетельствуют об уменьшении энерготрат миокарда при развитии ОТКН на фоне предварительного обзидан-электрофореза.

Данные эксперимента по изучению влияния только гальванизации на развитие ОТКН свидетельствуют об уменьшении гиперкинетической реакции сердца, однако по сравнению с обзидан-электрофорезом оно было выражено слабее.

Демонстративные данные получены при изучении аритмий, возникающих при ОТКН. Известно, что в условиях ИШМ, например при остром инфаркте, закономерно развиваются различные нарушения ритма, нередко являющиеся причиной летальных исходов.

Результаты исследований показали, что в контрольной серии исследований аритмии возникали у 100% животных как в периоде острой ишемии, так и при последующей реперфузии, причем фибрилляция желудочков и пароксизмальная тахикардия наблюдались при ишемии у 62,5%, а в периоде реперфузии — у 87,5% животных. В то же время на фоне предшествующего введения обзидана методом электрофореза нарушения ритма при ишемии и реперфузии возникали у 56,6 и 82,6% животных соответственно. При этом в условиях ишемии не наблюдалось пароксизмальной тахикардии и фибрилляции желудочков, а в периоде реперфузии эти нарушения ритма встречались у меньшего, чем в контроле, числа животных. Важно отметить, что сама процедура гальванизации также оказывала определенный антиаритмический эффект.

Полученные в эксперименте данные явились основанием для изучения эффективности метода обзидан-электрофореза в клинике. Электрофорез проводили аппаратом «Поток-1». Активный электрод (анод) площадью 150—200 см², смоченный 0,1% раствором обзидана, располагали в межлопаточном пространстве; индифферентный электрод (катод) площадью 150—200 см² — на поясничной области, используя плотность тока 0,1 мА/см². Продолжительность воздействия 10 и 20 мин ежедневно 1 раз в день, курс лечения — до 10 процедур. До и после курса лечения состояние кардиогемодинамики оценивали по данным инструментальных методов.

Центральную и периферическую гемодинамику изучали с помощью двух методов: механокардиографии и тетраполярной реографии [Kubicek W. et al., 1970]. При этом определяли минимальное, среднее, боковое и максимальное артериальное давление, ударный и минутный объемы сердца, сердечный индекс, общее и удельное периферическое сопротивление. Фазовую структуру систолы левого желудочка оценивали с помощью поликардиографии («Мингограф 1600») с синхронной записью ЭКГ во II отведении, фонокардиограммы (точка Боткина) и сфигмограммы (проекция наружной сонной артерии).

Под наблюдением находились 25 больных гипертонической болезнью I—II стадии. У 18 из них отмечался гиперкинетический тип кровообращения, у 7 — эукинетический. На первом этапе длительность процедур была ограничена 10 мин. Анализ результатов этой серии исследований показал, что больные, как правило, легко переносили процедуры обзидан-электрофореза. Изменения кардиогемодинамических показателей, присущие β -адреноблокаторам, обнаруживались спустя 15—60 мин после первой процедуры. С увеличением числа процедур отмечалось нарастание выраженности этих изменений. Так, после 5-й процедуры отмечалась тенденция к урежению частоты сердечных сокращений (на 8,5%), уменьшение ударного (на 25,6%) и минутного объема крови (35,5%), повышение периферического сопротивления (на 35,6%) по сравнению с первым сеансом. Среди изученных гемодинамических показателей более устойчивым к действию обзидан-электрофореза оказалось артериальное давление, особенно диастолическое.

На следующем этапе работы длительность процедуры была доведена до 20 мин. Анализ полученных данных показал, что 20-минутные процедуры обзидан-электрофореза оказывают заметное, свойственное β -адреноблокаторам действие на кардиогемодинамические показатели. После 10 процедур обзидан-электрофореза продолжительностью 20 мин значительно уменьшался или снимался полностью гиперкинетический кардиальный синдром, статистически достоверно снижалась частота сердечных сокращений. При этом важно подчеркнуть тот факт, что, чем выше была исходная величина ритма сердца, тем отчетливее она снижалась под влиянием обзидан-электрофореза.

Ударный и минутный объемы под влиянием обзидан-электрофореза (рис. 15, см. с. 196) уменьшились с $93,1 \pm 5,2$ до $76,9 \pm 3,9$ мл и с $6,5 \pm 0,3$ до $5,2 \pm 0,2$ л; общее и удельное периферическое сопротивление повышалось (рис. 16, см. с. 197); достоверно снижалось АД, особенно при его высоких исходных цифрах: конечное систолическое со $163,3 \pm 3,6$ до $142,0 \pm 1,4$ мм рт. ст., боковое систолическое со $149,9 \pm 3,4$ до $128,5 \pm 2,1$ мм рт. ст., среднее со $114,5 \pm 3,4$ до $101,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. и диастолическое с $95,2 \pm 1,6$ до $79,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. Сердечный индекс под влиянием обзидан-электрофореза понижался с $3,5 \pm 1,8$ л (мин·м²) до $2,7 \pm 1,2$ л (мин·м²). Изменялись показатели венозного кровообращения (рис. 17).

Обзидан-электрофорез в течение 20 мин больные как правило, переносили легко, общее состояние и самочувствие их в процессе лечения обычно улучшались, хотя у некоторых отмечались свойственные β -адреноблокаторам явления (брадикардия, склонность к бронхоспазму и др.), выраженность которых, как и при других методах лечения, должна учитываться при определении дальнейшей лечебной тактики.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показали, что обзидан-электрофорез является эффек-

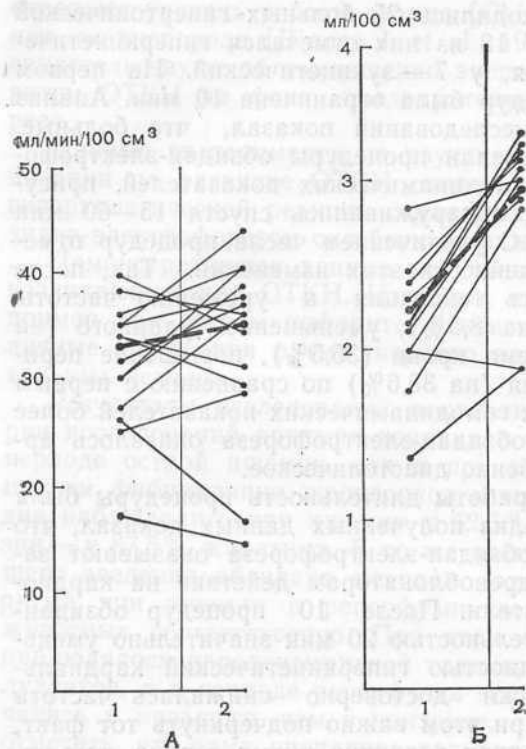


Рис. 17. Изменения некоторых показателей венозного кровообращения под влиянием обизидан-электрофореза. На оси ординат: А — максимальная скорость венозного опорожнения; Б — емкость венозного русла; на оси абсцисс: 1 — до применения обизидан-электрофореза; 2 — после окончания курса лечения.

тивным методом воздействия на кардиогемодинамические показатели, вызывая β -адреноблокирующий эффект.

Устойчивыми и подвижными в поле постоянного тока являются препараты группы пропранолола (обзидан, индерал), которые перемещаются от анода к катоду и могут быть использованы для лекарственного электрофореза. Препарат группы пиндолола (вискен) в поле постоянного тока разрушается.

Обзидан-электрофорез существенно снижает степень гиперкинетической реакции сердца, вызванной внутривенным введением новодрина, а в эксперименте на крысах при острой транзиторной коронарной недостаточности, кроме того, уменьшает частоту нарушений ритма сердца, в том числе пароксизмальной тахикардии и фибрилляции желудочков. При этом антиаритмическое действие обзидан-электрофореза выражено слабее, чем при внутривенном его введении.

У больных с гипертонической болезнью и при сочетании ее со стенокардией напряжения электрофоретическое введение обзидана вызывает такие же изменения кардиогемодинамики, как и при других путях его введения (пероральный, внутривенный): уменьшение частоты сердечных сокращений, ударного и минутного объемов сердца, повышение общего периферического сопротивления, снижение артериального давления.

Обзидан-электрофорез сочетает в себе действие лекарственного вещества и физического фактора, в результате чего собственные обзидану кардиогемодинамические эффекты достигаются при использовании меньшей дозы препарата, чем при пероральном применении.

В целом приведенные материалы позволяют рекомендовать введение β -адреноблокаторов группы пропранолола электрофоретическим путем как один из методов комплексной терапии состояний, сопровождающихся гиперкинетическим кардиальным синдромом, в частности при артериальных гипертензиях, а также на определенных этапах развития коронарной и миокардиальной недостаточности.

Глава VII

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ИНТРАКАРДИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕРЕЗ ИНТРАКАРДИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

Выше мы указывали, что коррекция интракардиальных механизмов регуляции сердца в настоящее время является одним из ведущих и перспективных методов лечения. В частности, регуляция транспорта ионов кальция все шире внедряется в практику фармакотерапии больных ИБС. Эта коррекция осуществляется комплексом препаратов, объединенных общим названием «антагонисты кальция». Термин «кальциевые антагонисты» (АКГ) введен А. Fleckenstein в 1969 г.

Возбуждение миокардиоцитов зависит от функционирования каналов клеточной мембраны, через которые происходит движение ионов. Выделено несколько видов каналов: 1) натриевые, или «быстрые», блокирующиеся тетродоксином и обладающие коротким периодом активации, во время которого происходит быстрый ток Na^+ в клетку; 2) «медленные» каналы, блокирующиеся Mn^{+2} и Ni^{+2} и имеющие более длительный период активации, во время которого наблюдается медленный ток Ca^{2+} и в меньшей степени Na^+ в клетку; 3) каналы, по которым происходит ток Mg^{+2} . Они имеют промежуточное время активации и блокируются под влиянием катехоламинов.

В волокнах сердечной мышцы начало потенциала действия (фаза 0) обусловлено током Na^+ в клетку по «быстрым» каналам во время деполяризации клеточной мембраны. Быстрая реполяризация (фаза 1) происходит после закрытия натриевых каналов. При этом медленный ток Ca^{2+} внутрь клетки вызывает плато потенциала действия (фаза 2). Реполяризация про-

должается после закрытия каналов (фаза 3). В синусовом узле (СУ) и в центральной части атриовентрикулярного узла активация клеток в основном кальцийзависимая, что обуславливает более продолжительную фазу 0. Кроме того, после реполяризации пейсмекерная и проводящая ткань подвергается спонтанной диастолической деполяризации, связанной с входом Ca^{2+} в клетку (фаза 4). Когда внутриклеточная концентрация Ca^{2+} достигает 10^{-6} М, происходит взаимодействие контрактильных белков актина и миозина. Быстрое возрастание концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} инициирует гидролиз АТФ до АДФ с помощью миофибриллярной АТФазы. При этом высвобождается энергия, используемая на скольжение нитей актина вдоль нитей миозина, что и определяет сокращение миоцита.

Одним из наиболее известных антагонистов кальция является верапамил. Среди других антагонистов кальция в нашей стране используются нифедипины (коринфар) и фендилина гидрохлорид (сензит). Эти препараты отличаются местом приложения своего действия. Верапамил задерживает восстановление медленных каналов, в то время как нифедипин нарушает их активацию. Кроме того, нифедипин, связываясь с мускариновыми рецепторами, оказывает специфическое антиаритмическое действие. Верапамил ингибирует сопряжение возбуждения и сокращения, что приводит к снижению силы сокращения миокарда, расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, и снижает пейсмекерную активность.

Вход Ca^{2+} в клетку ведет к активации миофибриллярной АТФазы, которая превращает энергию химических фосфатергических связей в механическую работу. Следовательно, величина поступления Ca^{2+} определяет потребление миокардом кислорода.

КАГ, ограничивая ток Ca^{2+} , снижают кальцийзависимое расщепление АТФ, что в свою очередь уменьшает потребность миокарда в кислороде. Вместе с тем снижается и сила сокращения миокарда. Однако *in vivo* КАГ оказывают многостороннее действие. Снижая артериальное давление, они вызывают рефлекторное увеличение симпатической активности, а расслабляя гладкую мускулатуру, снижают посленагрузку на сердце. Так как для расслабления гладкой мускулатуры сосудов требуется всего 10—30% дозы, необходимой для рассогласования возбуждения и сокращения, то сосудистый эффект превышает и компенсирует сердечный эффект. Практически верапамил и нифедипин даже несколько увеличивают сердечный выброс.

В экспериментах на полосках коронарных артерий КАГ снижали их тонус, препятствовали вазоконстрикторным эффектам гистамина, серотонина, эрготамина, ацетилхолина и сердечных гликозидов. Верапамил и нифедипины *in vitro* подавляют синоатриальную и атриовентрикулярную пейсмекерную активность. У человека нифедипин в дозах, используемых в

клинике, не оказывает электрофизиологически определяемого действия на атриовентрикулярный узел и проведение импульса. Верапамил оказывает хронотропное действие на активность СУ рефлекторным путем через возбуждение барорецепторов и увеличение симпатической активности.

КАГ, так же как β -адреноблокаторы, уменьшают работу сердца, при этом КАГ могут увеличивать коронарный кровоток путем вазодилатации коронарных сосудов. Они предотвращают коронарный спазм, что наблюдалось при проведении коронарографии или мониторинговании больных стенокардией Принцметала.

Н. Dorgie и соавт. (1981) наблюдали 12 больных нестабильной стенокардией с частыми эпизодами подъема сегмента ST в покое (у 9 из них коронарный спазм определялся либо при коронарографии, либо при сцинтиграфии миокарда). Перекрестным методом давали либо плацебо, либо верапамил в дозе 480 мг/сут. В течение двух периодов приема плацебо количество приступов составляло 123 и 130. При приеме верапамила их количество снизилось соответственно до 31 и 23. Аналогичный положительный эффект наблюдали при приеме нифедипина 8 больными с вариантной стенокардией и нормальными или почти нормальными коронарными артериями. Эти же авторы назначали нифедипин 127 больным с коронарным спазмом. При этом средняя частота ангинозных приступов снизилась с 16 до 2 в неделю. У 63% больных приступы прекратились полностью.

Н. Dorgie и соавт. (1980) в «двойном слепом» исследовании оценивали эффективность нифедипина в дозе 60 мг/сут у 16 больных: средняя частота приступов снизилась с 22 до 12 в неделю, а потребность в нитроглицерине с 18 до 11 таблеток в неделю. Прием нифедипина уменьшал регистрируемую при нагрузке область миокардиальной ишемии на 35%, что определялось по картированию сегмента ST в 16 прекардиальных отведениях; при мониторинге наблюдения общее количество эпизодов депрессии сегмента ST снизилось на 51%. При исследовании эффективности 10 мг нифедипина и 160 мг верапамила выявлено одинаковое увеличение продолжительности физической нагрузки. Можно предположить, что эффективность нифедипина и верапамила одинакова, когда они применяются в эквивалентных дозах.

Механизм антиангинального действия КАГ, по-видимому, комплексный. Влияние КАГ на величину произведения частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления в исследованиях с физической нагрузкой показало, что действие КАГ на этот показатель отличается от действия β -адреноблокаторов. Внутрикоронарное введение малых доз нифедипина (0,1 мг) также влияет на продолжительность физической нагрузки, как и его внутривенное введение в дозе 1 мг. Отмечено увеличение коронарного кровотока к области миокардиальной

ишемии, индуцированной стимуляцией сердца. Считают, что КАГ при стенокардии с ангиоспазмом являются специфическими препаратами, в то время как при стенокардии напряжения они менее эффективны, чем β -адреноблокаторы. В исследованиях О. Padosi (1983) показано, что комбинированное применение β -адреноблокаторов и КАГ повышает эффективность лечения больных стабильной стенокардией. Однако до сих пор точный механизм действия КАГ у больных стабильной стенокардией недостаточно изучен.

Ишемия ведет к повышению концентрации внутриклеточного Ca^{+2} за счет повреждения ферментных систем, выкачивающих Ca^{+2} из клетки. Внутриклеточное накопление Ca^{+2} усиливает гидролиз АТФ и тем самым нарушает энергетическую функцию митохондрий. Поэтому в подобных ситуациях применение КАГ является логичным. Это подтверждается некоторыми экспериментальными исследованиями по защите ишемизированного миокарда с использованием КАГ [Литвицкий П. Ф., 1982; Gerstenblith G. et al., 1982]. Однако убедительных клинических данных об эффективности этих препаратов в предупреждении или ограничении миокардиальной ишемии пока не получено.

Верапамил, вводимый внутривенно в дозе 0,15 мг/кг, эффективен при реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях, обусловленных наличием дополнительных путей проведения. При мерцании предсердий внутривенное введение верапамила несколько реже приводит к восстановлению синусового ритма. Однако при этом наблюдаются урежение числа сердечных сокращений и более регулярное сокращение желудочков. Верапамил эффективен также при трепетании предсердий.

Внутривенное введение КАГ может быть опасно для больных с поражением синусового узла или при применении β -адреноблокаторов.

По данным J. Metha, C. Conti (1982), Н. Dorgie и соавт. (1981), гипотония редко наблюдается при введении КАГ, она обычно бывает умеренной и быстропроходящей.

Некоторые желудочковые экстрасистолы достаточно хорошо устраняются внутривенным введением верапамила. В электрофизиологических исследованиях верапамил оказался неспособным купировать хронические возвратные желудочковые тахикардии, однако КАГ эффективны при желудочковых аритмиях, связанных с коронарным спазмом [Andre-Fouet, 1983].

Установлено, что верапамил вызывает зависимое от дозы снижение артериального давления. В дозе 240 мг/сут он снижал артериальное давление на 18 мм рт. ст., а в дозе 360 мг/сут — на 22 мм рт. ст. [Dorgie H. et al., 1981].

При гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), не поддающейся лечению β -адреноблокаторами, в ряде случаев КАГ оказывались эффективными. После длительного лечения верапамил в дозе 480 мг/сут 22 больных ГКМП при повторном

эхокардиографическом обследовании обнаружено уменьшение массы миокарда левого желудочка [Metha J. et al., 1981]. Однако подобных наблюдений еще недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод об эффективности КАГ при лечении больных ГКМП.

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ СТЕНОКАРДИИ

Антагонисты кальция различаются между собой по химической структуре и клинической эффективности. Существует по крайней мере 3 разновидности медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках, проводящей системе миокарда, клетках рабочего миокарда и стенки сосудов. В зависимости от выраженности блокады той или иной группы каналов преобладает антиаритмическое, антиангинальное или вазодилатирующее действие препарата. А. Fleckenstein (1977) предложил различать следующие группы антагонистов кальция: 1) прениламин, к которым относятся коронтин (ВНР), фаликор (ГДР), сегонтин (ФРГ); 2) фендилина гидрохлорид сензит (ВНР); 3) верапамил — изоптин (СФРЮ); 4) метоксиверапамил; 5) нифедипины — коринфар (ГДР); 6) дилтиазем (ФРГ); 7) пексид (Франция).

Показанием для назначения антагонистов кальция являются стенокардия напряжения, покоя, стенокардия Принцметала, асимметрическая гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией и без обструкции, гиперкинетический синдром, нарушения ритма и др. (табл. 23).

Противопоказания к назначению антагонистов кальция не идентичны для различных групп препаратов (схема 10).

Так, для сензита ими являются заболевания печени и почек с нарушением выделительной функции, сахарный диабет, нейропатии, беременность, значительный дефицит массы тела; для верапамила — кардиогенный шок, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотония. Последнее является противопоказанием и для назначения нифедипина.

Мы проводили лечение КАГ у 74 больных ИБС, из них с постинфарктным кардиосклерозом было 33 больных и без рубцовых изменений на ЭКГ — 41 больной. Большинство были мужчины в возрасте 38—78 лет. У 12 больных была стенокардия больших напряжений, у 40 — обычных, у 4 — малых напряжений и у 11 — малых напряжений и покоя. Клинически выраженных признаков сердечной недостаточности не выявлено ни у одного больного.

Лечение антагонистами кальция проводилось открытым способом без назначения плацебо. Применяли следующие дозы препаратов: сензит 3,79 мг/кг, коринфар 0,86 мг/кг, верапамил 4 мг/кг. В период лечения больным разрешалось пользоваться только нитроглицерином для купирования приступа стенокардии.

Таблица 23. Показания к назначению антагонистов кальция

Патология	Характеристика
Стенокардия	Стенокардия напряжения Стенокардия покоя Стенокардия Принцметала Анггоспастический вариант
Гипертрофическая кардиопа- тия	С обструкцией Без обструкции
Гиперкинетический синдром	С гипертонией и повышенным перифериче- ским сопротивлением
Синдром WPW	С пароксизмами тахикардии
Нарушения ритма	Суправентрикулярная тахикардия Суправентрикулярная экстрасистолия Желудочковая экстрасистолия
Умеренная артериальная ги- пертония	Преимущественно систолическая

Схема 10. Противопоказания к назначению антагонистов кальция



Клиническую эффективность препарата оценивали по динамике следующих показателей: частота приступов стенокардии в неделю, потребность в нитроглицерине в неделю; факторы, провоцирующие боли; анализ ЭКГ в покое и в условиях велоэргометрического теста.

Внутрисердечную гемодинамику оценивали с помощью эхокардиографии. При расшифровке эхокардиограмм определяли конечный систолический и конечный диастолический размер, соответствующие объемы левого желудочка по регрессивной формуле [Teicholz L., 1976], ударный объем, фракцию выброса, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка.

При сравнении клинической эффективности антагонистов кальция наибольший антиангинальный эффект отмечался при лечении сензитом у 76,9% больных. Клиническая эффективность верапамила составила 73%, а коринфара — 62%. Устойчивый антиангинальный эффект наблюдался на 7—12-й день лечения.

По данным велоэргометрического теста наибольший прирост толерантности к нагрузке был отмечен на фоне приема сензита и изоптина.

Важно отметить возможность развития «вторичного отрицательного эффекта» при лечении коринфаром. Так, на 7—14-й день лечения коринфаром, после достижения хорошего терапевтического эффекта, у 8 из 17 больных со стенокардией малых напряжений и покоя и у 1 больной с так называемой дебют-стенокардией (нестабильной стенокардией) наблюдалось ухудшение в течении заболевания: вновь участились приступы стенокардии, возросла суточная потребность в нитроглицерине. У 2 больных появилась отрицательная динамика на ЭКГ. Можно предположить, что это явление связано с эффектом обкрадывания, так как коринфар обладает коронародилатирующим действием, превосходящим действие папаверина почти в 16 раз.

Анализ динамики функции сердца по данным эхокардиографии (рис. 18) показал однонаправленность изменений сократимости миокарда и объемов сердца. Все антагонисты кальция приводили к увеличению систолического и диастолического объемов сердца, снижению фракции выброса и скорости укорочения круговых волокон миокарда. Важно отметить, что ни один из антагонистов кальция не вызывал значительной депрессии насосной и/или инотропной функции сердца, несмотря на то что все больные к началу лечения имели признаки начальной стадии сердечной недостаточности.

Таким образом, согласно нашим данным, антагонисты кальция по способности влиять на инотропную функцию миокарда напоминают действие β -адреноблокаторов, но степень этого влияния и механизмы воздействия на миокард различны.

В отличие от β -адреноблокаторов антагонисты кальция при длительном применении практически не влияют на частоту сер-

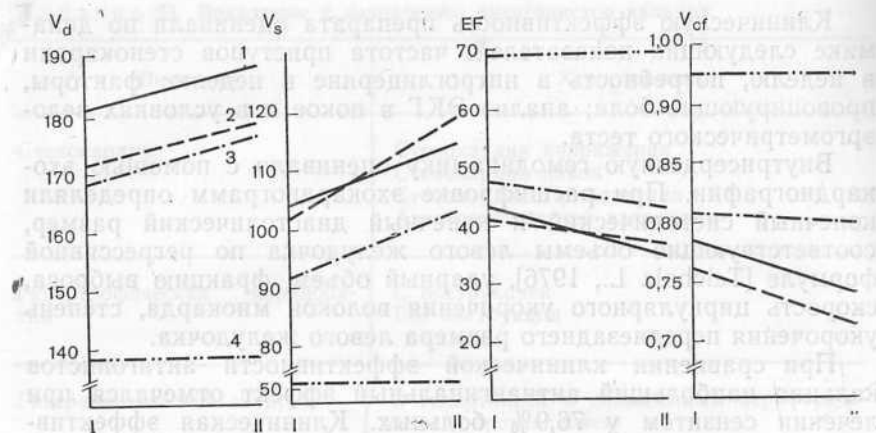


Рис. 18. Динамика показателей функции левого желудочка по данным динамического эхокардиографического обследования больных ИБС со стабильной стенокардией под влиянием лечения различными антагонистами кальция. На оси ординат — эхокардиографические показатели; на оси абсцисс: I — до лечения; II — через 2 нед лечения верапамилом (1), сензитом (2), коринфаром (3); нормальные показатели (4). Остальные обозначения те же, что на рис. 11.

дечных сокращений и артериальное давление за исключением коринфара, для которого был характерен гипотензивный эффект, особенно у больных пожилого возраста (артериальное давление снижалось на 15—20 мм рт. ст., преимущественно систолическое). Верапамил у 4 из 21 больного вызывал замедление атриовентрикулярной проводимости.

Согласно нашим наблюдениям, антагонисты кальция обладают важной способностью — уменьшать интенсивность усиленной работы околоншемических зон и тем самым улучшать гемодинамическую работу сердца в целом во время приступа стенокардии или в период острого инфаркта миокарда. Так, у одного больного, страдавшего стенокардией малых напряжений и покоя, с помощью эхокардиографии были выявлены участки гипокинезии в области ишемии и зоны компенсаторного пресокращения — гиперкинезии. Применение сензита в течение недели способствовало улучшению состояния, что характеризовалось уменьшением числа и интенсивности приступов стенокардии. На эхокардиограмме (рис. 19) при приступе стенокардии выявлялось уменьшение гиперкинезии в зоне задней стенки левого желудочка.

В последнее время предпринимаются попытки использования антагонистов кальция у больных асимметрической гипертрофической кардиомиопатией.

Улучшение кардиогемодинамики у этих больных (рис. 20) при применении антагонистов кальция можно объяснить депрессивным их действием на инотропную функцию миокарда,

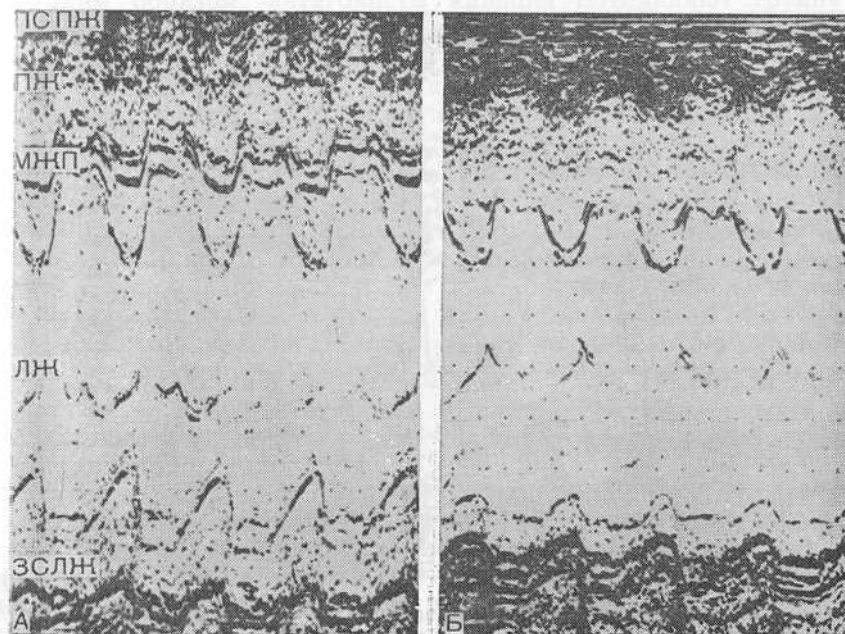


Рис. 19. Динамика эхокардиограмм левого желудочка больного С. Диагноз: ИБС. Стенокардия малых напряжений и покоя (III функциональный класс). Постинфарктный крупноочаговый кардиосклероз.

А — эхокардиограмма в момент приступа стенокардии до начала лечения сензитом; Б — эхокардиограмма в момент ангинозного приступа на 10-й день лечения препаратом в дозе 300 мг/сут; ПСПЖ — передняя стенка правого желудочка; ПЖ — полость правого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — полость левого желудочка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

возможностью получения более полного расслабления миокарда в период диастолы при исходной тенденции к гиперконтрактивности, а также уменьшением общего периферического сопротивления толщины межжелудочковой перегородки и градиента давления.

Терапевтическая эффективность препаратов, как известно, складывается из их непосредственного клинического эффекта и переносимости (схема 11).

Неврологическая симптоматика как побочное проявление действия препарата была характерна для сензита у 12,2% больных. Побочное действие коринфара было однотипным и довольно редким: головокружение, шум в ушах, легкая головная боль, «приливы к голове» (у 12—16% больных), проходившие самостоятельно при продолжении лечения либо уменьшавшиеся после снижения дозы. Однако и клиническая эффективность препарата при этом была ниже.

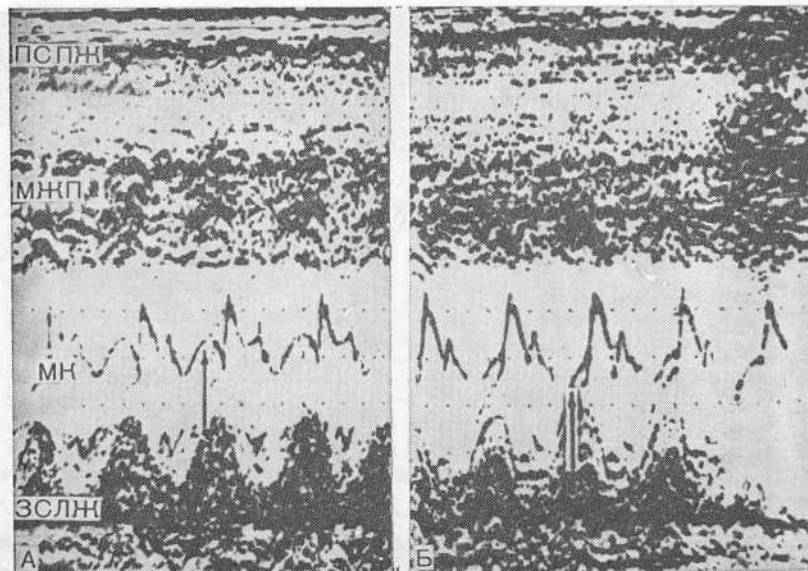
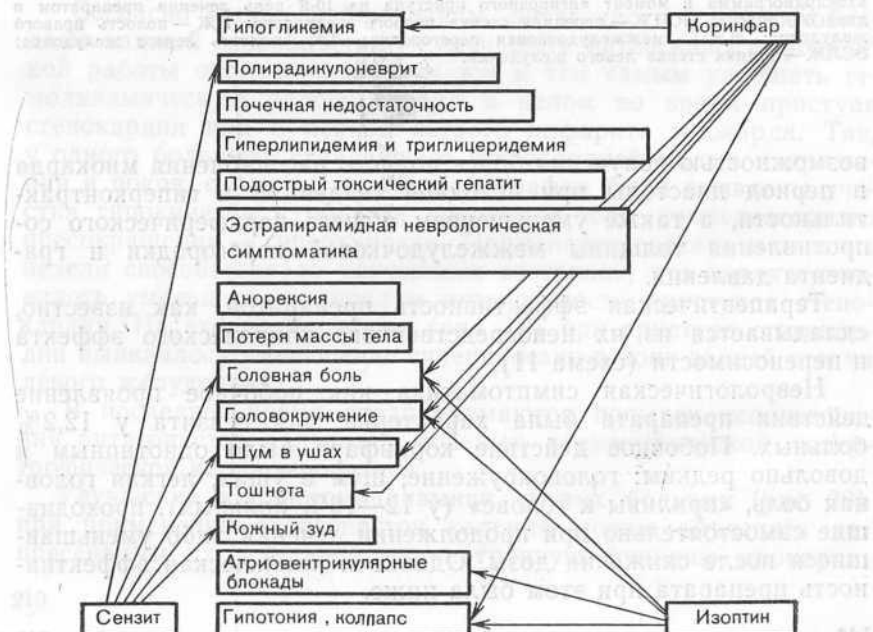


Рис. 20. Динамика эхокардиограмм левого желудочка больного Р. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжений (II функциональный класс). Стеноз правой коронарной артерии. Асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

А — до лечения; Б — через 12 нед лечения изоптином. Стрелкой указано уменьшение систолического движения митрального клапана в сторону межжелудочковой перегородки; МК — митральный клапан, остальные обозначения те же, что на рис. 19.

Схема 11. Побочные эффекты некоторых антагонистов кальция



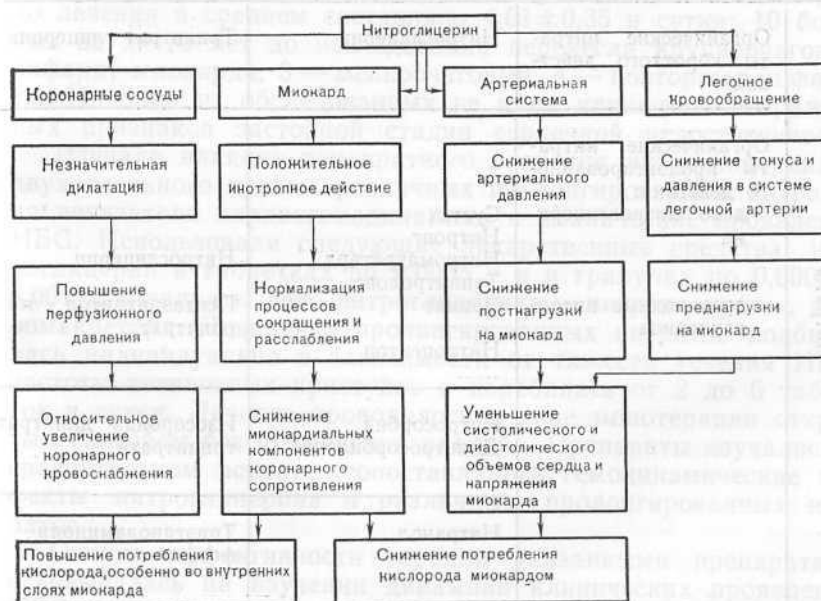
Таким образом, антагонисты кальция объединяют группу препаратов, имеющих различную терапевтическую эффективность и различный спектр побочных реакций. Объединяет их общий механизм воздействия на миокард через интракардиальные механизмы регуляции кальциевого обмена.

Антиангинальная их эффективность составляет 80—55%, а по влиянию на функцию сердца антагонисты кальция не однозначны: верапамил приводит к увеличению объемов левого желудочка, уменьшению фракции изгнания и скорости укорочения круговых волокон миокарда в течение первых 2 недель лечения в средних терапевтических дозах. Степень снижения сократительной функции миокарда при лечении сензитом выражена меньше, чем при лечении верапамилем, а нифедипины могут усилить инотропную функцию миокарда.

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НИТРАТОВ

Среди методов фармакологической коррекции интракардиальных механизмов регуляции деятельности сердца уменьшению пред- и постнагрузки отводится не последняя роль. К этой группе препаратов относятся органические нитраты, в том числе и нитроглицерин, широко применяющийся в медицинской практике. Механизм действия органических нитратов на при-

Схема 12. Некоторые механизмы действия нитроглицерина на миокард, коронарные и периферические сосуды (по М. Wiubury, 1980)



мере нитроглицерина представлен на схеме 12, из которой видна широта и многоплановость влияния нитроглицерина на миокард и коронарные сосуды, артериальную и венозную стенку.

Нитроглицерин так долго, успешно и широко применяющийся в клинической практике, в последние годы стал использоваться при сердечной недостаточности. Кроме того, появились новые представители органических нитратов — их пролонгированные формы.

В табл. 24 представлена классификация современных нитропрепаратов. Имеются две большие группы: препараты, являющиеся депо нитроглицерина, и производные нитроглицерина (нитросорбид, эринит). Терапевтическая эффективность и кардиогемодинамические эффекты нитроглицерина довольно хорошо изучены [Шевченко О. П., Гасилин В. С., 1978; Комаров Ф. И.

Таблица 24. Нитросоединения и их основные действующие вещества

	Нитросоединение	Лекарственный препарат	Действующее вещество
Нитриты	Органические нитриты короткого действия	Амилнитрит	Изоамиловый эфир азотистой кислоты
	Неорганические нитриты короткого действия	Натрия нитрит	Нитрит натрия
Нитраты	Органические нитраты короткого действия	Нитроглицерин	Тринитрат глицерина
	Органические нитраты пролонгированного действия: депо нитроглицерина	Сустанг Нитронг Нитромакретард Тринитролонг Эринит	Нитроглицерин
	Производные нитроглицерина	Нитропентон	Пентаэритритол тетранитрат
		Нитросорбид Динитросорбиолонг	Изосорбида динитрат тринитрата
		Нитранол	Триэтаноламинодифосфат

и др., 1980; Ольбинская Л. И. и др., 1981; Gensini G., 1975; Willis W. et al., 1976; Franciosa J., 1978]. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия в настоящее время интенсивно изучаются во многих лабораториях мира. Большая часть экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению нитратов, выполнена с короткодействующим нитроглицерином или с использованием методики однократного введения нитрата пролонгированного действия [Гасилин В. С. и др., 1977; Рабкин И. Х. и др., 1976].

Мы проводили клинико-инструментальное исследование с изучением функционального состояния миокарда больных ИБС в процессе длительного применения различных нитратов пролонгированного действия. Характеристика нитратов, их разовые и суточные дозировки, кратность приемов в сутки представлены в табл. 25.

Применялись современные инструментальные методы исследования больных: эхокардиография, позволяющая контролировать состояние внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда; велоэргометрический тест, дающий возможность оценить величину коронарного резерва, а также острые фармакологические пробы с сопоставлением кардиогемодинамических эффектов короткодействующих и пролонгированных нитратов.

Динамические исследования проведены у 58 больных в возрасте 35—66 лет, страдавших ИБС со стенокардией стабильного течения. Для исследования отбирались больные с ежедневными приступами стенокардии напряжения, число которых до лечения в среднем составляло $4,01 \pm 0,35$ в сутки; 10 больных за 1—10 лет до исследования перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда, 3 — мелкоочаговый, 4 — повторные инфаркты. Ни один из обследованных не имел клинически выраженных признаков застойной стадии сердечной недостаточности.

Изучали влияние однократного введения нитроглицерина и двухнедельного приема различных пролонгированных нитратов на показатели кардиогемодинамики и клинические проявления ИБС. Использовали следующие лекарственные средства: нитроглицерин в таблетках по 0,0005 г и в гранулах по 0,0005 и 0,001 г, препараты депо нитроглицерина — нитронг, сустак, нитромакретард. Дозировка пролонгированных нитратов подбиралась индивидуально в зависимости от тяжести течения ИБС, частоты ангинозных приступов и колебалась от 2 до 6 таблеток в сутки. Лечение проводилось в виде монотерапии открытым способом без применения плацебо. Препараты изучались в сравнительном аспекте: сопоставлялись гемодинамические эффекты нитроглицерина и различных пролонгированных нитратов.

Оценка эффективности терапии указанными препаратами основывалась на изучении динамики клинических проявлений ИБС (частота и интенсивность ангинозных приступов, порог

Таблица 25. Нитраты, наиболее часто применяемые в СССР, их разовая доза и кратность приемов

Препарат	Страна-изготовитель	Средняя разовая доза, мг	Кратность приема в сутки
Эринит	СССР	10—20	4—8
Нитросорбид	СССР	5—10	4—8
Нитропентон	ВНР	10—20	4—8
Нитранол	СССР	2—4	3—6
Сустак	СФРЮ	2,6—6,4	2—6
Нитронг	США	2,6—6,4	2—6
Нитромакретард	ФРГ	2,5—5	3—8
Тринитролонг	СССР	1—2	2—4

физических усилий, при которых они появлялись), динамики эхокардиографических показателей (конечного диастолического и конечного систолического объемов левого желудочка, ударного объема, фракции изгнания, скорости сокращения циркулярных волокон миокарда), динамики артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ в покое и в условиях велоэргометрических нагрузок пороговой или субмаксимальной мощности. При анализе динамики сердечных сокращений в условиях физической нагрузки мы использовали коэффициент прироста частоты пульса с учетом меняющейся в процессе лечения мощности велоэргометрической нагрузки. Динамику клинических проявлений ИБС оценивали по дневнику самонаблюдений больного. Эхокардиографические показатели изучались на аппарате «Эколайт-20А», велоэргометрический тест на велоэргометре фирмы «Сименс», артериальное давление измеряли в покое и динамически во время физической нагрузки с помощью автоматического прибора «Диасист».

Обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с оценкой достоверности с помощью *t*-теста Стьюдента. Результаты лечения препаратами обрабатывали методом сопряженных пар.

Все препараты вызывали в целом сходные изменения эхокардиографических показателей: преимущественное уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка по сравнению с конечным систолическим, снижение ударного объема, умеренное увеличение скорости сокращения циркулярных волокон миокарда, в то время как динамика фракции изгнания не имела закономерного характера.

Статистический анализ достоверности межгрупповых отличий по степени изменения эхокардиографических параметров показал, что эти отличия недостоверны по всем показателям, за исключением отличия между сустаксом и нитромакретардом по конечному диастолическому и систолическому объему, т. е. пролонгированные нитраты по характеру влияния на внутрисер-

дечную гемодинамику, сократительную функцию миокарда и объемы левого желудочка сердца практически не отличались друг от друга, хотя индивидуальный анализ показал, что нитромакретард в применявшихся дозировках вызывал меньшие изменения центральной гемодинамики и объемов сердца относительно других нитратов. Наибольшие изменения эхокардиографических показателей наблюдались при применении сустанка-форте и нитронга.

Отсутствие достоверных различий между изучавшимися пролонгированными нитратами по характеру влияния на гемодинамические параметры позволило в дальнейшем не дифференцировать их. В целом пролонгированные нитраты приводили к достоверному уменьшению конечного систолического, конечного диастолического объемов левого желудочка и ударного объема, увеличению скорости сокращения циркулярных волокон миокарда, в то время как фракция изгнания оставалась практически неизменной. Подобная динамика эхокардиографических показателей под влиянием терапии пролонгированными нитратами обусловлена, вероятно, периферической вазодилатацией и сокращением венозного возврата крови к сердцу, вследствие чего наблюдалось преимущественное уменьшение V_d и $V_{уд}$ конечного диастолического и ударного объемов. Этот вывод согласуется с данными литературы о периферических эффектах нитратов [Bussman V., 1979].

Что касается влияния пролонгированных нитратов на сократительную функцию миокарда, то наши данные свидетельствуют о том, что это влияние в большей степени является результатом вторичной неспецифической реакции миокарда на снижение гемодинамической нагрузки на левый желудочек или уменьшение так называемой преднагрузки. Однако эти данные не позволяют исключить и непосредственного влияния препаратов на миокард.

Учитывая имеющиеся в литературе противоречивые данные о сходстве [Willis W. et al., 1976] и различиях [Гасилин В. С. и др., 1977] в механизме действия нитроглицерина и нитратов пролонгированного действия, мы провели сравнительную оценку их гемодинамических эффектов. На рис. 21 приведены результаты исследования влияния нитроглицерина на эхокардиографические показатели.

Как следует из рисунка, действие препарата на объемы левого желудочка, ударный выброс и показатели сократимости миокарда удавалось обнаружить на 2-й минуте после его приема, максимальный эффект наблюдался на 3—4-й минуте. Через 10 мин все эхокардиографические показатели возвращались к исходному уровню. Характер изменений показателей ЭКГ свидетельствовал о качественном сходстве кардиогемодинамических эффектов короткодействующего нитроглицерина и нитратов пролонгированного действия.

Действие пролонгированных нитратов на синдром стенокар-

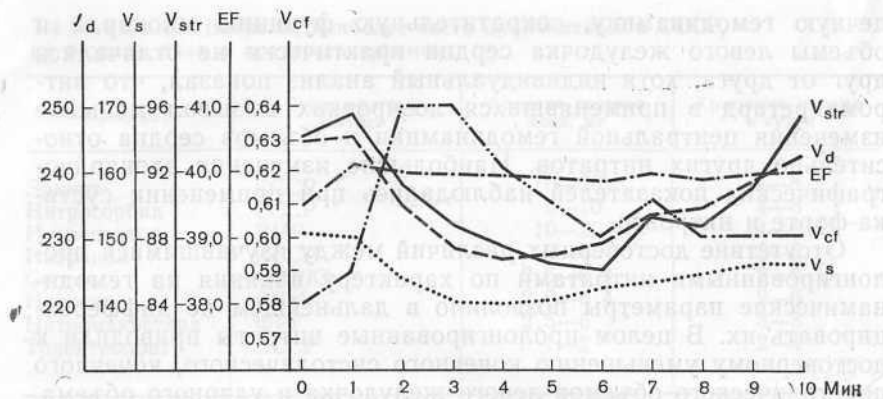


Рис 21. Динамика эхокардиографических показателей функции сердца под влиянием однократного приема нитроглицерина. Обозначения те же, что на рис. 11.

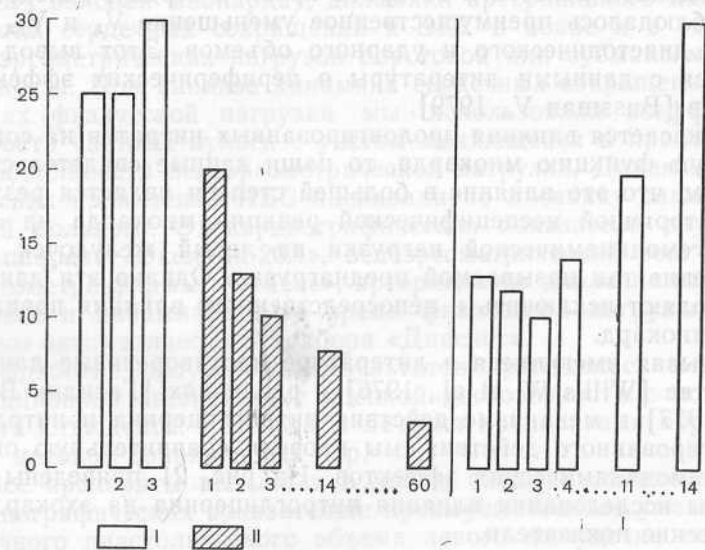


Рис. 22. Динамика частоты приступов стенокардии под влиянием лечения корватом в условиях двойного слепого опыта у больного М. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения и покоя (III функциональный класс). На оси ординат — число приступов стенокардии в сутки, на оси абсцисс — дни лечения; I — плацебо; II — корватон.

дни, некоторые гемодинамические показатели, велоэргометрический тест и эхокардиографические показатели представлены в табл. 26.

Т а б л и ц а 26. Влияние пролонгированных нитратов на синдром стенокардии, велоэргометрический тест и некоторые гемодинамические показатели больных ИБС ($M \pm m$)

Показатель	Пролонгированные нитраты		
	до лечения	после лечения	Δ
Число приступов стенокардии в сутки	$4,01 \pm 0,35$	$1,72 \pm 0,25$	$2,30 \pm 0,24$
Число таблеток нитроглицерина в сутки	$6,39 \pm 0,29$	$0,85 \pm 0,15$	$1,54 \pm 0,19$
Общий объем выполненной работы, кгм	$1113,37 \pm 121,63$	$1348 \pm 144,88$	$235,03 \pm 82,84$
Частота пульса в покое	$70,60 \pm 1,72$	$73,77 \pm 1,68$	$3,16 \pm 0,81$
Коэффициент прироста пульса при физической нагрузке	$0,22 \pm 0,073$	$0,13 \pm 0,022$	$0,085 \pm 0,068$
Систолическое артериальное давление	$132,09 \pm 2,40$	$125,23 \pm 2,30$	$6,86 \pm 1,70$
Диастолическое артериальное давление	$79,07 \pm 1,65$	$76,74 \pm 1,48$	$2,33 \pm 1,39$
Конечный диастолический объем левого желудочка	$231,52 \pm 11,19$	$215,52 \pm 10,13$	$16,00 \pm 2,66$
Конечный систолический объем левого желудочка	$135,83 \pm 7,95$	$127,12 \pm 6,87$	$8,71 \pm 2,34$
Ударный объем	$95,69 \pm 4,29$	$88,43 \pm 4,10$	$7,26 \pm 1,54$
Фракция изгнания	$42,35 \pm 1,14$	$42,33 \pm 1,18$	$0,021 \pm 0,66$
Скорость сокращения циркулярных волокон миокарда	$0,61 \pm 0,022$	$0,65 \pm 0,019$	$0,66 \pm 0,011$

Данные, характеризующие исходное состояние больных и функциональное состояние миокарда, свидетельствуют о снижении компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы у больных стенокардией напряжения, не имеющих клинических проявлений мышечной недостаточности сердца, что мы расценивали как признаки предзастойной стадии левожелудочковой сердечной недостаточности. Это выражалось увеличением объемов левого желудочка, снижением ударного объема и показателей сократительной функции миокарда по сравнению с их нормальными значениями, представленными выше.

Лечение пролонгированными нитратами приводило к уменьшению частоты приступов стенокардии напряжения в среднем на 57,4% и число принимаемых таблеток нитроглицерина на 64,4%. Повышался порог переносимости повседневных физических и эмоциональных нагрузок. Приступы стенокардии становились менее интенсивными и короткими. Эти результаты объективизировались данными велоэргометрических тестов: общий объем выполненной работы в среднем возрастал с $1113,37 \pm 121,63$ до $1348,40 \pm 144,88$ кгм.

У 72% больных получены хорошие (практически полное прекращение грудной жабы) и удовлетворительное (урегулирование ангинозных приступов на 50% и более) результаты терапии.

Причем наиболее эффективными были препараты у больных с относительно небольшим числом приступов стенокардии ($2,82 \pm 0,72$ в сутки), протекающей на фоне эукинетического типа кровообращения (с нормальными цифрами артериального давления: систолическое $126,36 \pm 4,27$, диастолическое $79,09 \pm 3,61$ мм рт. ст., со средней частотой пульса в покое $69,70 \pm 3,22$ уд/мин).

Монотерапия пролонгированными нитратами была недостаточно эффективной у больных ИБС с гипердинамическим типом кровообращения, а также у больных стенокардией малых напряжений и с частыми приступами грудной жабы в сутки (до 8—10). В нашем исследовании такие больные составили 28%. После лечения число приступов стенокардии в сутки сократилось у них на 32,9% ($3,10 \pm 0,48$).

Сопоставление результатов клинической эффективности различных пролонгированных нитратов с их гемодинамическими эффектами по данным эхокардиографии выявило их полную корреляцию. Дифференцированный анализ показал, что клиническая эффективность нитромакретарда в применявшихся дозировках уступала таковой сустака и нитронга. Для достижения сходного клинического эффекта требовалось увеличить дозу и кратность приема нитромакретарда до 8—10 таблеток в сутки.

Улучшение клинического состояния не у всех больных сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке; по данным велоэргометрических тестов 50% больных после лечения выполняли больший объем работы, т. е. пороговая мощность нагрузок возрастала (1-я группа); у остальных, несмотря на субъективное улучшение, толерантность к физической нагрузке практически не менялась (2-я группа).

Ряд показателей у больных 1-й группы статистически достоверно отличался от таковых, входивших во 2-ю группу. Так, в 1-й группе исходный уровень толерантности к физической нагрузке был значительно ниже, чем во 2-й (общий объем работы составлял $844,64 \pm 128,71$ и $1348,50 \pm 182,30$ кгм соответственно), коэффициент прироста пульса был более высоким ($0,34 \pm 0,10$ и $0,10 \pm 0,019$ соответственно), объемы левого желудочка составляли соответственно: конечный диастолический $264,69 \pm 21,11$ и $201,81 \pm 16,27$ мл, конечный систолический $156,31 \pm 14,95$ и $116,94 \pm 10,83$ мл.

Изменения параметров центральной гемодинамики у больных 1-й группы выражались в значительном расширении объемов левого желудочка, неадекватном мощности физической нагрузки прироста частоты пульса, наряду с низкой толерантностью к физической нагрузке. Это свидетельствует не только о низком коронарном резерве, но также о сниженном миокардиальном резерве сердца с развитием начальной стадии сердечной недостаточности.

После курса лечения пролонгированными нитратами в 1-й

группе отмечалось достоверное уменьшение конечного диастолического объема до $240,08 \pm 19,50$ мл, т. е. на 24,61 мл и конечного систолического до $147,46 \pm 15,55$ мл или на 8,45 мл. Коэффициент прироста пульса снизился до $0,1 \pm 0,04$. При этом общий объем работы возрос до 1358 ± 224 кгм (на 61%). У больных 2-й группы после курса лечения конечный диастолический объем уменьшился до 190 ± 16 мл, а конечный систолический до 108 ± 10 мл. Коэффициент прироста пульса достоверно возрос до $0,1 \pm 0,03$. При этом общий объем работы составил 1340 ± 195 кгм.

Таким образом, при наличии у больных ИБС гемодинамических нарушений по типу начальной стадии сердечной недостаточности применение препаратов нитроглицерина приводило к более значительному гемодинамическому эффекту, чем у больных без признаков начальной стадии недостаточности сердца. Можно думать, что увеличение толерантности к физической нагрузке у этой категории больных в основном является следствием повышения функциональной способности миокарда и уменьшения проявлений начальной стадии сердечной недостаточности. Не исключено также увеличение и коронарного резерва.

НОВЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ

Среди всех путей введения органических нитратов — внутреннего, через кожу в виде линиментов, через слизистую полости рта в виде масляных гранул и других — заслуживает особого внимания применение органических нитратов путем наклеивания пленок на десну. Эта оригинальная лекарственная форма нитроглицерина в полимерной пленке впервые была создана в Советском Союзе во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР совместно со Всесоюзным научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники Министерства здравоохранения СССР под названием тринитролонг.

Тринитролонг представляет собой депо нитроглицерина. В качестве носителя используются биоразстворимые сополимеры акриламида, винилпирролидона и акрилатов. Кроме того, вносятся добавки, увеличивающие время действия нитроглицерина — гидрофобные диспергированные вещества. Полимерная пленка тринитролонг содержит 1—2 мг нитроглицерина. Применяется такая пленка в виде аппликаций на слизистую оболочку десны над коренными зубами. Пластинки тринитролонга приклеиваются к поверхности десны и постепенно растворяются, выделяя нитроглицерин. Поскольку тринитролонг является препаратом нитроглицерина и, следовательно, способен оказывать расслабляющее действие на гладкую мускулатуру венечных и периферических сосудов, уменьшать сопротивление артериального русла и венозный приток к сердцу, потребность

миокарда в кислороде и сопротивление коронарных артерий, мы изучали влияние тринитролонга на синдром стенокардии, гемодинамику и сократительную функцию сердца по сравнению с обычной лекарственной формой нитроглицерина в таблетках и с пролонгированной формой нитроглицерина — сустак-форте.

Под наблюдением находился 21 больной ИБС (средний возраст 50 лет). Приступы стенокардии напряжений были у 11 больных, напряжения и покоя — у 5 и нестабильная стенокардия — у 4. Все больные, включенные в исследование, хорошо переносили нитроглицерин в таблетках. У 9 больных имелись признаки начальной стадии сердечной недостаточности и у 3 сердечная недостаточность с застоем в малом круге кровообращения. У 8 больных в анамнезе был крупноочаговый инфаркт миокарда, подтвержденный электрокардиографически, у 3 — повторные инфаркты миокарда.

Перед назначением тринитролонга в пластинках для аппликаций производили индивидуальный подбор доз препарата путем аппликации полимерной пластинки, не содержащей нитроглицерин (пустышка), и определяли время ее рассасывания. Если время полного рассасывания пустышки составляло 1—1,2 ч, то применяли пластинки тринитролонга, содержащие по 1 мг нитроглицерина, если это время продолжалось 2—3 ч, то по 2 мг, т. е. препарат назначали из расчета 0,3—0,5 мг нитроглицерина на каждые 30 мин рассасывания пластинки. Пластинки наклеивали как в момент приступа стенокардии, так и для профилактики стенокардии или перед предстоящей физической или эмоциональной нагрузкой. Больным со стенокардией покоя, возникавшей в ночное или предутреннее время, пластинки наклеивали перед сном или в предутренние часы.

Тринитролонг сравнивали по эффективности и продолжительности действия, а также по скорости наступления эффекта с отечественным препаратом нитроглицерином в таблетках по 0,0005 мг и с зарубежным препаратом сустак-форте, содержащим 6,4 мг нитроглицерина. Для изучения клинических и кардиогемодинамических эффектов тринитролонга использовали традиционные клинические приемы: подсчет частоты приступов стенокардии, определение суточной потребности в таблетках нитроглицерина, а также анализ ЭКГ в покое и степень депрессии сегмента ST в условиях велоэргометрической нагрузки (ВН); определяли гемодинамические параметры (частота сердечных сокращений и артериальное давление), а также эхокардиографические показатели функции сердца (конечный систолический и конечный диастолический объемы сердца, фракция изгнания, скорость укорочения круговых волокон миокарда). ВН осуществлялась по методике постоянно возрастающей мощности нагрузки при скорости вращения педалей 60 об/мин на велоэргометре с одновременной регистрацией ЭКГ и эхокардиограмм.

Препараты назначали последовательно. Продолжительность лечения каждым из них была не менее 2 нед. Максимальная суточная доза тринитролонга составляла 24 мг. Анализ полученных данных показал, что число приступов стенокардии уменьшилось с 26 до 10,6 в неделю через 2 нед лечения тринитролонгом. Число обязательных приемов таблеток нитроглицерина в момент приступов стенокардии для их купирования уменьшилось в 3,6 раза. Значительно возросла толерантность к повседневным физическим нагрузкам и при проведении ВН. Объем выполненной работы увеличился с 518,9 до $736,4 \pm 6$ кгм. Степень депрессии интервала *ST* при нагрузках той же мощности уменьшилась в 2 раза.

Эти данные свидетельствовали о выраженной антиангинальной активности тринитролонга. Наибольший положительный эффект наблюдался при комбинации тринитролонга с блокаторами β -адренергических рецепторов. Гемодинамические параметры при применении тринитролонга изменялись незначительно. Артериальное давление в начале лечения тринитролонгом составляло в среднем 130 и 80 мм рт. ст., систолическое и диастолическое соответственно, а через 2 нед лечения — 131 и 77 мм рт. ст. соответственно. Частота сердечных сокращений $70,3 \pm 3$ и $69,1 \pm 2$ в 1 минуту.

Эхокардиографическое исследование показало, что тринитролонг оказывал специфическое для органических нитратов действие на морфофункциональные параметры сердца: уменьшал размеры левого желудочка в периоды систолы и диастолы, конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (на 6,4 и на 6,9 мл соответственно). При этом фракция изгнания левого желудочка практически не изменялась (до лечения составляла 42,3%, после лечения — 42,5%). Скорость укорочения круговых волокон миокарда увеличивалась с $0,61 \pm 0,0002$ до начала лечения тринитролонгом до $0,65 \pm 0,003$ окр/с. Эти изменения были максимально выражены через 30—60 мин и сохранялись в течение 3—4 ч. Начало изменений параметров эхокардиограмм левого желудочка наблюдалось в течение первых 5 мин после аппликации пластинки на десну [Ольбинская Л. И., Брагина Г. И., 1984].

Динамика клинических проявлений заболевания и результатов повторных клинико-инструментальных исследований больных с признаками начальной стадии сердечной недостаточности свидетельствовала о возможности лечения ее тринитролонгом в виде монотерапии. В случае застойной декомпенсации с клиническими признаками застоя в малом круге назначение одного тринитролонга не всегда приводило к купированию недостаточности сердца. В этих случаях требовалось сочетанное применение тринитролонга с сердечными гликозидами и/или диуретиками.

Сравнительное изучение таблетированного нитроглицерина, примененного однократно под язык, и тринитролонга в виде

аппликаций показало, что изменения кардиогемодинамических параметров были однотипны по эффекту, характеру и началу действия, но эффект тринитролонга был более длительным. Сустак-форте начинал действовать гораздо позже, чем аппликационные пластинки. По силе действия сустак не превосходил тринитролонг, а по продолжительности действия обе лекарственные формы были примерно одинаковыми: у сустака в среднем $3,75 \pm 2,1$ ч, у тринитролонга $3,61 \pm 1,8$ ч. Вместе с тем имелись выраженные индивидуальные колебания продолжительности действия препаратов, что, вероятно, определялось состоянием секреторной деятельности слюнных желез и желудка, временем приема препаратов, быстротой всасывания и пр.

Переносимость тринитролонга была хорошей. Ни у одного больного не выявлено местного раздражающего действия пластинок на слизистую оболочку десны. Такие, свойственные нитратам побочные эффекты, как головокружение, головная боль, ощущения приливов к голове и т. п., были выражены слабо и ни в одном случае не потребовалось отменять препарат. Сравнение переносимости тринитролонга и сустака показало, что выраженность побочных реакций была индивидуальной, но аппликации препарата на десну все больные переносили лучше, чем прием внутрь. Более того, возникшие у 10 больных головокружение и тахикардия после аппликаций тринитролонга продолжались не более 2—8 дней его применения и проходили самостоятельно без уменьшения суточной дозы, тогда как дозу сустака приходилось снижать, а затем постепенно наращивать. У некоторых больных тринитролонг вызывал ощущение жжения в месте аппликации пластины, которое продолжалось в течение 1 ч и проходило самостоятельно.

В целом можно сказать, что новая лекарственная форма нитроглицерина, позволяющая вводить препарат парентерально — через слизистую оболочку десны, показала ее высокую терапевтическую эффективность у 78,4% больных. Все больные предпочитали аппликации пластин тринитролонга оральному приему пролонгированных нитратов.

Тринитролонг действует быстро, подобно таблеткам нитроглицерина для подъязычного приема, и долго, что приближает его по характеру действия к таким лекарственным пролонгированным формам нитроглицерина, как сустак-форте. Тринитролонг можно применять для лечения и профилактики различных типов стенокардии, а также сердечной недостаточности.

Другой группой препаратов, снижающих пред- и постнагрузку, являются производные сиднониминов — молсидомин (корватон). В СССР применяют корватон производства СФРЮ.

Мы изучили клинические и гемодинамические эффекты молсидомина у 58 больных стенокардией в возрасте 32—76 лет. Кроме того, изучили гемодинамические и антиаритмические эффекты молсидомина у животных с экспериментальной тран-

зиторной локальной ИшМ. Диагноз ИБС был документирован клинической картиной заболевания, результатами велоэргометрической пробы и у 17 больных данными селективной коронарографии. Все больные страдали стенокардией напряжения; у 21 больного имела место стенокардия напряжения и покоя. Стенокардия стабильного течения наблюдалась у 51 больного, нестабильность — у 7; у 48 больных в анамнезе был инфаркт миокарда, подтвержденный электрокардиографически. У 32 больных ИБС развилась на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий, у остальных — на фоне артериальной гипертензии. К моменту лечения молсидомин клинически выраженных вариантов сердечной недостаточности не было ни у одного больного, 5 больных находились на поддерживающей терапии сердечными гликозидами (дигоксин по 0,25—0,5 мг/сут). Начальная стадия сердечной недостаточности, не требовавшая терапии сердечными гликозидами, наблюдалась у 13 больных.

Препарат назначали в виде таблеток. Разовая доза составляла 1—2 мг сублингвально или внутрь, суточная — 3—6 мг. Лечение продолжали от 2 нед до 2 мес. Один больной получал молсидомин 6 мес непрерывно. Лечение слепым методом с плацебо проведено у 13 больных.

В клинике оценивали: 1) антиангинальный эффект препарата по скорости купирования приступа стенокардии при его приеме сублингвально или внутрь, по динамике переносимости повседневных нагрузок и результатам велоэргометрического теста; 2) влияние однократного и длительного приема препарата на показатели сократимости миокарда и объемные характеристики левого желудочка сердца по данным эхокардиографии; 3) действие однократного внутривенного введения препарата на показатели гемодинамики во время операции аортокоронарного шунтирования с помощью непосредственного (во время операции) компьютерного анализа кардиогемодинамических параметров; 4) сравнительную терапевтическую эффективность и выраженность побочных реакций молсидомина, нитроглицерина и пролонгированных нитратов при однократном их применении и длительном лечении.

В эксперименте изучали гемодинамические эффекты молсидомина на 62 белых беспородных крысах-самцах (масса тела 190—210 г), у которых воспроизводили локальную обратимую ИшМ длительностью 40 мин. Если препарат вводили за 10 мин до создания ИшМ, то оценивали его как действие профилактическое; если — на 8—10-й минуте ишемии, то как лечебное.

Кроме того, у 12 собак вызывали острую коронарную недостаточность путем наложения лигатуры на переднюю нисходящую ветвь коронарной артерии. При этом параметры гемодинамики регистрировали до и после наложения лигатуры с помощью электромагнитного флоуметра. Половина животных каждой серии составила контрольную группу (у них создава-

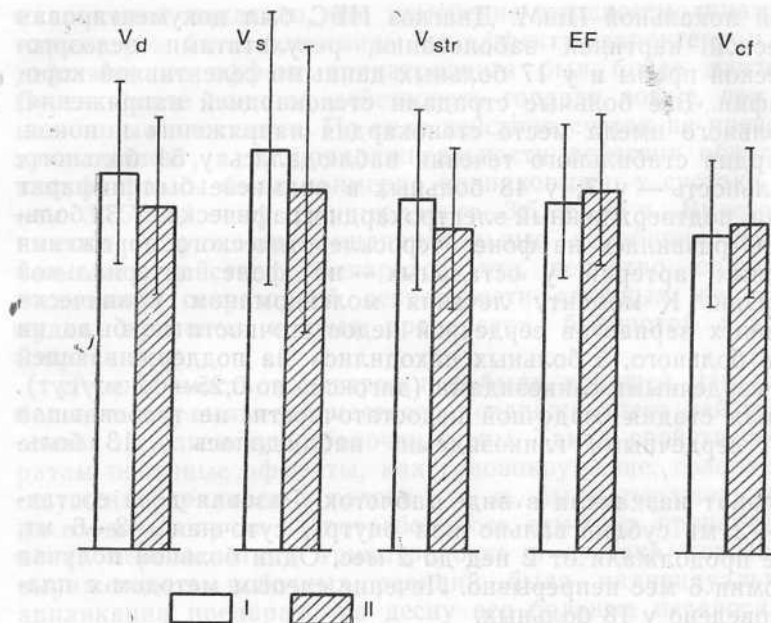


Рис. 23. Динамика эхокардиографических показателей под влиянием лечения корватомом в течение 1 мес.

I — до лечения; II — через 30 дней лечения. Остальные обозначения те же, что на рис. 11.

ли ИШМ без введения препарата), остальные — опытную. У собак определяли также параметры гемодинамики при введении молсидомина на фоне интактного миокарда. В условиях эксперимента молсидомин вводили в дозе 0,1 мг/кг (крысам — в полость правого желудочка, собакам — внутривенно).

При проведении клинического исследования в большинстве случаев лечение начинали с назначения истинного препарата, а после достижения максимального эффекта переходили на плацебо. При анализе полученных в клинике данных оказалось, что плацебо у всех, кроме одного больного, не давало ни клинического улучшения, ни повышения толерантности к физической нагрузке в условиях велоэргометрического теста. Следует отметить ухудшение состояния всех больных, которых переводили на прием плацебо. У одного больного, получавшего молсидомин в дозе 5 мг/сут в течение 2 мес с очень хорошим эффектом, отмена препарата и переход на прием плацебо в условиях слепого метода сопровождалась быстрым и выраженным обострением заболевания с учащением и усилением частоты и интенсивности приступов стенокардии (рис. 22, с. 218). По наблюдениям больного, эти приступы, ранее хорошо купировавшиеся нитроглицерином, после курса лечения молсидомин не снимались нитроглицерином. Следует отметить, что

у данного больного имелась выраженная коронарная недостаточность с низким коронарным резервом. При велоэргометрическом тесте у него обнаружен низкий болевой порог (20 Вт в течение 3 мин), а при коронароангиографическом исследовании выявлено распространенное поражение дистальных отделов всех основных ветвей коронарного русла в виде сегментарного стенозирования.

У 6 больных стенокардией с высокой толерантностью к велоэргометрической нагрузке (600 кгм/мин и более) лечение начинали с плацебо, а затем переходили на истинный препарат. В этой группе только один больной оказался «плацебо-реактором» и выбыл из дальнейшего наблюдения. Остальные больные только при приеме истинного препарата смогли выполнить работу большей продолжительности.

При сравнительной оценке эффективности молсидомина (корватон) с нитроглицерином при сублингвальном приеме во время приступа стенокардии мы смогли отметить, что он является конкурирующим с нитратами препаратом, но 50% больных предпочитали принимать нитроглицерин, хотя все отмечали примерно одинаковую быстроту наступления терапевтического эффекта. Анализ субъективных ощущений больных позволяет сделать вывод, что в целом молсидомин в дозе 2 мг дает меньше побочных эффектов и меньше неприятных ощущений в виде чувства «удара» в голову, головокружений, головной боли, сердцебиения и т. п. Если же эти явления возникали, то, как правило, были менее выраженными, чем при использовании нитроглицерина, и продолжались менее длительно. В то же время у 24% больных эти побочные эффекты ощущались в большей степени, чем при приеме нитроглицерина. Поскольку молсидомин оказывал более продолжительное действие, чем нитроглицерин, можно предположить, что он медленнее всасывается, чем и объясняется его более «мягкое» гемодинамическое влияние.

При сравнении эффективности молсидомина и сустака было отмечено, что 2 мг молсидомина при пероральном приеме соответствует эффективности 1 таблетки сустака, и при последовательном назначении этих препаратов в шахматном порядке мы не смогли проследить разницы в частоте возникновения приступов стенокардии и в переносимости повседневных физических и эмоциональных нагрузок. Продолжительность действия молсидомина при проведении контрольных нагрузочных тестов на велоэргометре каждый час в течение 4 ч составляла в среднем $3,3 \pm 0,86$ ч, что, по нашим данным, уступает продолжительности действия сустака (до $4,6 \pm 1,2$ ч).

В исследованиях с молсидомином мы применяли у одного и того же больного оба вида введения препарата: пероральный и сублингвальный. Планово назначали препарат внутрь 3—4 раза в сутки, а дополнительно (при возникновении приступа) сублингвально; при этом суточная доза не превышала

8—10 мг. Такая тактика лечения позволяла не только предотвратить, но и купировать приступы грудной жабы. Согласно полученным данным, молсидомин в эффективной поддерживающей терапевтической дозе можно применять длительно без каких-либо побочных явлений и без признаков привыкания к препарату.

Достигнутый терапевтический эффект сохраняется на протяжении всего периода лечения молсидомин, но при отмене препарата быстро наступает ухудшение.

Эти данные показывают, что молсидомин не обладает последействием. Эффект последнего наблюдался только у 14 из 58 больных в течение 2—14 дней. Более того, наблюдения свидетельствуют о необходимости постепенного снижения суточной дозы препарата при его отмене. Быстрая отмена большой суточной дозы (6—8 мг) ведет к резкому обострению болезни (особенно у лиц с низким коронарным резервом и выраженным атеросклерозом коронарных артерий при проведении курса монотерапии корватон). В целом положительные результаты лечения наблюдались у 71,2% больных.

Побочные реакции проявлялись небольшой головной болью, проходившей быстро при отмене препарата или снижении его дозы. Частота сердечных сокращений увеличивалась в среднем на $5,6 \pm 0,78$ в минуту, артериальное давление повышалось преимущественно за счет систолического (в среднем на $8,7 \pm 1,91$ мм рт. ст.). Явлений ортостатической гипотензии мы не наблюдали ни в одном случае.

При оценке кардиогемодинамических реакций по данным эхокардиографии при однократном сублингвальном приеме препарата в дозе 2 мг мы отметили, что он способен приводить к уменьшению переднезаднего размера полости левого желудочка в периоды систолы и диастолы, уменьшению систолического, диастолического и ударного объемов при отсутствии существенного изменения фракции выброса и скорости укорочения круговых волокон миокарда.

Эти изменения наблюдались сразу же после полного рассасывания таблеток и продолжались в течение $1\frac{1}{2}$ —2 ч. Повысить мощность велоэргометрической нагрузки после однократного приема не удалось ни в одном случае.

После курсового лечения в дозе 6—8 мг/сут в течение от 2 нед до 1 мес изменения эхокардиографических показателей были более существенными. Отмечалось статистически достоверное уменьшение конечного систолического, конечного диастолического и ударного объемов. В процентном отношении конечный диастолический объем уменьшился на 8,42%, конечный систолический — на 9,59%. Кроме того, выявлено улучшение инотропной функции миокарда: увеличились фракции выброса и скорость укорочения круговых волокон миокарда, но в процентном отношении и в статистически вариационном ряду изменения этих параметров были недостоверными (рис. 23).

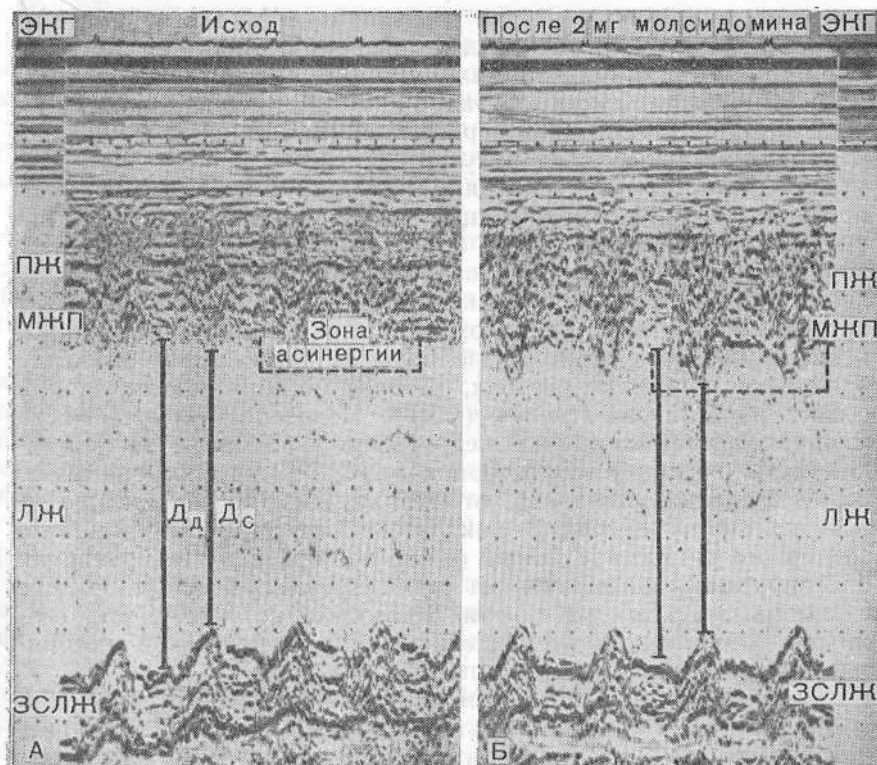


Рис. 24. Влияние однократного приема корватона на размеры сердца и зоны асинергии.

А — до приема; Б — через 30 мин после приема 2 мг корватона. Остальные обозначения те же, что на рис. 10. Видно уменьшение размеров полости левого желудочка, исчезновение зоны асинергии в области межжелудочковой перегородки.

Наряду с этим обнаружено, что молсидомин способен уменьшать зоны асинергии и гипокинезии. Последнее, с нашей точки зрения, заслуживает особого внимания и позволяет расценивать его как активный препарат, влияющий на сократимость миокарда (рис. 24).

Динамика показателей контрактильного процесса наблюдалась на 5—7-й день от начала лечения и существенно не отличалась от изменений, наблюдавшихся при лечении нитратами. Курсовое лечение молсидоминем приводило к закономерному повышению толерантности к физической нагрузке, однако мощность нагрузки после курса лечения увеличивалась не более чем на 30% от исходного уровня.

Результаты гемодинамических исследований действия молсидомина в условиях острой коронарной недостаточности свидетельствовали о тенденции к повышению общего периферического сопротивления, понижению конечного диастолического

давления в левом желудочке в среднем на 5,8 мм рт. ст., воздействию на ритм сердечной деятельности и другие показатели. Все параметры начинали изменяться с 15-й минуты, максимальная степень изменений наблюдалась к 30-й минуте, а к 45-й минуте все показатели приближались к исходному уровню.

Важные данные были получены при изучении изменений гемодинамики при внутривенном введении 2 мг молсидомина, проведенном во время операции аортокоронарного шунтирования. Введение молсидомина осуществляли после наложения аортокоронарного шунта и стабилизации артериального давления. Регистрировали объемный кровоток по аорте и легочной артерии с помощью электромагнитного расходомера РКЗ-2, а также кровоток по шунту: одновременно измеряли давление в полостях сердца и сосудах, которое регистрировали наряду с ЭКГ на «Мингографе-81» (ФРГ). Показатели сократимости миокарда и гемодинамики непрерывно записывали на компьютерную установку «Электроника» (СССР). Непосредственно после введения препарата отмечалось небольшое повышение артериального давления, практически отсутствовало учащение сердечного ритма, а ударный объем понижался. Эти изменения благоприятно сказывались на работе сердца в целом. Вместе с тем наблюдалось увеличение кровотока по шунту, что, возможно, объясняется уменьшением гемодинамической постнагрузки и снижением напряжения стенок.

Экспериментальные исследования, проведенные на крысах в условиях транзиторной локальной ИшМ, показали, что при введении молсидомина с профилактической целью (т. е. за 10 мин до создания обратимой ишемии) наблюдаются уменьшение степени гипокинетического синдрома, меньшая депрессия сократительной функции сердца, выявляется антиаритмический эффект препарата. Так, сила сердечных сокращений у животных, которым молсидомин вводили до создания ИшМ (опытная группа), снизилась в условиях 40-минутной ишемии на 8,7% от исходного уровня; у животных, которым препарат не вводили (контрольная группа) — на 12,4%. Скорость систолического сокращения понижалась в анализируемых группах соответственно на 16,5 и на 12,8%, скорость диастолического расслабления у животных контрольной группы снизилась в среднем на 6%, а у опытной, напротив, она не только не снизилась, но даже увеличилась в среднем на 7,2%.

Эти факты свидетельствуют о том, что действие молсидомина отмечается преимущественно в фазе диастолической релаксации. Антиаритмический эффект молсидомина в условиях экспериментальной стенокардии проявлялся снижением частоты аритмий, закономерно возникавших в ответ на локальную обратимую ишемию. Так в ишемическом периоде аритмии зарегистрированы у 63,3% получивших препарат до коронароокклюзии и у 96% контрольных. Пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков отмечены соответственно у 42,6 и

56,6%. Более того, аритмии в опытной группе развивались, как правило, на 12-й минуте транзиторной ишемии, а в контрольной — значительно раньше (на 6-й минуте). При лечебном применении молсидомина (т. е. в момент уже имеющейся ИшМ) гемодинамические эффекты были аналогичны тем, которые наблюдались при его профилактическом введении, но антиаритмический эффект при этом не наблюдался ни в одном случае.

Эти экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности молсидомина в профилактике и лечении стабильной стенокардии, однако они должны найти, конечно, подтверждение в клинических исследованиях, которых пока недостаточно.

Таким образом, молсидомин является достаточно эффективным антиангинальным препаратом, конкурирующим по своему действию с органическими нитратами короткого (нитроглицерин) и пролонгированного (суста) действия. Молсидомин можно применять сублингвально и внутрь в виде однократного приема и курса лечения. При курсовом лечении предпочтение следует отдавать приему внутрь. Оба способа введения препарата можно комбинировать.

Сила антиангинального эффекта молсидомина зависит от дозы препарата. Начало его действия более быстрое при сублингвальном приеме. Продолжительность действия достигает 2 ч при сублингвальном приеме и 3—4 ч — при пероральном. Молсидомин больные хорошо переносят, побочные эффекты выражены слабее, чем при приеме нитроглицерина, хотя эти ощущения часто индивидуальны. Привыкания к препарату не наблюдается. Последействие также не выражено. Максимальная продолжительность последействия сохраняется в течение 2—14 дней после 3-месячного курса лечения. Отменять препарат в связи с этим следует постепенно с медленным снижением суточной дозы.

Молсидомин при однократном приеме и курсовом лечении приводит к достоверному уменьшению диастолического, систолического и ударного объемов, к недостоверному повышению фракции выброса и скорости укорочения круговых волокон миокарда наряду с небольшим учащением ритма сердечной деятельности и повышением общего периферического сопротивления. Препарат способен несколько понижать артериальное давление, преимущественно систолическое.

В условиях эксперимента молсидомин повышает резистивность сердца к обратимой локальной ишемии, что проявляется не только меньшей степенью депрессии сократительной функции сердца, но и меньшей частотой аритмий.

Таким образом, возможности фармакотерапии коронарной и миокардиальной недостаточности путем влияния на интракардиальные механизмы регуляции его функции расширяются из года в год благодаря, с одной стороны, более четкому пониманию патофизиологических основ дисрегуляторных механиз-

мов, с другой — созданию новых и совершенствованию известных лекарственных средств.

Одним из возможных путей воздействия на интракардиальные механизмы регуляции функции сердца является использование препаратов, влияющих на метаболизм Ca^{2+} в миокарде — блокаторов медленных кальциевых каналов. Другой путь — влияние на величину пред- и постнагрузки с помощью периферических вазодилататоров (нитропрепараты, корватон, гидралазин, празосин, нитропруссид натрия).

Глава VIII

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭКСТРА- И ИНТРАКАРДИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ СЕРДЦА И ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ

В практической работе при лечении больных стенокардией комбинация β -адреноблокаторов и нитратов является в настоящее время наиболее распространенной. Мы проводили специальное исследование эффективности комбинированного применения β -адреноблокаторов и пролонгированных нитратов у больных ХИБС.

Предпосылкой постановки такого исследования явились, во-первых, практические выводы о частом сочетании этих двух препаратов, а, во-вторых, теоретические данные об особенностях гемодинамических эффектов каждого из этих групп лекарственных средств, в частности на сократительную функцию миокарда, периферическое сопротивление, размеры сердца, гемодинамику, артериальное давление, частоту сердечных сокращений (схема 13).

Под наблюдением находились 125 больных ИБС со стенокардией стабильного течения в возрасте 35—66 лет с колебаниями частоты приступов стенокардии от одного в течение 2 дней до 10 в сутки. У 28 больных эпизоды стенокардии возникали при больших напряжениях, у 76 — при обычных напряжениях и у 21 — при малых. Стенокардии покоя не наблюдалось. У 37 больных ХИБС протекала на фоне гипертонической болезни IА — IБ стадии, у остальных не отмечалось каких-либо сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета, бронхиальной астмы, а также клинических проявлений застойной стадии левожелудочковой недостаточности сердца. 36 больных за 1—10 лет до исследования перенесли инфаркт миокарда: 6 — мелкоочаговый, 25 — крупноочаговый; 5 пациентов имели повторный инфаркт миокарда.

Схема 13. Влияние β -адренергических блокаторов и нитратов на детерминанты потребления миокардом кислорода, периферическое и коронарное кровообращение

Показатели	β -Адренергические блокаторы	Нитраты
Артериальное давление	↓ ↓	↓
Размеры левого желудочка в момент систолы и диастолы	↑	↓ (?)
Частота сердечных сокращений	↓	↑
Сократимость миокарда	↓	↑ (?)
Коронарный кровоток	↓	↑
Общее периферическое сопротивление	↑	↓

Примечание: ↓ — снижение показателей;

↑ — повышение показателей;

(?) — изменения четко не доказаны

Основную группу составили 50 больных, лечившихся комбинацией β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов, в двух контрольных группах больных терапию проводили β -адренергическими блокаторами (66) или пролонгированными нитратами (43). Комбинированное лечение назначали больным с ежедневными приступами стенокардии напряжений, пониженными показателями физической работоспособности независимо от типа кровообращения либо больным с недостаточным клиническим эффектом терапии только β -адренергическими блокаторами или пролонгированными нитратами. Больных обследовали до лечения и через 2 нед после его начала. Оно включало оценку частоты приступов стенокардии и числа принимаемых в сутки таблеток нитроглицерина, определение частоты пульса, уровня артериального давления в покое, степени прироста пульса при физической нагрузке, толерантности к физической нагрузке (по данным велоэргометрических проб), а также показателей сократительной функции миокарда и внутрисердечной гемодинамики (по данным эхокардиографии); 15 больных после первоначального хорошего клинического эффекта комбинированного лечения продолжали принимать эти препараты длительно (в среднем 8 мес). Максимальный срок наблюдения составил 2 года.

Всех больных лечили и наблюдали амбулаторно. Из β -адренергических блокаторов использовали: анаприлин в дозе 160—320 мг/сут, корданум 150—300 мг/сут и вискен 15—35 мг/сут; из пролонгированных нитратов — сустак, нитронг, нитромакредард 1—4 табл. в сутки. Статистическую обработку результатов лечения проводили методом сопряженных пар.

Комбинация препаратов оказалась высокоэффективной при

лечении больных ИБС. Она уменьшала число приступов стенокардии в среднем по группе на 75,4%, а потребление нитроглицерина на 78,1%. Существенное улучшение состояния отмечали 90% больных. При этом следует учесть, что больные, лечившиеся комбинацией β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов, отличались более тяжелым течением ИБС, чем получавшие только β -адренергические блокаторы или пролонгированные нитраты. У большинства больных значительно увеличилась толерантность к физической нагрузке, резко пониженная перед началом лечения из-за низкого коронарного резерва. При тяжелом и среднетяжелом течении ИБС (стенокардия обычных и малых напряжений) комбинация препаратов была более эффективной, чем при их раздельном применении.

Лечение сопровождалось достоверным гипотензивным эффектом, небольшим урежением числа сердечных сокращений в состоянии покоя и существенным уменьшением коэффициента прироста частоты пульса при физической нагрузке. Вискен в сочетании с пролонгированными нитратами в отличие от остальных β -адренергических блокаторов не приводил к закономерному урежению числа сердечных сокращений в покое; у больных с исходной брадикардией ($57,17 \pm 2,43$ в минуту) частота пульса даже увеличивалась на 4—5 в минуту. Можно предположить, что в случаях относительно низкого тонуса симпатической нервной системы и признаков гипокинетического типа кровообращения вискен преимущественно оказывает активирующее симпатомиметическое действие. Возможно, что отсутствие точки приложения β -блокирующих средств вискена приводит к преобладанию влияний на гемодинамику пролонгированных нитратов. Указанные особенности в механизме действия вискена позволяют рекомендовать его комбинацию с нитратами для лечения больных ИБС с гипокинетическим типом кровообращения.

При проведении комбинированной терапии ни в одном случае не наблюдалось побочных влияний препаратов, в том числе появления признаков застойной стадии сердечной недостаточности. Следует отметить, что хотя ни у одного из обследованных больных перед началом лечения не было обнаружено клинически выраженных признаков сердечной недостаточности, была выделена группа больных, состояние которых расценивали как начальную, доклиническую стадию сердечной недостаточности. В частности, у этих больных отмечались высокий коэффициент прироста частоты пульса (в среднем $1,27 \pm 0,16$), неадекватной малой мощности выполняемой нагрузки, существенно расширенные объемы левого желудочка и сниженные показатели сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии. После курса лечения коэффициент прироста частоты пульса у этих больных уменьшился на 70,9% и достиг в среднем $0,37 \pm 0,05$, объемы сердца и сократительной функции миокарда практически не изменились. Это свидетельство-

вало не о нарастании декомпенсации кровообращения, а наоборот, об уменьшении проявлений скрытой доклинической стадии сердечной недостаточности и развития более адекватной реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

Изучавшиеся комбинации β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов по антиангинальному действию мало отличались друг от друга, хотя сочетание действия анаприлина с нитратами оказалось несколько более эффективным, чем кордана или вискена с нитратами.

Клинические и гемодинамические эффекты β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов при их раздельном применении описаны нами ранее, в связи с чем мы на них подробно не останавливаемся, приводя лишь результаты сопоставления эффектов блокаторов β -адренергических рецепторов, пролонгированных нитратов и их комбинаций.

Из рис. 25 видно, что комбинация препаратов приводит к более значительному, чем раздельное их применение, урежению частоты приступов стенокардии, большему увеличению физической работоспособности больных, менее выраженному отрицательному хронотропному эффекту в покое при значительном уменьшении степени возрастания частоты пульса при физической нагрузке, что является одним из факторов, обеспечивающих существенное увеличение толерантности к физической нагрузке.

Для оценки степени изменения эхокардиографических показателей под влиянием терапии проведен сравнительный вариационно-статистический анализ этих показателей в следующих группах: 1-я — больные, лечившиеся анаприлином в сочетании с пролонгированными нитратами и корданоумом с нитратами (37 человек). Объединить этих больных в одну группу позволило отсутствие достоверных различий между действием анаприлина и корданума по характеру влияния на эхокардиографические показатели; 2-я — больные, лечившиеся вискеном в сочетании с пролонгированными нитратами (13 человек). Последние выделены в отдельную группу, поскольку действие вискена достоверно отличалось от анаприлина и корданума по характеру влияния на эхокардиографические параметры.

Анаприлин и корданум в сочетании с пролонгированными нитратами вызывают небольшое увеличение конечных объемов левого желудочка, практически не изменяя величину ударного объема, и оказывают умеренное отрицательное инотропное влияние на миокард, выражающееся в уменьшении фракции изгнания на 3,2% относительно исходного уровня и скорости сокращения циркулярных волокон миокарда на 5,6%.

Вискен с пролонгированными нитратами в отличие от первых двух β -адренергических блокаторов уменьшали объемы левого желудочка, преимущественно конечный диастолический (на $16,23 \pm 5,59$ мл) и ударный. Ослабление сократительной функции миокарда происходило в меньшей степени.

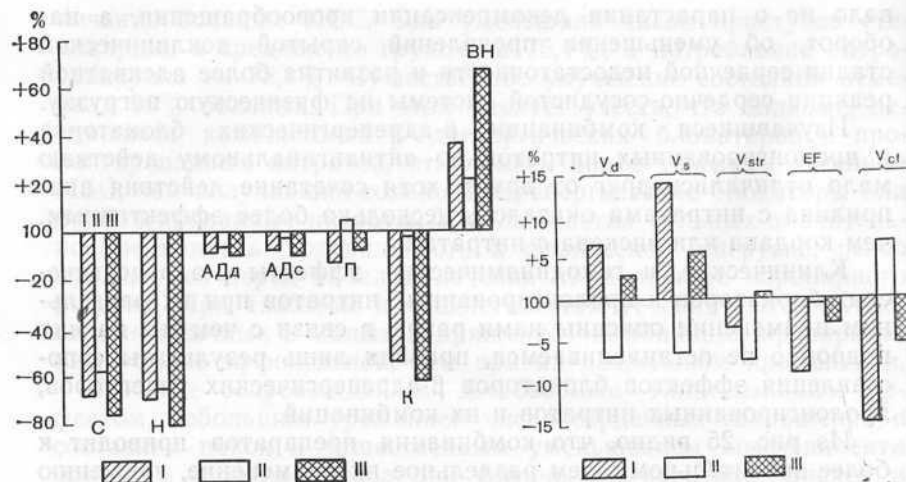


Рис. 25. Влияние лечения блокаторами β -адренергических рецепторов (I), пролонгированными нитратами (II) и комбинацией препаратов (III) на клинические проявления ИБС, уровень артериального давления и велоэргометрические показатели. Обозначения те же, что на рис. 10.

Рис. 26. Динамика эхокардиографических показателей под влиянием лечения блокаторами β -адренергических рецепторов (I), пролонгированными нитратами (II), комбинацией препаратов (III). Обозначения те же, что на рис. 11.

Анализ межгрупповых отличий показал, что обе группы по характеру изменения эхокардиографических показателей достоверно отличаются друг от друга. Указанные различия зависят, вероятнее всего, от особенностей механизма действия β -адренергического блокатора, входившего в лечебную комбинацию.

На рис. 26 в сравнительном аспекте представлены результаты изучения влияния β -адренергических блокаторов, пролонгированных нитратов и их комбинации на эхокардиографические показатели.

Гемодинамические эффекты обоих препаратов, наслаиваясь друг на друга, в значительной степени нивелируют отрицательные влияния каждого из них в отдельности. Вероятно, следует думать не о синергическом действии препаратов, а об их аддитивном гемодинамическом эффекте. Такой эффект объясняет отсутствие выраженного кардиодепрессивного влияния комбинации препаратов и существенных нарушений гемодинамики даже у больных с исходно пониженными показателями сократительной функции миокарда: объемы левого желудочка увеличиваются незначительно, не отмечается падения ударного объема, сократительная функция миокарда ослабевает умеренно (фракция изгнания на 3,2%, скорость укорочения циркулярных волокон на 5,6%).

Независимо от последовательности назначения препаратов,

комбинированная терапия β -адренергическими блокаторами и пролонгированными нитратами приводила к принципиально одинаковым изменениям гемодинамики относительно исходного уровня. Результаты исследования больных, непрерывно длительно получавших комбинацию β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов, свидетельствовали, что наиболее значительные изменения гемодинамики и сократительной функции миокарда происходят в первые 2 нед лечения (как и при терапии только β -адренергическими блокаторами). При последующем ежемесячном контроле мы не наблюдали прогрессирующего ослабления сократимости миокарда и усугубления гемодинамических расстройств даже у больных с исходно пониженными показателями сократительной функции миокарда. Эхокардиографические показатели через 1, 2, 3 мес лечения достоверно отличались от исходного уровня и недостоверно — от уровня, достигнутого к концу 2-й недели лечения.

Вероятно, при получении хороших клинических результатов от применения комбинации препаратов после двухнедельного пробного курса лечения и отсутствия при этом существенных нарушений гемодинамики больным можно рекомендовать длительные курсы лечения. Такая терапия не только не усугубляет имеющиеся нарушения гемодинамики, а, наоборот, по-видимому, может явиться одним из способов профилактики нарастания мышечной недостаточности сердца, поскольку значительное сокращение частоты ангинозных приступов способствует стабилизации биохимических процессов в миокарде и, следовательно, может препятствовать прогрессирующему ослаблению сократительных свойств миокарда.

Поскольку в практической работе важно знать, с чего начинать лечение — с пролонгированных нитратов, а затем присоединять блокаторы β -адренергических рецепторов, или наоборот, мы провели специальное исследование динамики эхокардиографических показателей функции сердца под влиянием лечения β -адренергическими блокаторами и пролонгированными нитратами в зависимости от последовательности их назначения. Результаты наблюдений показали, что пролонгированные нитраты способны ослаблять степень отрицательного инотропного действия β -адренергических блокаторов независимо от последовательности их назначения. Наиболее экономным для деятельности миокарда является комбинация обеих групп препаратов при эукинетическом типе кровообращения. У больных с гиперкинетическим типом первым препаратом должен быть препарат из группы блокаторов β -адренергических рецепторов с последующим присоединением к нему (на фоне снижения гиперфункции миокарда) пролонгированных нитратов. При гипокINETическом типе кровообращения начинать терапию лучше с пролонгированных нитратов, а затем (после учащения сердечных сокращений) добавлять блокаторы β -адренергических рецепторов.

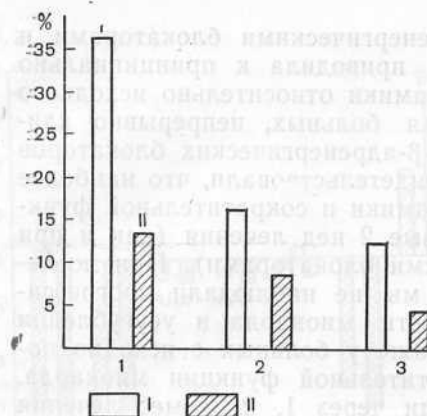


Рис. 27. Клинико-экономические результаты периодического и непрерывного применения блокаторов β -адренергических рецепторов или их применения в комбинации с нитратами пролонгированного действия у больных ИБС со стенокардией напряжения (I—III функциональные классы).

На оси ординат — изменения показателей по сравнению с исходными; I — частота документированных обострений ИБС; 2 — частота побочных реакций при применении лекарственных препаратов; 3 — частота временной нетрудоспособности; I — периодическое применение препаратов; II — непрерывное применение лекарственных и поддерживающих доз; на оси абсцисс — показатели.

Вторым важным практическим вопросом при проведении фармакотерапии этими препаратами является вопрос о стратегии их назначения: применять эти препараты прерывисто (только при обострении заболевания) или непрерывно в виде поддерживающей терапии при улучшении состояния и увеличении дозы их до лечебной при ухудшении состояния? Этот вопрос остается до настоящего времени спорным.

Оценка наших клинико-экономических результатов прерывистого и непрерывного применения этих групп препаратов (рис. 27) свидетельствует о том, что документированные обострения заболевания, временная нетрудоспособность, побочные эффекты препаратов наблюдаются чаще при прерывистом применении этих лекарств.

Таким образом, комбинация β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов высокоэффективна при лечении больных стенокардией малых и обычных напряжений, а также в случае недостаточного эффекта от раздельной терапии указанными препаратами. Она оказывает более выраженный клинический эффект, чем применение каждой группы препаратов в отдельности.

Комбинация β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов оказывает более благоприятное действие на гемодинамику и сократительную функцию миокарда больных ИБС, чем их раздельное применение, что выражается, с одной стороны, ослаблением сократимости миокарда, отсутствием падения ударного объема и существенного увеличения объемов левого желудочка, чем при применении только β -адренергических блокаторов; с другой — отсутствием учащения пульса и увеличения степени прироста частоты пульса при физической нагрузке по сравнению с изменениями при использовании только пролонгированных нитратов.

Наиболее значительные гемодинамические сдвиги при лечении комбинаций β -адренергических блокаторов и пролонгиро-

ванных нитратов наблюдаются в первые 2 нед лечения. При продолжении терапии эти изменения закрепляются, и длительное (до 2 лет) непрерывное применение препаратов в средних терапевтических дозах не приводит к более значительным гемодинамическим нарушениям и дальнейшему ослаблению сократительной функции миокарда даже у больных с исходно пониженной инотропной функцией.

Комбинацию β -адренергических блокаторов и пролонгированных нитратов можно применять при лечении больных ИБС с признаками начальной стадии сердечной недостаточности (высокий коэффициент прироста частоты пульса, малая толерантность к физической нагрузке, обусловленная низким коронарным резервом, пониженные показатели сократительной функции миокарда). При этом также необходим контроль за состоянием гемодинамики и клинических проявлений ИБС.

Глава IX

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сердечная недостаточность относится к наиболее часто встречающимся осложнениям органических заболеваний сердца. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) чрезвычайно редко подвергается спонтанному обратному развитию, поэтому своевременное ее распознавание и адекватное лечение являются жизненно важными факторами.

При выборе средств фармакотерапии ХСН клиницисту необходимо оценить состояние сократительной функции миокарда и деятельность желудочков сердца как насоса, т. е. определить степень нарушения инотропной функции (собственно сердечная недостаточность) и степень нарушения кровообращения на периферии (застойная декомпенсация). Оценка состояния сократимости миокарда имеет особое значение, когда нет явных признаков застойной декомпенсации, гемодинамические показатели еще не изменены, а сократительная способность снижена, т. е. компенсаторные механизмы обеспечивают сохранение достаточной насосной функции желудочков, несмотря на снижение сократимости миокарда.

Возникновение ХСН с нарушением кровообращения застойного типа — процесс, как правило, длительный, занимающий значительный период, иногда годы. В связи с этим выбор средств и тактики фармакотерапевтической коррекции начина-

ется с определением стадии развития и характера сердечной недостаточности, а также компенсаторных механизмов, которые наиболее активны в каждый конкретный момент.

Компенсаторные механизмы, включающиеся при повреждении миокарда, носят последовательно изменяющийся характер. В первую очередь происходит активация симпатической нервной системы с последующим развитием гипертрофии миокарда и вовлечением в процесс компенсации механизма Франка — Старлинга. Далее развивается биохимическая и биофизическая интрамиокардиальная перестройка, что выражается в снижении активности миозин-АТФазы, изменении функции митохондрий и саркоплазматического ретикулума, механизма кальциевого насоса и системы аденилциклазы [Dahlstrom U. et al., 1982]. Это приводит к снижению максимальной скорости сокращения миокарда.

В последние годы сотрудниками ВКНЦ АМН СССР получены новые данные о том, что креатинкиназная система наиболее эффективна в энергообеспечении сократительной способности, функционировании рецепторов кардиомиоцитов и что электрический потенциал мембраны саркоплазматического ретикулума является основным параметром, определяющим активацию транспорта ионов Ca^{2+} . Показано, что развитие экспериментальной сердечной недостаточности сопровождается увеличением объема миоцитов в большей степени, чем увеличением их поверхности и площади сарколеммальной мембраны, что лежит в основе снижения мощности сокращения и нарушения механизма расслабления [Сакс В. А. и др., 1975; Чазов Е. И., 1982].

В клинике с помощью современной инструментальной техники установлено, что при ХСН без клинически выраженного нарушения кровообращения наблюдается увеличение объемной поверхности микрососудов, а при нарушении кровообращения застойного типа — деформация микрососудов, увеличение внутрисосудистой агрегации эритроцитов и периваскулярный отек [Алмазов В. А. и др., 1982]. Эти экспериментальные и клинические данные позволили совершенствовать фармакотерапевтические подходы к лечению ХСН.

Каковы же современные стратегия и тактика фармакологической коррекции ХСН? Среди препаратов, применяющихся при лечении ХСН, лекарственные средства, оказывающие положительное действие на инотропную функцию сердца, давно занимают ведущее положение в коррекции сниженной сократительной функции миокарда. Еще недавно единственными эффективными препаратами этой группы были сердечные гликозиды.

Поскольку дигиталисные препараты могут усиливать инотропную функцию сердца, почти два столетия назад они вошли в число наиболее эффективных патогенетических средств лечения ХСН. Эти препараты способствуют улучшению внутрисер-

дечной гемодинамики (снижение конечного диастолического давления в левом желудочке — КДДЛЖ, увеличение сердечного выброса, скорости сокращения миокарда и фракции выброса), системного и периферического кровообращения с уменьшением венозного застоя. В настоящее время основными показаниями к назначению сердечных гликозидов являются застойная декомпенсация и наджелудочковые тахикардии. В последние десятилетия показанием к применению сердечных гликозидов стала угроза развития застойной декомпенсации, т. е. начальные стадии сердечной недостаточности [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. Н., 1978; Мухарлямов Н. М., 1978].

Теоретической предпосылкой применения дигиталисных препаратов на ранних стадиях сердечной недостаточности послужили факты, полученные в связи с внедрением в практику инвазивных методов оценки внутрисердечной гемодинамики и хирургических способов лечения коронарной недостаточности. Эти факты сводились к следующему. Повышение КДДЛЖ относится к общим закономерным проявлениям миокардиальной недостаточности, причем в покое оно отражает клинически выраженную сердечную недостаточность с нарушением периферического кровообращения, а в условиях, предъявляющих к миокарду повышенные требования — субклиническую или начальную стадию ХСН. В то же время любое повышение КДДЛЖ приводит к увеличению сопротивления коронарных сосудов за счет внесосудистого миокардиального компонента, в связи с чем ухудшаются коронарное кровообращение и кровоснабжение миокарда, снижается его сократимость. Иными словами, создается порочный круг, демонстрирующий взаимосвязь коронарной недостаточности и недостаточности сердечной мышцы. При ХСН начальной стадии КДДЛЖ повышается в условиях стрессовых ситуаций, какими в повседневной жизни являются физические и эмоциональные нагрузки, инфекции, приступ стенокардии [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978]. Следовательно, любое повышение КДДЛЖ требует проведения фармакотерапевтических мероприятий, направленных на его нормализацию.

Сердечные гликозиды являются одними из самых мощных лекарственных средств, способных снижать КДДЛЖ за счет улучшения инотропной и насосной функций сердца [Виноградов А. В. и др., 1977]. В настоящее время накоплен опыт наблюдения за больными с ХСН начальной стадии, у которых многолетняя терапия сердечными гликозидами оказалась эффективной. Сердечные гликозиды улучшали течение заболевания у больных, у которых перед их назначением имелись признаки застоя в малом круге кровообращения в условиях тестов с нагрузкой или спонтанно в процессе развития основного заболевания [Ольбинская Л. И. и др., 1978; Насонова Т. И., 1982]. Принимая во внимание данные о повышении риска дигиталисной интоксикации у лиц старших возрастных групп в

связи с уменьшением у них объема распределения и почечной экскреции, с одной стороны, о предрасположенности к гипокалиемии — с другой, этой категории больных с целью повышения инотропной функции миокарда следует рекомендовать негликозидные препараты. Показано, что лечение сердечными гликозидами больных с ХСН на фоне коронарной болезни является фактором риска, не зависящим от возраста, исходного состояния сократительной функции миокарда левого желудочка, распространенности поражения коронарных сосудов. Приведенные данные свидетельствуют, что следует проявлять больше осторожности в отношении сердечных гликозидов у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, особенно при наличии аневризмы левого желудочка, и назначать их только по абсолютным показаниям.

Значение дигиталисных препаратов как мощных кардиостимуляторов, оказывающих выраженное положительное действие на инотропную функцию сердечной мышцы, общеизвестно. Однако на современном этапе, особенно у больных с постинфарктным кардиосклерозом и аневризмой, сердечные гликозиды, по-видимому, могут быть препаратами выбора лишь при застойной декомпенсации на фоне мерцания предсердий. Изменилась не только точка зрения на показания к назначению сердечных гликозидов, но и тактика лечения этими препаратами.

Установлено, что не существует строгого параллелизма между концентрацией дигоксина в крови и его терапевтической эффективностью [Сметнев А. С. и др. 1977; Виноградов А. В., Харлай Г. В., 1981]. Спорным остается вопрос о методах подбора адекватных доз сердечных гликозидов. Несомненно, что при оптимальной терапии сердечными гликозидами необходим контроль за концентрацией препарата в плазме крови.

С конца 60-х годов во многих лабораториях мира ведется интенсивный поиск новых лекарственных средств, оказывающих положительное инотропное действие, которые были бы более эффективны и менее токсичны, чем сердечные гликозиды. Одним из первых препаратов был ильдамен, позднее — миофедрин (производные оксифедрина). Основные механизмы действия этих лекарств — подавление активности фосфодиэстеразы в гладких мышцах сосудов и стимуляция β -адренергических рецепторов [Szekeres L., 1976], вследствие чего расширяются артерии на фоне усиления сократимости миокарда.

Производные оксифедрина вначале были рекомендованы как антиангинальные средства. Опыт показал, что, усиливая сократительную функцию миокарда, они одновременно учащают ритм сердечной деятельности, повышают артериальное давление и могут привести к увеличению потребности миокарда в кислороде. Как антиангинальные средства они нашли применение у больных ИБС преимущественно пожилого возраста при достаточном коронарном резерве на фоне диффузного кардиосклероза с редкими приступами стенокардии напряжения при

наличии брадикардии, гипотонии, нарушений сердечной проводимости и особенно при сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978].

Круг препаратов с положительным инотропным действием расширился также за счет производных нуклеозидов (инозие-Ф и отечественный препарат рибоксин). По фармакодинамическим свойствам рибоксин является предшественником АТФ, участвует в синтезе нуклеотидов, стимулирует окислительно-восстановительные процессы.

С созданием этих препаратов у клиницистов появилась надежда активно воздействовать на процессы преобразования энергии и энергетического обеспечения миокарда. Однако в связи с трудностью оценки эффективности этих препаратов в клинике потребовались длительные наблюдения.

Наши исследования [Комаров Ф. И. и др., 1979] показали, что рибоксин и инозие-Ф по влиянию на клинические проявления ХСН и показатели кардиогемодинамики существенно не различаются и оба препарата хорошо переносятся больными. В то же время мы не отметили достоверного снижения интенсивности или урежения частоты приступов стенокардии при применении этих препаратов в качестве антиангинальных средств. Улучшение параметров сократительной функции миокарда по данным динамического эхокардиографического исследования наблюдалось при применении рибоксина в суточной дозе 0,6—1,2 г при условии непрерывного лечения не менее 2—3 мес.

При сочетании нескольких препаратов с положительным инотропным действием (например, сердечные гликозиды и миофедрин или сердечные гликозиды и рибоксин) удавалось снизить дозу сердечных гликозидов и добиться максимального эффекта при уменьшении дозы гликозидов, т. е. применять в $1\frac{1}{2}$ раза меньшие дозы, чем при монотерапии, что свидетельствует о возможном потенцировании положительных инотропных эффектов [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., Янкин В. В., 1975].

Существенным дополнением к лечению ХСН сердечными гликозидами явились диуретические средства. В настоящее время в практике кардиолога имеется большой арсенал мочегонных препаратов с различными механизмами действия и фармакодинамическими эффектами. В нашей стране наибольшее распространение получили тиазидные производные (гипотиазид, циклометиазид, новидрекс), лазикс (фуросемид), этикриновая кислота (урегит), конкурентные антагонисты альдостерона (альдактон, верошпирон), а также нетиазидные сульфаниламиды (бринальдикс, гигротон), неконкурентные антагонисты альдостерона (триамтерен, птерофен) и комбинированные препараты (триампур, альдозид и др.).

До последних лет при застойной декомпенсации диуретиче-

ские препараты применялись в комплексе с сердечными гликозидами и другими препаратами. С конца 70-х годов диуретики все чаще используются в виде монотерапии в качестве первого средства у больных с ХСН. При этом основным механизмом их действия используется гемодинамическая разгрузка левого желудочка в результате уменьшения объема циркулирующей крови.

Кроме того, получены данные о том, что фуросемид в дозе 40 мг/сут способен уменьшать интенсивность стенокардии: по субъективным ощущениям в 5 раз, по результатам тестов с нагрузкой степень депрессии интервала *ST* уменьшается на 60%. Эти эффекты находились в прямой зависимости от степени улучшения гемодинамических показателей снижения давления заполнения левого желудочка и были более отчетливыми у больных хронической ИБС с признаками нарушения функции левого желудочка [Сивков И. И., Кукес В. Г., 1973]. Однако нельзя не учитывать возможные побочные действия мочегонных средств, особенно при длительном применении у лиц пожилого возраста, в связи с развитием гипокалиемии и ухудшением толерантности к глюкозе [Сивков И. И., 1977]. Комбинация салуретиков с конкурентными антагонистами альдостерона способствует уменьшению метаболического ацидоза в результате задержки в организме калия.

Таким образом, в настоящее время диуретические лекарственные средства весьма широко используются при лечении ХСН, причем сфера их применения расширилась, и тактика монотерапии этими препаратами, особенно у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью ранних стадий, внедряется в практику. Новым и весьма перспективным направлением патогенетической фармакотерапии ХСН является лечение путем периферической вазодилатации.

Современная классификация периферических вазодилататоров представлена в табл. 27. Периферические вазодилататоры (ПВ) делятся на преимущественно венозные (нитроглицерин в малых дозах, нитраты пролонгированного действия; молсидомин в малых дозах), преимущественно артериальные (фентоламин, гидралазин) и смешанные (нитроглицерин и молсидомин в больших дозах — не менее 0,1 мг на 1 кг массы тела, нитропруссид натрия, празосин, нифедипин).

По скорости наступления эффекта среди ПВ можно выделить препараты немедленного (нитроглицерин, корватон при внутривенном или сублингвальном приеме либо в виде мази) и замедленного действия (изосорбид динитрат, тетраэритритол, пента-, тетра-, динитраты, каптоприл, гидралазин, празосин).

По механизмам вазодилатирующего эффекта ПВ также неоднородны: фентоламин блокирует α -адренергические рецепторы, гидралазин действует на гладкие миофибриллы артериол, нифедипин является антагонистом ионов кальция, празосин действует на гладкие мышцы сосудов и одновременно блоки-

Т а б л и ц а 27. Классификация периферических вазодилататоров

Основное фармакологическое действие	Основное место приложения	Лекарственный препарат
Влияние на сосудистое русло	Преимущественно артериальные сосуды	Фентоламин Гидралазин
	Преимущественно венозные сосуды	Празосин Нитраты
Блокаторы α -адренергических рецепторов	Преимущественно артериальные сосуды	Дроперидол Фентоламин Празосин
Непосредственное воздействие на гладкую мускулатуру сосудов	На артериальные сосуды	Гидралазин Эндралазин Нифедипин
	На венозные сосуды	Нитраты в малых дозах
	На артериальные и венозные сосуды	Празосин Нитраты в больших дозах Нитропруссид натрия
Ингибиторы превращающего фермента	На превращение ангиотензина I в ангиотензин II и на гладкую мускулатуру артериол	Каптоприл Эналаприл

рует постсинаптические α -адренергические рецепторы, каптоприл является ингибитором превращающего фермента, но все же они так или иначе влияют на пред- и постнагрузку миокарда.

Независимо от механизма действия ПВ их фармакодинамические эффекты характеризуются в основном уменьшением притока крови к сердцу за счет преимущественного увеличения емкости венозной части сосудистого русла и минутного объема крови вследствие преимущественного увеличения емкости артериолярного звена периферической сосудистой системы.

В настоящее время накапливается опыт применения ПВ при острой и хронической сердечной недостаточности, в том числе при остром инфаркте миокарда, с одной стороны, и начальных стадиях ХСН у больных с ИБС и клапанными пороками — с другой.

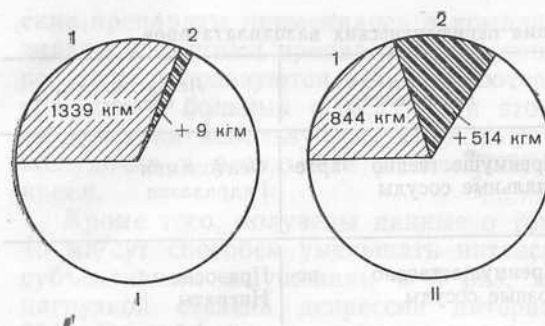


Рис. 28. Динамика толерантности к велоэргометрической нагрузке у больных ИБС под влиянием лечения нитратами пролонгированного действия в зависимости от наличия (I) или отсутствия (II) признаков начальной стадии сердечной недостаточности; 1 — исходная толерантность к нагрузке; 2 — выявленный прирост объема выполненной работы на велоэргометре.

Полученные нами данные, как и результаты исследований других авторов [Комаров Ф. И. и др., 1980; Мухарлямов Н. М., 1981], свидетельствуют о высокой эффективности этих препаратов при лечении больных с ХСН с застоем в малом круге кровообращения. Из 56 больных с документированной при коронароангиографии и/или с помощью велоэргометрического теста ангинозной формой ИБС с признаками начальной стадии сердечной недостаточности положительный эффект лечения получен у 98,2% больных, леченных нитратами или корватоном (рис. 28). Прием препаратов (нитронг в дозе 12—26 мг/сут и корватон в дозе 3,3—6 мг/сут) в виде монотерапии в условиях слепого метода с применением плацебо уже через 2 нед лечения улучшал состояние больных, уменьшал частоту и интенсивность стенокардии и повышал толерантность к физической нагрузке в условиях велоэргометрического теста. Наряду с этим по данным эхокардиографии уменьшались размеры полости левого желудочка, его конечный систолический и конечный диастолический объем, увеличивались также такие показатели сократимости, как скорость циркулярного сокращения миокарда и фракция выброса.

Антиангинальный эффект наблюдался практически у всех больных, а реальный прирост толерантности к физической нагрузке — лишь у больных, у которых на высоте нагрузки имелись признаки нарушения кровообращения в малом круге. Как правило, у этих больных корватон и нитраты уменьшали зоны асинергии, которые, по-видимому, являлись причиной дисфункции миокарда и развития сердечной недостаточности.

Применение нитратов, особенно внутривенное введение, сопряжено с опасностью снижения артериального давления, что приводит к уменьшению кровенаполнения коронарных сосудов и может стать причиной усугубления ишемии. В связи с этим у больных острым инфарктом миокарда с застойной сердечной недостаточностью при применении нитратов не рекомендуется снижать давление наполнения левого желудочка ниже 15 мм рт. ст., а систолическое — ниже 1/3 от исходного [Чазов Е. И., Руда М. Я., 1979]. При применении препаратов,

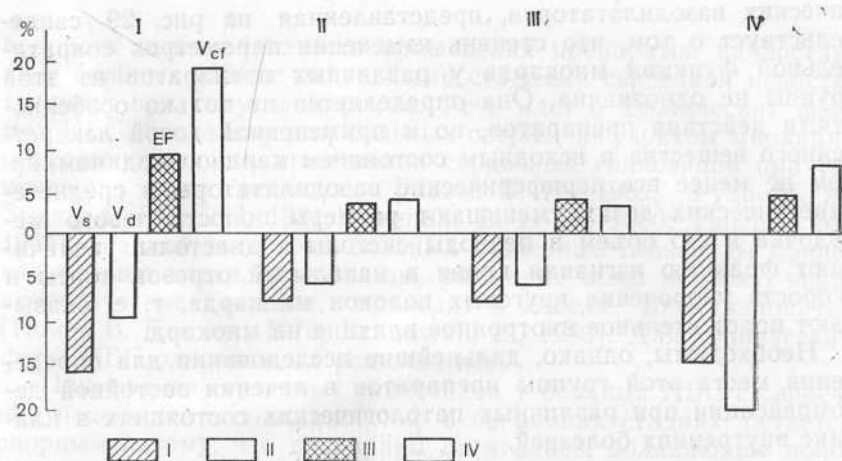


Рис. 29. Динамика эхокардиографических показателей под влиянием периферических вазодилататоров.

На оси ординат — изменения некоторых эхокардиографических показателей по сравнению с исходными под влиянием лечения нитратами (I), гидролазином (II), празозином (III), каптоприлом (IV). На оси абсцисс — показатели. Остальные обозначения те же, что на рис. 11.

влияющих преимущественно на артериолярную стенку, в частности гидралазина, помимо указанных предосторожностей, необходимо следить за динамикой минутного объема сердца.

Данные свидетельствуют о том, что при применении ПВ необходим тщательный инструментальный контроль за параметрами кардиогемодинамики.

Влияние нифедипина на деятельность сердца несколько отличается от влияния других ПВ. Это связано с тем, что, помимо вазодилатирующего эффекта, препарат может оказывать отрицательное инотропное действие за счет блокады медленных каналов входа Ca^{2+} [Ольбинская Л. И., Варганова О. А., 1984].

Возможности лечения застойной сердечной недостаточности и рефрактерных к терапии ее форм значительно повышаются с внедрением в клиническую практику нового препарата из группы ПВ — каптоприла производства США и Индии.

Механизмы действия этого препарата полностью не изучены. Основной его эффект — блокада образования ангиотензина II посредством ингибирования превращающего фермента. Препарат влияет также на содержание брадикинина и простагландинов наряду с ослаблением симпатической реактивности. Он снижает частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление, диастолическое давление в легочной артерии, системное и легочное сосудистое сопротивление и увеличивает сердечный выброс [Ольбинская Л. И., Мохова О. В., 1984].

Динамика эхокардиографических показателей насосной и инотропной функции сердца под влиянием различных перифе-

рических вазодилататоров, представленная на рис. 29 свидетельствует о том, что степень изменения параметров сократительной функции миокарда у различных препаратов из этой группы не однозначна. Она определяется не только особенностями действия препаратов, но и примененной дозой лекарственного вещества и исходным состоянием кардиогемодинамики. Тем не менее все периферические вазодилататоры в среднетерапевтических дозах уменьшают размеры полости левого желудочка и его объем в периоды систолы и диастолы, увеличивают фракцию изгнания крови в начальный отрезок аорты и скорость укорочения круговых волокон миокарда, т. е. оказывают положительное инотропное влияние на миокард.

Необходимы, однако, дальнейшие исследования для определения места этой группы препаратов в лечении застойной декомпенсации при различных патологических состояниях в клинике внутренних болезней.

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СНИЖЕННЫМ МИОКАРДИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

Почти два столетия сердечные гликозиды играют основную роль в фармакотерапии застойной недостаточности кровообращения. Основными показаниями к назначению дигиталисных препаратов в настоящее время остаются застойная декомпенсация и наджелудочковая тахикардия. В последние десятилетия показания к назначению сердечных гликозидов несколько расширились и формулируются как сердечная недостаточность или угроза ее развития [Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978; Мухарлямов Н. М., 1978; Шевченко О. П., Гасилин В. С., 1978; Насонова Т. И., 1982; Harding P. et al., 1973; Döckert K., 1979].

Возможность выявления «субклинической» стадии сердечной недостаточности с помощью комплекса инструментально-рентгенологических методов привела к попытке фармакологической коррекции этой стадии, в частности к попытке использовать сердечные гликозиды у больных с органическими поражениями сосудов или клапанов сердца с профилактической целью до появления клинически выраженных застойных явлений. Однако вопросы стратегии и тактики терапии сердечными гликозидами больных с начальными стадиями сердечной недостаточности остаются во многом спорными, не совсем ясными и требуют дальнейшего изучения, особенно в отношении отдаленного прогноза, причем, как это ни парадоксально, по мере накопления опыта применения сердечных гликозидов на ранних стадиях сердечной недостаточности количество спорных вопросов не уменьшается, а по некоторым аспектам даже увеличивается.

Одним из краеугольных дискуссионных вопросов остается

вопрос о целесообразности применения препаратов наперстянки у больных ИБС с начальными стадиями сердечной недостаточности при синусовом ритме. Речь идет о хронических формах ИБС, поскольку для больных острым инфарктом миокарда нецелесообразность применения сердечных гликозидов при синусовом ритме доказана [Чазов Е. И., 1982; Руда М. Я., Зыско А. П., 1977, 1981; Magnani V. et al., 1980; Tancheri M., 1981]. Данной категории больных сердечные гликозиды приносят больше вреда, чем пользы, расширяя зоны некроза, перинекротические участки, приводят к гибели миокардиоцитов [Попов В. Г. и др., 1976; Braunwald E., 1980]. Для хронических форм ИБС однозначных решений нет.

Применение сердечных гликозидов у больных ИБС с сердечной недостаточностью, особенно в ее ранних стадиях, остается спорным потому, что препараты дигиталиса, обладающие положительным инотропным действием, усиливают сократительную функцию миокарда и тем самым увеличивают потребность миокарда в кислороде, что может способствовать усилению стенокардии. С другой стороны, сердечные гликозиды уменьшают размеры сердца, тем самым, по закону Лапласа, уменьшают интрамиокардиальное напряжение, что ведет к снижению потребности миокарда в кислороде и уменьшению стенокардии.

Нельзя забывать также способность гликозидов наперстянки повышать активность эктопических очагов возбуждения мышцы сердца, что само по себе может происходить у больных ИБС.

В противовес этим данным имеются данные [D. Geppon et al., 1974], доказывающие существование зависимости между тяжестью стенокардии, степенью дисфункции левого желудочка, состоянием анаэробного метаболизма и характером изменений на ЭКГ. Нарушение коронарного кровотока и неадекватное насыщение кислородом миокарда приводит к его метаболическим изменениям. Такие нарушения чаще происходят в субэндокардиальных участках, где даже при нормальных условиях капиллярное кровообращение не столь выражено, чем в других отделах миокарда. Важную роль при этом играют структурные изменения в миокардиоцитах.

Чем чаще приступы стенокардии, чем ниже коронарный резерв, тем больше нарушается энергетический обмен миокарда, а следовательно сократительная и гемодинамическая его функции.

Действительно, повышение КДДЛЖ у больных ИБС, которое мы определяли по диастолическому давлению в легочной артерии во время выполнения велоэргометрической пробы, приводит к ухудшению коронарной перфузии, снижению толерантности к физической нагрузке с повышением энергозатрат, неадекватным мощности выполняемой работы. Премедикация сердечными гликозидами обуславливает снижение диастолического давления в легочной артерии (КДДЛЖ соответственно)

Таблица 28. Динамика основных спироэргометрических показателей под влиянием строфантина у больных ИБС с рубцовыми изменениями миокарда на ЭКГ (I) и без них (II), $M \pm m$

Показатель	Подгруппы	
	I	II
Потребление кислорода на 1 кг массы тела	$+0,791 \pm 0,265$	$+0,506 \pm 1,279$
Прирост потребления кислорода на 1 кг массы тела	$+1,194 \pm 0,256$	$+1,129 \pm 1,718$
Кислородный пульс	$+1,652 \pm 0,380$	$+1,038 \pm 1,156$
Прирост кислородного пульса	$+1,441 \pm 0,372$	$+1,322 \pm 1,705$
Коэффициент восстановления или частное отдыха	$+0,709 \pm 0,150$	$+0,192 \pm 0,350$
Потребление кислорода на 1 кгм работы	$+0,016 \pm 0,301$	$+0,014 \pm 0,189$
Сумма полупериодов адаптации и восстановления	$-25,00 \pm 12,16$	$-44,60 \pm 16,36$
Индекс внутренней работы сердца	$-25,57 \pm 4,878$	$-17,694 \pm 11,9$
Индекс хронотропного резерва	$-5,000 \pm 3,964$	$-4,000 \pm 3,647$

в условиях нагрузки той же мощности, позволяет увеличить мощность и объем работы при меньших энергозатратах [Ольбинская Л. И. и др., 1976].

Протективное действие сердечных гликозидов у больных ИБС с сердечной недостаточностью наблюдается и при проведении спироэргографических исследований. При наличии коронарной недостаточности и начальной стадии сердечной недостаточности при спироэргометрии отмечается повышение потребности в кислороде, неадекватное мощности нагрузки. Сердечные гликозиды нормализуют потребность в кислороде сообразно объему работы и повышают переносимость нагрузок при тех же энергозатратах.

В условиях острой строфантиновой пробы [Ольбинская Л. И. и др., 1974; Комарова Ф. И., Ольбинская Л. И., 1978] показатели физической работоспособности по данным спироэргометрического исследования значительно улучшались (табл. 28).

Об этом свидетельствовали данные о потреблении кислорода на 1 кгм работы и на 1 кг массы тела, продолжительность восстановительного периода и величина кислородного долга. Больные, у которых была положительная реакция на введение строфантина в условиях острой лекарственной пробы, получали длительное лечение принимаемыми внутрь сердечными гликозидами (дигоксин в дозе 0,25—0,5 г/сут) с периодическим клинико-инструментальным контролем (1 раз в 2—4 мес) в условиях велоэргометрической нагрузки.

Длительные наблюдения за этими больными (3—5 лет) показали, что в результате дигитализации процент больных, у которых имелись признаки сердечной недостаточности и низ-

кая толерантность к нагрузкам, снизился с 32 до 25,7%, а процент больных, у которых выявлялись признаки преходящего застоя в малом круге кровообращения, уменьшился с 19,2 до 9,3%. Ретроспективный индивидуальный анализ позволил выделить подгруппу больных, у которых результаты длительной дигитализации были наиболее отчетливыми и не только привели к исчезновению признаков миокардиальной недостаточности, но и намного улучшили переносимость повседневных нагрузок, уменьшили тяжесть приступов стенокардии, до назначения сердечных гликозидов плохо поддававшейся лечению «коронароактивными» препаратами. Таких больных было 19, мужчины в возрасте 44—59 лет имели признаки постинфарктного и диффузного кардиосклероза. У всех этих больных повысились мощность нагрузки и объем выполненной работы.

Ретроспективный анализ данных инструментального обследования показал, что при первом обследовании в условиях нагрузки у больных был II тип изменений в малом круге кровообращения, характеризующийся преходящим застоем в легких [Ольбинская Л. И., Китаева И. Т., 1979].

Следовательно, сердечные гликозиды при длительной дигитализации в результате приема внутрь их малых доз показаны больным ХИБС с наличием начальной стадии сердечной недостаточности застойного типа, т. е. с явлениями нарушения насосной функции миокарда и гиперволемии малого круга в условиях нагрузки. Эти данные, касающиеся применения дигиталиса у больных ИБС с начальными стадиями сердечной недостаточности, совпадают с результатами других исследований [Насонова Т. И., 1982; Gambassi G., Carbonin P., 1980; Asmann L. et al., 1980; Larbig D., 1981].

Нам хотелось бы остановиться еще на одном спорном вопросе: допустим ли подбор доз сердечных гликозидов при лечении начальных стадий сердечной недостаточности только на основании наблюдения за динамикой клинических проявлений недостаточности и результатов инструментального обследования или такой подход неправилен и необходимы динамические фармакокинетические исследования с определением концентрации гликозида в крови. Мнения по этому поводу крайне противоречивы. Одни авторы считают обязательным контроль за концентрацией препарата в крови [Rietbrock N., Alken R., 1980; Storstein L., 1980], другие полагают, что можно осуществлять подбор доз сердечных гликозидов на основании клинических данных [Asmann L. et al., 1980; Larbig D., 1981].

Конечно, оптимальная терапия гликозидами наперстянки требует контроля за концентрацией препарата в крови, поскольку, с одной стороны, сердечные гликозиды обладают незначительной терапевтической широтой действия, что сопряжено с опасностью развития интоксикации, с другой — концентрация препарата в крови прямо пропорциональна биологической доступности препарата и обратно пропорциональна объему

распределения, константе выведения и дозируемому интервалу между приемами препарата [Сметнев А. С. и др., 1977; Виноградов А. В., Харлай Г. В., 1981].

Однако, несмотря на теоретическую возможность лечения дигиталисом под контролем его концентрации в плазме крови, следует признать, что подбор доз сердечных гликозидов в больничных условиях и особенно при лечении в условиях поликлиники чаще всего основан на данных динамики наблюдений за клиническими проявлениями заболевания и результатах повторных инструментальных обследований.

В наших исследованиях из 9 больных 5 получали насыщающие дозы дигоксина в течение 2 дней, а затем переходили на поддерживающие, 4 получали только поддерживающие дозы дигоксина. Оказалось что после 7—10 дней лечения в обеих подгруппах больных концентрация препарата в плазме крови была одинаковой. Следовательно, при лечении больных с начальной стадией сердечной недостаточности можно осуществлять подбор доз гликозидов на основании динамических клинико-инструментальных исследований и при этом не применять насыщающих доз, а назначить сразу поддерживающие дозы.

Появление в последние годы новых препаратов, способных улучшать функцию миокарда за счет влияния на пред- и постнагрузку (молсидомин, корватон, нитраты пролонгированного действия, стимуляторы β -адренергических рецепторов — оксифедрин, миофедрин, нонахлазин), поставило на повестку дня еще один вопрос: возможна ли адекватная замена препаратов наперстянки при лечении больных ИБС с начальной стадией сердечной недостаточности другими лекарственными средствами, способными оказывать положительное влияние на сократительную функцию миокарда? Проведенные нами клинико-эхокардиографические исследования у 58 больных ИБС в возрасте 32—76 лет с документированной велоэргометрической пробой и/или коронарографией показали, что миофедрин в дозе 32—64 мг/сут оказывает наименьшее положительное влияние на инотропную (динамика скорости циркулярного укорочения левого желудочка фракции выброса, конечных систолического и диастолического объемов) и насосную функцию сердца по сравнению с пролонгированными нитратами и корватоном.

Нитраты пролонгированного действия: нитрон в дозе 13—26 мг/сут, производное сиднонимина — молсидомин в дозе 3—6 мг/сут и дигоксин в дозе 0,25—0,5 мг/сут при контрольном исследовании через 2 нед от начала лечения в виде монотерапии давали приблизительно одинаковый эффект, но дигоксин обладал наибольшим положительным инотропным свойством (у 98,7% больных достоверно увеличивалась скорость кругового укорочения левого желудочка). Нитраты пролонгированного действия наиболее часто способствовали достоверному уменьшению полости левого желудочка и уменьшению конеч-

ного систолического и конечного диастолического объемов сердца (у 98,2% больных положительные результаты).

Учитывая эти факты и принимая во внимание выраженное антиангинальное действие нитратов и молсидомина, можно считать, что у больных ИБС со сниженным миокардиальным резервом эти препараты могут быть конкурентами сердечных гликозидов и им следует отдать предпочтение в качестве начального средства, улучшающего и коронарный и мышечный резервы сердца. Аналогичные данные имеются в работах О. П. Шевченко и В. С. Гасилина (1978), J. Manthey и соавт. (1980). Важно, как мы уже подчеркивали ранее, что молсидомин (и нитраты) способны оказывать положительное влияние на зоны асинергии, которые часто являются причиной дисфункции миокарда, приводящей к развитию и становлению сердечной недостаточности. Этот факт свидетельствует также в пользу применения препаратов, влияющих на пред- и постнагрузку, в качестве средств, способных адекватно заменить сердечные гликозиды при лечении начальной стадии сердечной недостаточности у больных ИБС.

Возможность применения диуретических препаратов как первого лекарственного средства при лечении ранних стадий сердечной недостаточности при сниженной сократительной функции миокарда остается спорной. В прекрасно поставленных клинических исследованиях [L. McNaffie и соавт., 1978] показано, что применение диуретиков в дозах, приводящих к стабилизации массы тела, может быть достаточно для нормализации функции миокарда, а добавление дигиталисных препаратов при стабильной массе тела не приводит к дальнейшему улучшению функции сердца.

Таким образом, не ставя под сомнение ценность дигиталисных препаратов для лечения застойной декомпенсации сердца, следует признать, что на начальных стадиях сердечной недостаточности у больных ИБС близкий эффект по влиянию на кардиогемодинамику можно получить при применении препаратов, уменьшающих пред- и постнагрузку на сердце, периферический венозный тонус, а также диуретических лекарственных средств.

У больных ИБС со сниженной сократительной функцией миокарда, но при отсутствии застойных явлений в легких, предпочтение следует отдавать препаратам, уменьшающим пред- и постнагрузку и дающим антиангинальный эффект (нитраты, молсидомин). При наличии застойных явлений в легких в условиях нагрузок средством выбора могут быть сердечные гликозиды и/или диуретики.

Подбор доз сердечных гликозидов у больных с миокардиальной недостаточностью может осуществляться на основании динамического наблюдения за клиническими проявлениями заболевания при условии применения не насыщающих, а поддерживающих доз с клинко-инструментальным контролем через 5—10 дней после начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании причин возникновения коронарной и миокардиальной недостаточности, патогенетических механизмов развития и прогрессирования этих патологических состояний, диагностики и фармакотерапии ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Однако многие вопросы остаются или недостаточно изученными, или спорными.

В главном клиническом синдроме коронарной недостаточности — приступе стенокардии (в клинике) и острой транзиторной коронарной недостаточности (в эксперименте) авторы выделяют ишемический и реперфузионный синдромы и понимают оба эти состояния как единое целое, причем результатом серии экспериментов показано, что нарушения биоэлектрической активности, электрической стабильности и механической деятельности сердца в период реперфузии выражены больше, а системы защиты различных уровней реагируют при возобновлении кровотока иначе, чем в момент ишемии участка миокарда.

На основании патофизиологических исследований разработаны принципы фармакотерапевтических подходов к коррекции и защите различных повреждаемых механизмов обеспечения нормального функционирования сердечно-сосудистой системы и разработаны методические подходы к их выявлению.

Для определения степени нарушения механизмов защиты в условиях ишемии и реперфузии миокарда сформулированы принципы диагностики коронарного и миокардиального резервов. Авторы исходят из положения, что в условиях клиники недостаточно диагностировать состояние коронарного кровотока и сократительной функции миокарда в состоянии покоя, необходимо определение резервных возможностей в условиях повышенных требований к сердцу, например, в условиях физических нагрузок, стрессовых ситуаций.

Фармакотерапевтическая коррекция недостаточного коронарного и миокардиального резервов базируется на данных патогенетических механизмов повреждения и защиты процессов энергетического обеспечения сердца: нарушений синтеза, транспорта энергии и утилизации энергии АТФ, повреждения мембран и ферментов клеток миокарда, перекисного окисления липидов, дисбаланса ионов и жидкости в мышце сердца и т. п.;

на точной оценке степени коронарного и миокардиального резервов и достаточном знании особенностей фармакодинамики и фармакокинетики современных лекарственных средств, позволяющих корректировать поврежденные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях недостаточного коронарного и миокардиального резервов.

Авторы на основании собственных данных попытались ответить на многие спорные вопросы фармакотерапии коронарной и миокардиальной недостаточности, возникающие у постели больного, оценив достоинства и недостатки лекарственных средств, корректирующих деятельность сердца путем регуляции экстракардиальных механизмов нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы (блокаторы и стимуляторы бета-адренергических рецепторов), интракардиальных механизмов (антагонисты кальция), путем применения препаратов, изменяющих пред- и постнагрузку на сердце (нитраты, корватон).

Представлены перспективные направления введения некоторых из этих лекарственных средств в организм: бета-адреноблокаторов с помощью электрофореза, пролонгированных нитратов — с помощью полимерной пленки с нитроглицерином, наклеивающейся на десну, а также результаты экспериментальных и клинических исследований с долгодействующими (до 24 час) лекарствами (коргард), периферическими вазодилататорами с различными механизмами действия (празосин, каптоприл); возможности многолетнего применения некоторых лекарственных средств (бета-адреноблокаторы, органические нитраты и их комбинации) для проведения медикаментозной вторичной профилактики коронарной недостаточности, сердечных гликозидов, корватона — сердечной недостаточности начальных стадий.

Конкретные рекомендации по ранней диагностике коронарной и миокардиальной недостаточности и адекватной ее фармакотерапии, полученные на основе многолетних параллельных клинических и экспериментальных исследований авторов будут способствовать оптимизации диагностического и лечебного процессов у больных коронарной и миокардиальной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алабовский В. В., Кужман М. И., Кошарко К. А. Потеря K^+ митохондриями при фибрилляции, вызываемой усилением внутриклеточного входа Ca^{2+} . Кардиология, 1983, № 3, с. 60—63.
- Алмазова И. И., Лобова Н. М., Жулмбаева Р. М., Зырянов А. М. Состояние периферического, тканевого кровотока и кислородного режима тканей у больных с недостаточностью кровообращения и динамика этих показателей под влиянием периферических вазодилататоров. — Тер. арх., 1982, № 1, с. 75—79.
- Аникин В. В., Троцюк В. В. Микроциркуляция, толерантность к физической нагрузке и некоторые показатели гомеостаза у больных со стенокардией. — Кардиология, 1981, № 3, с. 92—95.
- Аронов Д. М. Коронарная недостаточность у молодых. — М.: Медицина, 1974. — 270 с.
- Бадалян Г. О., Тунян Ю. С., Епископосян Н. Г. и др. Изменения агрегационной способности и деформируемости эритроцитов у больных инфарктом миокарда в динамике заболевания. — Кровообращение, 1983, № 3, с. 12—15.
- Барц М. П., Гладкова А. И., Новикова Н. В. Состояние симпатико-адреналовой системы и SH-групп сердца при экспериментальном инфаркте миокарда. — Cor et vasa, 1979, vol. 21, N 4, p. 225—294.
- Беленков Ю. Н. Определение размеров левого желудочка и сократительной способности миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и ранними признаками недостаточности кровообращения. — Кардиология, 1975, № 4, с. 123—127.
- Беневоленский Д. С., Левицкий Д. О. Изменение кальцийтранспортирующей способности саркоплазматического ретикулула сердечной мышцы в условиях ацидоза. — Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра, 1981, № 2, с. 15—19.
- Бороян Р. Г., Акопов С. Э. Влияние простагландинов на структурно-функциональное состояние эритроцитов. — Журн. эксперим. и клин. мед., 1981, № 5, с. 488—492.
- Бусленко Н. С., Фитилова Л. М., Зингерман Л. С. Клиническая характеристика стенокардии в зависимости от поражения коронарных артерий. — Кардиология, 1975, № 5, с. 60—65.
- Виницкая К. Б. Определение содержания суммарных и связанных форм ацетилхолина в крови. — Лаб. дело, 1972, № 2, с. 89—90.
- Виноградов А. В., Харлай Г. В. Терапия хронической сердечной недостаточности дигоксином под контролем концентрации его в крови. — Кардиология, 1981, № 4, с. 11—15.
- Виноградов А. В., Чекарева Г. А., Арутюнов Г. П. и др. Динамика развития очага некроза по данным определения активности фракции МВ КФК и прекардиального картирования. — Кардиология, 1981, № 9, с. 14—17.
- Виноградов В. М., Пастушенков Л. В., Сумина Э. Н. Повышение резистентности к гипоксии с помощью гутимины. — Пат. физиол., 1981, № 4, с. 81—85.
- Вихерт А. М. Атеросклероз венечных артерий и коронарная болезнь сердца. — Тер. арх., 1973, № 12, с. 107—116.
- Ганелина И. Е., Розенберг Л. И., Чуринов В. Д. Острая коронарная недостаточность, предынфарктное состояние, начальный этап развития инфаркта миокарда (клинико-электрокардиографические параллели). — Кардиология, 1981, № 12, с. 23—27.

- Гасилин В. С., Сидоренко Б. А., Крамер А. А. Роль вазоспастического фактора при стенокардии у больных ишемической болезнью сердца. — Кардиология, 1982, № 2, с. 14—22.
- Гасилин В. С., Шевченко О. П., Мякишев А. А. Влияние нитроглицерина на сустану на объемы сердца у больных ишемической болезнью сердца. — Тер. арх., 1977, № 4, с. 40—43.
- Давыдов В. В., Твердохлеб В. П., Якушев В. С. Содержание креатинфосфата и активность креатинфосфокиназы в митохондриях кардиомиоцитов при инфаркте миокарда у крыс, подвергнутых действию эмоционально-болевого стресса. — Пат. физиол., 1983, № 1, с. 33—36.
- Долгова Н. П. Роль катехоламинов в активации гликогенолиза при осложнении экспериментального инфаркта миокарда фибрилляцией желудочков. — Кардиология, 1982, № 7, с. 101—105.
- Зарецкий В. В., Бобков В. В., Ольбинская Л. И. Клиническая эхокардиография. — М.: Медицина, 1979. — 290 с.
- Зубарев М. А., Вайнберг А. Г. Клинико-электрокардиографическая диагностика предынфарктного состояния. — Кардиология, 1978, № 1, с. 106—110.
- Калишевская Т. М. Проблемы атеросклероза, гипертонии, инфаркта миокарда и тромбоза в свете теории о функциональной роли противосвертывающей системы. — Пат. физиол., 1982, № 2, с. 82—86.
- Капелько В. И., Титов В. Н., Новикова Н. А. и др. Защитный эффект внеклеточного K^+ в миокарде при нарушении энергообразования. — Кардиология, 1983, № 3, с. 14—20.
- Коган Б. М., Соколова Д. А., Кузьмишкин Л. Е. Комплексная оценка функционального состояния миокарда и ее значение для врачебно-трудовой экспертизы больных ишемической болезнью сердца. — Тер. арх., 1976, № 6, с. 18—23.
- Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И. Начальная стадия сердечной недостаточности. — М.: Медицина, 1978. — 285 с.
- Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И. О классификации начальной стадии левожелудочковой сердечной недостаточности у больных хронической ишемической болезнью сердца. — Клин. мед., 1977, № 6, с. 31—38.
- Коррекция экстракардиальных влияний на сердце как метод лечения ишемической болезни сердца. Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф., Брагина Г. И. Фармакология и токсикология, 1982, № 3, с. 53—59.
- Косицкий Г. И. Аfferентные системы сердца. — М.: Медицина, 1975. — 207 с.
- Кудрин А. Н., Коган А. Х., Королев В. В. и др. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксидантов — селенита натрия и его комбинаций с витамином Е. — Кардиология, 1979, № 2, с. 115—118.
- Кукес В. Г., Князев М. Д., Боровков А. И., Аслибекян И. С. О коронарном резерве и дифференцированной теории при его нарушении. — Кардиология, 1976, № 6, с. 52—57.
- Ланг Г. Ф. Болезни системы кровообращения. — М.: Медгиз, 1957. — 484 с.
- Ланкин В. З. Перекиси липидов и атеросклероз. Гипотеза: роль холестерина и свободнорадикального перекисного окисления липидов в изменении свойств клеточных мембран при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. — Кардиология, 1980, № 8, с. 42—47.
- Литвицкий П. Ф. Симпатический механизм регуляции функции сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности различной деятельности. — Бюл. exper. биол., 1981, № 8, с. 17—20.
- Литвицкий П. Ф. Способ моделирования острой транзиторной коронарной недостаточности у крыс. — Бюл. exper. биол., 1982, № 8, с. 120—121.
- Литвицкий П. Ф. Динамика напряжения кислорода, перекисного окисления липидов в сердце и протективный эффект антиоксидантов при транзиторной ишемии миокарда. — Кровообращение, 1982, № 5, с. 6—11.
- Литвицкий П. Ф. Холинергический механизм регуляции функции сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности. — Бюл. exper. биол., 1982, № 12, с. 12—15.

- Литвицкий П. Ф., Якунин Г. А., Лаврова Л. А. и др. Особенности динамики некоторых показателей гемостаза при транзиторной коронарной недостаточности с различной длительностью периода ишемии миокарда. — Бюл. exper. биол., 1983, № 1, с. 24—27.
- Ляхов Н. Т., Живодеров В. М., Милов В. Г., Черников С. А. Катехоламины и 17-ОКС крови у больных инфарктом миокарда в хирургической и терапевтической клиниках. — Кардиология, 1979, № 5, с. 47—51.
- Мазаев В. А., Аронов Д. М. Сопоставление результатов селективной коронарографии и электрокардиографической пробы с физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца. — Кардиология, 1974, № 5, с. 17—25.
- Малиновский Н. Н., Одинцева И. А., Бобков В. В. Эхокардиография в диагностике дефекта межпредсердной перегородки. — Сов. мед., 1976, № 1, с. 8—8.
- Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В. Клиническая биохимия катехоламинов. — М.: Медицина, 1967. — 180 с.
- Меерсон Ф. З., Абдикалиев Н. А. Патогенез и предупреждение гипоксической контрактуры сердца. — Кардиология, 1981, № 4, с. 60—67.
- Меерсон Ф. З., Досмагамбетова Р. С. Нарушение сократительной функции неинфарктированного отдела сердца при экспериментальном инфаркте миокарда и его предупреждения ингибитором фосфолипаз хлорохином. — Бюл. exper. биол., 1983, № 2, с. 7—9.
- Мухарлямов Н. М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации. — М.: Медицина, 1978. — 247 с.
- Мухарлямов Н. М. Периферические вазодилататоры в лечении сердечной недостаточности. — Тер. арх., 1981, № 8, с. 7—10.
- Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Применение эхокардиографии в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы. — Тер. арх., 1974, № 3, с. 3—13.
- Мясников Л. А., Метелица В. И. Дифференцированное лечение хронической ишемической болезни сердца. — М.: Медицина, 1974. — 270 с.
- Насонова Т. И. Опыт длительного лечения больных недостаточностью кровообращения в амбулаторных условиях. — Тер. арх., 1982, № 1, с. 51—55.
- Оганов Р. Г., Виноградова И. В., Александров А. А. Состояние симпатико-адреналовой системы при приступах грудной жабы. — Кардиология, 1977, № 8, с. 70—73.
- Ольбинская Л. И., Брагина Г. И. Опыт длительного применения бета-адреноблокаторов при лечении больных хронической ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях. — Тер. арх., 1980, № 8, с. 99—102.
- Ольбинская Л. И., Варганова О. А. Антагонисты кальция в лечении ишемической болезни сердца. — Кардиология, 1984, № 2, с. 10—15.
- Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф., Брагина Г. И. Функция сердца в условиях блокады бета-адренорецепторов при различных вариантах стенокардии и локальной обратимой ишемии миокарда различной длительности. (Клинико-экспериментальное исследование). — Тер. арх., 1980, № 8, с. 50—54.
- Ольбинская Л. И., Брагина Г. И. «Влияние собственной симпатомиметической активности β-адренергических блокаторов при лечении больных ишемической болезнью сердца», Тер. архив, 1983, № 9, с. 35—40.
- Павельчук Л. К. Спироэргометрия как метод оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших инфаркт миокарда. — Кардиология, 1974, № 3, с. 69—74.
- Петросян Ю. С., Зингерман Л. С. Коронарография. — М.: Медицина, 1974. — 77 с.
- Позин В. М., Скуратовская С. Г. К исследованию нервного компонента после действия временной ишемии миокарда. — Кардиология, № 2, с. 109—111.
- Померанцев В. П., Боголюбов В. М. Актуальные вопросы кардиологии. — Сов. мед., 1975, № 4, с. 3—8.
- Попов В. Г., Бескровнова Н. Н., Желнов В. В. Влияние строфантина на метаболизм, содержание электролитов, ультраструктуру миокарда и со-

- кратительную функцию сердца в околоинфарктных зонах экспериментального инфаркта. — Кардиология, 1976, № 8, с. 12—20.
- Попов В. Г., Лазутин В. К., Хитров Н. К. и др. Содержание норадреналина и адреналина в разных зонах сердца у больных, умерших от инфаркта миокарда. — Кардиология, 1975, № 10, с. 102—107.
- Рабкин И. Х., Абугов А. М., Шабалкин Б. В. Оценка коллатерального кровообращения по данным селективной коронарографии. — Кардиология, 1973, № 11, с. 15—25.
- Рабкин И. Х., Свирищевский Е. Б., Бронзов Ю. В. и др. Изменение скорости коронарного кровотока под влиянием селективной коронарографии и приема нитроглицерина. — Кардиология, 1976, № 1, с. 78—83.
- Сакс В. А., Люлина В. Н., Черноусова Г. Б. и др. Изучение роли митохондриального изофермента креатинфосфокиназы (ЕС 2.7.3.2) в процессе переноса энергии в сердечных клетках. — Кардиология, 1975, № 9, с. 103—111.
- Свешиников В. А., Пеккер Г. Я. Определение активности холинэстеразы и ацетилхолинэстеразы. — Лаб. дело, 1965, № 6, с. 327—332.
- Сивков И. И. Лечение хронической недостаточности кровообращения. — Клин. мед., 1977, № 6, с. 9—16.
- Сидоренко Б. А., Шевченко О. П., Мазаев В. П., Хафизов Р. М. Случай стенокардии Принцметала с документированным спазмом коронарной артерии. — Кардиология, 1980, № 9, с. 103—105.
- Сметнев А. С., Добротворская Т. Е., Юзефович З. Д. и др. Анализ толерантности к дигоксину у больных ишемической болезнью сердца. — Кардиология, 1977, № 9, с. 14—20.
- Судаков К. В., Ульянинский Л. С. Нарушение сердечно-сосудистых функций при экспериментальном эмоциональном стрессе. — Вестн. АМН СССР, 1980, № 11, с. 37—47.
- Тунян Ю. С., Акопов С. Э., Меликян Н. Т., Мелкумова А. Г. Изменение функционального состояния тромбо- и эритроцитов у больных инфарктом миокарда. — Кардиология, 1983, № 1, с. 99—100.
- Удельнов М. Г., Тумаркина К. М., Орлова Ц. Р. Регуляция расслабления миокарда и проблемы активности диастолы. — Кардиология, 1977, № 8, с. 148—153.
- Фролькис Р. А. Некоторые показатели энергетических процессов в миокарде при дозированном ограничении коронарного кровотока. — Кардиология, 1979, № 9, с. 103—105.
- Ценов И. И., Мясников Л. А., Матвеева Л. С., Мазаев В. П. Искусственная предсердная стимуляция в диагностике ишемической болезни сердца. — Кардиология, 1974, № 4, с. 24—29.
- Чазов Е. И. Клеточные и молекулярные уровни атеросклероза. — Тер. арх., 1982, № 11, с. 3—8.
- Чазов Е. И. Спорные вопросы патогенеза и классификации ишемической болезни сердца. — Тер. арх., 1977, № 12, с. 3—8.
- Чазов Е. И., Руда М. Я. О лечении недостаточности кровообращения с помощью сосудорасширяющих средств. — Кардиология, 1979, № 8, с. 15—17.
- Черпаченко Н. М. Об изменении содержания калия и натрия в миокарде вне зоны экспериментального инфаркта. — Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра, 1979, № 2, с. 60—63.
- Шевченко О. П., Гасилин В. С. Влияние нитроглицерина, дигоксина и нидерала на асинергию миокарда у больных ишемической болезнью сердца. — Кардиология, 1978, № 9, с. 84—88.
- Шпак Л. В. О значении соотношения катехоламинов и ацетилхолина в остром периоде осложненного и неосложненного инфаркта миокарда. — Кардиология, 1978, № 7, с. 62—67.
- Шхвацабая И. К. Ишемическая болезнь сердца. — М.: Медицина, 1975. — 250 с.
- Шхвацабая И. К., Аронов Д. М., Зайцев В. П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. — М.: Медицина, 1978. — 318 с.

- Ahlquist R. P. A study of the adrebitropic reseptors. — Amer. J. Physiol., 1948, vol. 153, p. 586—600.
- Aintablian A., Hamby R., Garsman G. Correlation of heart size with clinical and hemodynamic findings in patients with coronary artery disease. — Amer. Heart. J., 1976, vol. 91, p. 21—27.
- Angelini P., Lupschanowski B., Brusca A. et al. Electrocardiogram and coronary angiography a study of 215 patients with clinical diagnosis of ischemic heart disease. — J. Ital. Cardiol., 1972, vol. 2, N 4, p. 471—483.
- Asmann L., Fiehring H., Haustein K. Probleme ders schnelldigitalisierung. — Ergeb. exp. Med., 1980, Bd 37, S. 71—78.
- Atterhög J.-H., Duner H., Pernow B. Hemodinamie studies with pindolol in hypertension. — Curr. Med. Res., 1977, vol. 4, Suppl. 5, p. 39—44.
- Azner J., Villa P., Rueda E. Platelet adhesiveness in ischemie heart disease. — Haemostasis, 1979, vol. 8, N 1, p. 38—46.
- Balcon R., Hoy I., Sowten J. E. Haemodynamic effects of rapid digitalisation following acute myocardial infarction. — Brit. Heart. J., 1968, vol. 30, p. 373—376.
- Baroldi A. Coronary heart disease significance of the morphological lesions. — Amer. heart J., 1973, vol. 85, N 7, p. 1—13.
- Baureisen E. Die Dynamic des Herzens im natürlichen Krieslauf Vorträge der Erlanger Physiologentagg. — Berlin — New York — Heidelberg: Springer, 1971.
- Berne R. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow — Circulat. Res., 1980, vol. 47, N 6, p. 807—813.
- Bertrand N., La Blance I., Tilmant P. et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. — Circulation, 1982, vol. 65, N 7, pt. I, p. 1290—1306.
- Cameron H., Ardlie N. The facilitating effects of adrenaline on platelet aggregation. — Prostagland. Leukotrien. and Med., 1982, vol. 9, N 1, p. 117—128.
- Carpenter M. Aktioxidant effect on protaglandin endoperoxide synthetase product profile. — Fed. proc., 1981, vol. 40, N 2, p. 189—194.
- Cherry G., Opie L. Decreased myocardial fibrinolytic activity following temporary ischaemia and reperfusion. — Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.), 1975, vol. 34, p. 210—213.
- Cobbe S., Pool-Wilson P. Continous coronary sinus and arterial monitoring during pacing-induced ischemia in coronary artery disease. — Brit. heart. J., 1982, vol. 41, N 4, p. 369—374.
- Cohen I., Widrich W., Duchion K. Electrophysiologic effects of nadolol. — Clin. Pharmacol. Ther., 1980, vol. 27, p. 248—249.
- Cohen I., Widrich W., Salit M., Vakowich R. Effect of nadolol on cardial impulse transmission. — Clin. Res., 1978, vol. 26, p. 500—505.
- Cohen M., Downey J., Sonneblich E. et al. The effects of nitroglycerini on coronary collateralis and myocardial contractility. — J. clin. Invest., 1973, vol. 52, p. 2836—2847.
- Cooper R., O'Rourke R., Karlner J. et al. Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of the mean rate of circumferential fiber shortening in man. — Circulation, 1972, vol. 46, p. 914—923.
- Corr P., Gross R., Sobel B. Arrhythmogenic amphiphill lipids and the myocardial cell membrane. — J. molec. cell. Cardiol., 1982, vol. 14, N 11, p. 619—626.
- Corya B., Rasmussen S., Knoebel S., Feigenbaum H. Echocardiography on acute myocardial infarction. — Amer. J. Cardiol., 1975, vol. 36, p. 1—10.
- Cote I., Inlien P., Lepage M., Roy P. Triglyceride leberation in ischemic dog heart. — J. molec. cell. Cardiol., 1979, vol. 11, Suppl., N 1, p. 16—25.
- Dahlström U., Karlsson E., Wranne B. Hemodynamic effects of intravenous prenalterol in patients on long-term digoxin therapy for congestive heart failure. — Europ. Heart. J., 1982, vol. 3, p. 331—338.
- Darsee J. R., Kloner R. A., Braunwald E. Time course of regional function after coronary occlusions of 1 to 120-min duration. — Amer. J. Physiol., 1981, vol. 240, N 3, p. 399—407.

- Delahaye J., Gaspard Ph.* Le spasme coronarien. Revue generale et etude critique a propos de 87 observations perspnnelies d'angine de Prinzmetal. — Lyon. med., 1981, vol. 245, N 3, p. 123—140.
- Denej B., Geest H. D., Kesteloot H.* Influence of changes in myocardial contractility on the height and slope of the calibrated spex cardiogram. — Amer. J. Cardiol., 1973, vol. 32, p. 662—669.
- Dennison A.* Bedside clues to the diagnosis of heart failure. — Tex. med., 1967, vol. 63, p. 65—70.
- Dhalla N., Pierce G., Panagia V. et al.* Calcium movements in relation to heart function. — Basic Res. Cardiol., 1982, vol. 77, N 2, p. 117—139.
- Dodds A., Boyd M., Allen J., Bennett E.* Changes in red cell deformability and other haemorrheological variables after myocardial infarction. — Brit. Heart. J., 1980, vol. 44, N 5, p. 508—511.
- Döckert K.* Herzglykospidtherapie. — Jena: Fischer, 1979.
- Dollery C. T., Patenson J. W., Commolly M. J.* Clinical pharmacology of beta-receptor blocking drug. — J. clin. Prarm. Ther., 1969, vol. 10, p. 765—769.
- Donat K.* Früherkennung von Krnakheiten des Herzens und des Kreislaufs. — Internist, 1973, Bd 14, S. 42—48.
- Donato L.* Basic concepts of radiocardiography. — Semin. Nucl. Med., 1973, vol. 3, p. 111—130.
- Dorgie H., Howland E., Krihler D.* Role of calcium antagonists in cardiovascular therapy. — Brit. Heart. J., 1981, vol. 46, N 1, p. 8—16.
- Dubiel J.* Maximal velocity of contractile elements shortening (Vmax) in evaluation of heart muscle contractility. — Przegl. Lek., 1972, vol. 29, p. 885—889.
- Edler J.* Diagnostic use of ultrasound in heart disease. — Acta med. scand., 1955, vol. 308, p. 32—43.
- Effert S.* Pre- and postoperative evaluation of mitral stenosis by ultrasound. — Amer. J. Cardiol., 1967, vol. 19, p. 59—70.
- Ellis I., Kreutz L., Levine S.* Increasee plasma factor 4 (PF₄) in patients with coronary artery disease. — Circulation, 1978, vol. 57, Suppl. 11, p. 116—120.
- Favaloro R.* Surgical treatment of coronary arteriosclerosis by the saphenous vein graft technique. — Amer. J. Cardiol., 1971, vol. 28, p. 493—496.
- Feigenbaum H.* Echocardiographic examination of the left ventricle. — Circulation, 1975, vol. 51, N 1, p. 1—7.
- Fitzgerald J.* Cardioselctive beta-adrenergic blockade. — Proc. roy. Soc. Med., 1972, vol. 65, p. 761—764.
- Fleckenstein A.* Specific inhibitor's and promotores of Calcium Action in the excitation and this role in the prevention of Production of Myocardial lesions. — In: Calcium and the heart. Eds. P. Harris, L. Opie. New York, 1971, p. 135—139.
- Fleckenstein A., Döring H. I., Kommermeier H.* Experimental heart failure due to inhibition of utilization of highenergy phosphares. — In: Coronary circulation and energeties of the myocardium. Eds. G. Marchetti, B. Taccardi. Basel, 1967, p. 220—236.
- Flink E., Brick I., Shane S.* Alterations of long-chain free fatty acid and magnesium concentration in acuta myocardial infarction. — Arch. intern. med., 1981, vol. 141, N 4, p. 441—443.
- Falch I., Less M., Stanley S.* A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues. — J. Biol. Chem., 1959, vol. 226, p. 497—509.
- Folts I., Gallagher K., Rowe G.* Blood flow reduction in stenosed canine coronary arteries: vasospasm or platelet aggregation? — Circulation, 1982, vol. 85, N 2, p. 248—255.
- Forrest W.* A total of 254 cases of angine pectors treated with exprenalol in hospital practice — a monitored release study. — Brit. J. clin. Pract., 1972, vol. 26, p. 217—222.

- Frisch P., Kleipzig H.* Bedeutung der röntgenologischen Herzgrößenbestimmung für Verlaufsbeurteilung beim Herzkranken. — *Med. Klin.*, 1972, Bd 67, S. 1544—1547.
- Frischman W.* β -Adrenoceptor antagonists New drugs and new indication. — *New Engl. J. Med.*, 1981, vol. 6, N 305, p. 500—506.
- Froment R., Normand J.* Quelques conditions nouvelles du diagnostic et de traitement de l'angine de poitrine. — *Lyon. Med.*, 1972, vol. 227, N 7, p. 605—608.
- Gambassi G., Garbonin P.* L'impiego clinico del glicosidi cardioattivi. — *Atti. Soc. ital. Cardiol.*, 1980, vol. 39, p. 71—97.
- Gannon D., Harrison D., Schroeder J.* Hemodynamic observation in patients with instable angina pectoris. — *Amer. J. Cardiol.*, 1974, vol. 33, p. 17—42.
- Gensini G.* Coronary Circulation in Patients with and without Coronary Artery Disease and the Effects of Chewable Isosorbide Dinitrate. — *J. Ital. Cardiol.*, 1975, vol. 5, p. 714—723.
- Gerstenblith G., Onyang P., Achuff S. et al.* Nifedipine in un stable angina. A double-blind randomized trial. — *New Engl. J. Med.*, 1982, vol. 306, p. 885—889.
- Gibbs C.* Cardiac energetics. — *Physiol. Rev.*, 1978, vol. 58, N 1, p. 174—254.
- Godin D., Tucek J., Moore M.* Membrane alterations in acute myocardial ischemia. — *Canad. J. Biochem.*, 1980, vol. 58, N 10, p. 777—786.
- Gray K., Barritt D.* Echocardiographic assessment of aortic regurgitation. — *Brit. Heart. J.*, 1975, vol. 37, p. 691—699.
- Gross D.* Über die Beziehung der Dauer P-Zacke und der Höhe des diastolischen Blutdrucke bei gesunden Personen und bei Patients mit erhöhten arteriellen Blutdruck. — *Z. Kreisl. Forsch.*, 1971, Bd 60, S. 497—500.
- Haft I., Fani K.* Intravascular platelet aggregation in the heart induced by stress. — *Circulation*, 1973, vol. 47, p. 353—358.
- Harding P., Aronow W., Eisenman Y.* Digitalis as an antianginal agent. — *Chest*, 1973, vol. 64, p. 439—443.
- Harold D., Sanford P.* Transient reactive hyperemia inhibition after acute myocardial ischemia in dogs. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1982, vol. 14, N 5, p. 31—35.
- Hearse D., Humphrey S.* Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1973, vol. 5, N 4, p. 395—407.
- Hearse D., Yellon D.* The «Border Zone» in evolving myocardial infarction: controversy or confusion? — *Amer. J. Cardiol.*, 1981, vol. 47, N 6, p. 1334—1334.
- Heljant R., Kemp H., Gorlin R.* Coronary atherosclerosis, coronary collaterals and their relation to cardiac function. — *Amer. Intern. Med.*, 1970, vol. 73, N 2, p. 189—195.
- Hestrin S.* The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application. — *J. biol. Chem.*, 1949, vol. 180, N 1, p. 249—261.
- Hill A.* Abrupt transmission from rest to activity in muscle. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1949, vol. 136, p. 399—407.
- Hill A.* Mechanics of active muscle. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1953, vol. 141, p. 104—114.
- Hiltgen M., Guernonpres J., Barrillon A.* Relations between the degree of coronary artery lesions, cardiac pain and risk factors in 100 cases of ischemic heart diseases explored by selective coronary cineangiography. — *Coeur. Med. intern.*, 1972, vol. 11, N 3, p. 521—533.
- Hochstein P., Jain S.* Association of lipid peroxidation and polymerization of membrane protein with erythrocyte aging. — *Fed. proc.*, 1981, vol. 40, N 2, p. 183—188.
- Hood W., Rolett E.* Patterns of contraction in the human left ventricle. — *Circulation*, 1969, vol. 40, Suppl. III, p. 111—119.
- Horowitz Z.* Effect of nadolol and propranolol on the renal circulation. — *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1979, vol. 7, Suppl. 2, p. 2198—2255.

- Hubbard J. Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission. — *Physiol. Rev.*, 1973, vol. 53, N 3, p. 614—723.
- Hutton I., Murray R., Boyes R. et al. Hemodynamic effects of prenalterol in patients with coronary heart disease. — *Brit. Heart J.*, 1980, vol. 43, p. 134—137.
- Jacobus W., Lehninger A. Creatinkinase of rat heart mitochondria Coupling of cratine phosphorylation to electron transport. — *J. biol. Chem.*, 1973, vol. 248, p. 4803—4810.
- James J. Clinico-pathological correlations in coronary artery disease. — *Med. J. Aust.*, 1972, vol. 2, N 12, p. 10—12.
- Jennings R., Ganote C. Structural changes in myocardium during acute ischemia. — *Circulat. Res.*, 1974, vol. 35, Suppl. III, p. 156—168.
- Jennings R., Reimer K., Hill M., Mayer S. Total ischemia in dog hearts in vitro. — *Circulat. Res.*, 1981, vol. 49, N 4, p. 899—900.
- Jennings R., Hawkins H., Lowe I. et al. Relationship between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. — *Amer. J. Path.*, 1978, vol. 92, p. 187—214.
- Jones S. The nature of the coronary problem. — *Brit. Heart J.*, 1970, vol. 32, N 5, p. 563—591.
- Josephson I., Sperelakis N. On the ionic mechanism underlying adrenergic-cholinergic antagonism in ventricular muscle. — *J. gen. Physiol.*, 1982, vol. 79, N 1, p. 69—86.
- Joyner C. Echocardiography. — *Amer. Heart J.*, 1975, vol. 90, p. 413—419.
- Jugdutt S., Grover Ch., Hutchins M. et al. Myocardial infarction in the conscious dog: three-dimensional mapping of infarct, collateral flow and region at risk. — *Circulation*, 1979, vol. 60, N 5, p. 1141—1142.
- Karlner J., Boucjad R., Cault J. Hemodynamic effects of radiocontrast in man: a beat by beat analysis. — *Brit. Heart J.*, 1972, vol. 34, p. 347—355.
- Katz A., Messineo F. Lipid-membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium. — *Circulat. Res.*, 1981, vol. 48, N 1, p. 1—16.
- Killip Th. Unstable angina — an overview. — *Herz*, 1980, vol. 5, N 2, p. 72—78.
- Kirk E., Sonnenblick E. Newer concepts in the pathophysiology of ischemic heart disease. — *Amer. Heart J.*, 1982, vol. 103, N 4, pt. 2, p. 756—767.
- Klagmann S., Salve K., Camrini F. Hemodynamic effects of nifedipine in heart failure. — *Brit. Heart J.*, 1980, vol. 43, p. 440—446.
- Kleine N. Radiokardiographische Funktionsdiagnostik. — *Münch. med. Wschr.*, 1973, Bd 15, S. 2260—2264.
- Kloner R., Braunwald E. Observation on experimental myocardial ischemia. — *Cardiovasc. Res.*, 1980, vol. 14, N 7, p. 371—395.
- Kloner R., Ganote C., Jennings R. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. — *J. clin. Invest.*, 1974, vol. 54, p. 1496—1508.
- Kubicek W., Petterson R., Witson D. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1970, vol. 170, p. 724—732.
- Lamener L., Houtragers J., Voermans L. A comparison study of atenolol and penbutalol in hypertensive patients. — *Europ. Heart J.*, 1983, vol. 4, Suppl. D., p. 53—56.
- Lang E. Der Einfluß von Widerstands — und Volumenbelastung auf die systolischen Kontraktionszeiten der rechten und linken Herzens. — *Arch. Kreisl. — Forsch.*, 1971, Bd 66, S. 1—52.
- Langer G. Events of the cardiac sarcolemma localization and movement of contractile-dependent calcium. — *Fed. Proc.*, 1976, vol. 35, p. 1274—1278.
- Larbig D. Digitalis therapie der Herzinsuffizienz. Aktuelle aspekte. — *Therapiewoche*, 1981, Bd 31, N 5, S. 497—504.
- Lekven I., Anderssen K. Migration of 15 micron microspheres from infarcted 1976, vol. 36, p. 1—6.
- Lekven I., Anderssen K. Migration of 15 micron microspheres from infarcted myocardium. — *Cardiovasc. Res.*, 1980, vol. 14, N 5, p. 280—287.
- Lenzi S., Cuccurullo F. Salient metabolic feature in the myocardial cell. — *Pharmacol. Res. Commun.*, 1981, vol. 13, N 3, p. 251—263.

- Lund-Johansen P.* Central haemodynamic effect of beta-blockers in hypertension. A comparison between atenolol, metoprolol, timolol, penbutalol, alprenolol, pindolol and bunitrolol. — *Europ. Heart J.*, 1983, vol. 4, Suppl. D., p. 1—12.
- Luomanmäki X., Heikkilä J.* Duration of the phases of left ventricular mechanical systole in healthy men aged 45 to 64 years. — *Ann. clin. Res.*, 1969, vol. 1, p. 156—164.
- Lyon L., Nevius M.* Alprenolol treatment in angina pectoris. — *J.A.M.A.*, 1971, vol. 215, p. 1669—1675.
- McCarthy J., Palmer F.* Incidence and significance of coronary artery calcification. — *Brit. Heart J.*, 1974, vol. 36, N 5, p. 499—506.
- McCord J., Roy R.* The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1982, vol. 80, N 11, p. 1346—1352.
- McHaffie D., Purcell H., Mitchell-Heggs P., Guz A.* The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm. — *Quart. J. Med.*, 1978, vol. 188, p. 401—419.
- Magnani B., Bracchetti D., Malini P. L.* Indicationi e contraindicazioni al trattamento digitalico. — *Atti Sci. ital. Cardiol.*, 1980, vol. 39, N 2, p. 59—70.
- Manthey J., Dietz R., Leinberger H. et al.* Vasodilator therapy in heart failure limited by activation of vasoconstrictor mechanisms. — *Circulation*, 1980, vol. 62, N 4, pt. 2, p. 259—262.
- Marshall R., Parratt J.* The early consequences of myocardial ischemia and their modification. — *J. Physiol. (Paris)*, 1980, vol. 76, N 7, p. 699—715.
- Maseri A., Chierchia S., Chierchia S.* Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis and consequence. — *Progr. cardiovasc. Dis.*, 1982, vol. 25, N 3, p. 169—192.
- Maseri A., Severi S., De Nes M., L'Abbate A.* «Variant» angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. — *Amer. J. Cardiol.*, 1978, vol. 42, N 6, p. 1019—1035.
- Mason D., Spann J., Zelis R.* Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure. — *Progr. cardiovasc. Dis.*, 1970, vol. 12, p. 507—516.
- Mehta J., Conti C.* Verapamil therapy for unstable angina pectoris: review of double-blind placebo controlled randomized clinical trials. — *Amer. J. Cardiol.*, 1982, vol. 50, p. 919—922.
- Mehta I., Mehta P.* Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease. — *Amer. J. Cardiol.*, 1981, vol. 48, N 2, p. 366—374.
- Metha I., Pepine C., Day M. et al.* Short-term efficacy of oral verapamil in rest angina. A double-blind placebo-controlled trial. — *Amer. J. Med.*, 1981, vol. 71, p. 977—982.
- Moncada S., Gryglewski R., Buuiling S. et al.* An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable that inhibits platelet aggregation. — *Nature (London)*, 1976, vol. 263, p. 663—665.
- Moncada S., Vane J.* The role of prostacyclin in vascular tissue. — *Fed. proc.*, 1979, vol. 38, N 1, p. 66—71.
- Nayler W.* Adrenoreceptor agonists and antagonists. — *Med. J. Aust.*, 1972, vol. 2, Suppl. 2, p. 43—48.
- Nayler W., Poole-Wilson P., Williams A.* Hypoxia and calcium. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1979, vol. 11, N 7, p. 683—706.
- Neely J., Feuvray D.* The role of metabolic products in ischemic myocardium. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1980, vol. 12, N 8, Suppl. 1, p. 113—115.
- Nelins D., Schulz J., Spronger J. et al.* Über die Beziehungen von P. — *Zackendorfer und Blutdrucke.* — *Dtsch. Gesundh.*, 1972, Bd 27, S. 170—172.
- Neri-Serneri G., Gensini G., Abbate R. et al.* Increased fibrinopeptide A formation and thromboxane A₂ production in patients with ischemic heart disease: relationship with coronary pathoanatomy risk factors and clinical manifestation. — *Amer. Heart J.*, 1981, vol. 101, p. 185—194.
- Nobel M.* Problem concerning the application of concepts of muscle mechanics to the determination of the contractile state of the heart. — *Circulation*, 1972, vol. 45, p. 252—260.

- Oliva Ph.* Coronary arterial spasm and vasomotion (Part I) current concepts regarding their role in ischemic heart disease. — *Chest*, 1982, vol. 81, N 6, p. 740—743.
- Ollendorff P., Vash R., Valero A.* Effect of exercise and acclimatization on displacement apex cardiogram in normal young subjects. — *Brit. Heart J.*, 1971, vol. 33, p. 37—45.
- Opie L.* Myocardial infarct size. Part I. Basic considerations. — *Amer. Heart J.*, 1980, vol. 100, N 3, p. 355—372.
- Paratt J.* Pharmacological agents to aid the clinician in combating myocardial ischemia. — *Europ. Heart J.*, 1983, vol. 4, Suppl. D., p. 91—99.
- Parmley W., Chuck L., Sonnenblick E.* Relation of V_{max} to different models of cardiac muscle. — *Circulat. Res.*, 1972, vol. 30, p. 34—41.
- Paroci O., Maseri A., Simonetti J.* Management of unstable angina at rest by verapamil. A double-blind, cross-over study in coronary care unit. — *Brit. Heart J.*, 1979, vol. 41, p. 167—174.
- Pfallerott C., Meiselman H. J., Hochatcin P.* The effect of malonvidialehyde on erythrocyte deformability. — *Blood*, 1982, vol. 59, N 1, p. 12—15.
- Philipson K., Bers D., Nishimoto A.* The role of phospholipids in the calcium binding of silated cardiac sarcolemma. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1980, vol. 12, p. 1159—1173.
- Poplawska W.* Zachowanie się zalamkow P elektrokardiogramu u doświadczalnym zatorzo tetric wiencowich. — *Kardiol. pol.*, 1972, vol. 15, p. 207—214.
- Powell O., Slater J.* Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro — analogue of isoproterenol. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, vol. 122, p. 480—488.
- Preda I., Karpati P., Endoröcz E.* Myocardial noradrenaline uptake after coronary occlusion in the rat. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1975, vol. 46, N 2, p. 99—106.
- Prichard B.* Beta-adrenergic blocking drugs. — *Spectrum*, 1977, vol. 30, N 3, p. 33—38.
- Rater D., Pugh D., Gray W.* Practical significance of systolic time intervals in coronary artery disease. — *Chest*, 1973, vol. 64, p. 186—188.
- Singh B., Jewitt D.* β -Adrenergic receptor blocking drug in cardiac arrhythmias. — *J. Drug.*, 1974, vol. 7, p. 426—461.
- Sobel M., Salzman E., Davies G. et al.* Circulating platelet products in unstable angina pectoris. — *Circulation*, 1981, vol. 63, N 2, p. 300—306.
- Soloff L.* Clinical significance of the angiographic demonstration of coronary atherosclerosis. — *Amer. Heart J.*, 1972, vol. 83, N 6, p. 727—731.
- Sonnenblick E.* Force-velocity relations in mammalian heart muscle. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, vol. 202, p. 93—105.
- Sonnenblick E.* Contractility in the intact heart. Progress and problems. — *Europ. J. Cardiol.*, 1974, vol. 1, p. 319—324.
- Storstein L.* Klinische Pharmakologie von digitoxin. — *Ergeb., exp. med.*, 1980, Bd 37, S. 7—32.
- Strauer B.* Force. Velocity relations of isotonic relaxation in cardiac hypertrophy studied on the isolated human ventricular Myocardium. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1972, vol. 2, p. 318—317.
- Strauer B.* Kriterien zur Beurteilung der Myokardecontractilität am hypertrophierten Herzen. — *Klin. Wschr.*, 1973, Bd 51, S. 307—321.
- Strauer B.* Der Mechanismus der Nitroglyzerinwirkung von Aspekt der Myokardkontraktibilität. — *Z. Kardiol.*, 1973, Bd 62, S. 97—112.
- Szeczeres L.* Results obtained in pharmacological test with ildamen. — In: New aspects in the therapy of ischemic heart diseases under special consideration of the preparation ildamen (Oxyfedrin). Frankfurt/Main, 1976, p. 6—16.
- Rentrop K., Blanke H., Karsch K.* Effects of mousurgical coronary reperfusion on the left ventricle in human subjects compared with conventional treated with intracoronary infusion of streptokinase. — *Amer. J. Cardiol.*, 1982, vol. 49, N 1, p. 1—8.
- Rietbrock N., Alken R.* Therapie der herzinsuffizienz mit digitalis. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1980, Bd 105, N 46, S. 1622—1628.

- Riker W., Okamoto M. Pharmacology of motor nerve terminals. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1969, vol. 9, p. 173—203.
- Roskamm H. Frühdiagnostik einer gestorten Myokardfunktion. — *Z. allg. Med.*, 1972, Bd 48, S. 415—417.
- Roskamm H. Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. — *Herz Kreislauf.*, 1974, Bd 6, N 3, S. 120—124.
- Sabiston D. The coronary circulation. — *Johns Hopk. med. J.*, 1974, vol. 134, N 6, p. 314—329.
- Samuelsson B., Hamberg M., Malmsten C. et al. The role of prostaglandin endoperoxide and thromboxanes in platelet aggregation. — In: *Advances in prostaglandin and thrombosane research*. N. Y., 1976, vol. 2, p. 737—746.
- Sandri R. Le alterazioni dell'onda P. dell'elettrocardiogramma nell'ipertensione arteriosa. — *Minerva cardioangiol.*, 1976, vol. 24, p. 115—117.
- Scanlon P. The intermediate—coronary-syndrome. — *Progr. cardiovasc. Dis.*, 1981, vol. 23, N 5, p. 351—364.
- Schafer A., Handin R. The role of platelets in thrombotic and vascular disease. — *Progr. cardiovasc. Dis.*, 1979, vol. 22, N 1, p. 31—52.
- Schaper I., Mulch I., Winkler R., Schapiro V. Ultrastructural, functional and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: a study on the effect of global ischemia on the isolated dog heart. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1979, vol. 11, p. 521—541.
- Schmid-Schänbein H., Rieger H., Fischer T. Blood fluidity as a consequence of red cell fluidity: flow properties of blood and flow behavior of blood in vascular disease. — *Angiology*, 1980, vol. 31, N 5, p. 301—319.
- Schmidt-Volgt H. (Шмидт-Фойгт Х.) Скрытая сердечная недостаточность. — В кн.: *Достижения современной кардиологии*. М., 1970, с. 266—271.
- Schwartz M., Hawiger J., Timmons S. et al. Platelet aggregates in ischemic heart disease. — *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, 1980, vol. 43, N 3, p. 185—188.
- Shen A., Jennings R. Kinetics on calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. — *Amer. J. Pathol.*, 1972, vol. 67, N 3, p. 441—452.
- Shen A., Jennings R. Myocardium calcium and magnesium in acute ischemic injury. — *Amer. J. Pathol.*, 1972, vol. 67, N 3, p. 417—440.
- Siegel J., Sonnenblick E. Quantification and prediction of myocardial failure. — *Arch. Surg.*, 1964, vol. 89, p. 1026—1036.
- Sinapius D. Morphologie der Koronarsklerose bei Koronarkrankheit. — *Therapiewoche*, 1970, Bd 20, N 5, S. 193—197.
- Tancheri M. Therapie der herzinsuffizienz bei koronarer herzkrankheit. — *Therapiewoche*, 1981, Bd 31, N 5, S. 538—551.
- Tanchijia G. Postmortem angiographic studies on the intercoronary arterial anastomoses. — *Jap. Circulat. J.*, 1970, vol. 34, N 12, p. 1213—1220.
- Teichholz L., Kreulen T., Herman M., Corlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, vol. 37, p. 7—11.
- Tien M., Svingen B., Aust D. Superoxide dependent lipid peroxidation. — *Fed. proc.*, 1981, vol. 40, N 2, p. 179—182.
- Tomoda H., Sasamoto H. Myocardial shortening velocity as an index for the assessment of myocardial contractility. — *Jap. Heart. J.*, 1973, vol. 14, p. 193—201.
- Toshima H., Koca Y., Yoshioka H. et al. Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. A correlative study with clinical features. — *Jap. Heart. J.*, 1975, vol. 16, p. 377—393.
- Tranum-Jensen I., Janse M., Filet I. et al. Tissue osmolality cell swelling and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. — *Circulat. Res.*, 1981, vol. 49, N 2, p. 364—381.
- Tucek S. Acetylcholine synthesis in nervous. — *New York*, 1976. — 290 p.
- Vanbontie P., Levy M. Prejunctional cholinergic modulation of adrenergic neurotransmission in the cardiovascular system. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, vol. 238, N 3, p. 275—281.

- Velican C., Velican D.* The gelatinous plaque: its relation to coronary atherosclerosis. — *Med. Intern.*, 1980, vol. 18, N 2, p. 181—187.
- Vial C., Fout B., Goldschmidt D.* Phosphate and pH-dependence of creatine kinase with heart mitochondria. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1979, vol. 11, N 9, Suppl. N 2, p. 62—65.
- Vik-Mo H.* Effect of acute myocardial ischemia on platelet aggregation in the coronary sinus and aorta in dogs. — *Scand. J. Haemat.*, 1977, vol. 19, p. 68—74.
- Vik-Mo H., Mjos O.* Influence of free acid on myocardial oxygen consumption and ischemic injury. — *Amer. J. Cardiol.*, 1981, vol. 48, N 2, p. 361—365.
- Vlodaver Z., Edwards J.* Pathology of coronary atherosclerosis. — *Progr. Cardiovasc.*, 1971, vol. 14, N 3, p. 256—274.
- Walpurger G., Daniel W., Liese W.* et al. Myxom des rechten Vorhofes als kardiale Notfallsituation. Diagnose anhand der M-mode und Multiscan-Echocardiographie. — *Z. Kardiol.*, 1975, Bd 64, S. 1083—1094.
- Weglicki W., Owens K., Ruth R.* et al. Phospholipids and myocardial organelles in ischemia. — *J. molec. cell. Cardiol.*, 1979, vol. 11, Suppl. N 1, p. 65—68.
- Weisdorf D., Spodick D.* Duration of diastole versus systole length as correlates of left ventricular ejection time. — *Brit. Heart J.*, 1976, vol. 38, p. 282—284.
- Weiss J., Shine K.* Ionic events in ischemia and anoxia. — *Amer. J. Physiol.*, 1982, vol. 242, N 4, p. 619—628.
- Weissler A., Garrard G.* Systolic time intervals in cardiac disease. — *Med. Conc. cardiovasc. Dis.*, 1971, vol. 40, p. 1—9.
- Willems Ch., van Aken W.* Production of prostacyclin by vascular endothelial cells. — *Haemostasis*, 1979, vol. 8, N 3—5, p. 266—273.
- Willems J., Kyle M., Pillsbury H., Freis E.* First derivative of the apex cardiogram and systolic time intervals in evaluation of myocardial contractility in man. — *Amer. J. Cardiol.*, 1975, vol. 36, p. 873—879.
- Willis W., Russel R., Mantle J.* et al. Hemodynamic effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with unstable angina. — *Chest*, 1976, vol. 69, p. 15—21.
- Zimmerman A., Hulsman W.* Paradoxical influence of calcium ions in the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. — *Nature (London)*, 1966, vol. 211, p. 646—647.

Coronary and Myocardial Insufficiency. Moscow. «Meditsina», 1986, 272 p., ill.

By [#]L. I. OLBINSKAYA — State Prize Winner, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Diseases, Sechenov Medical Institute, Moscow; and P. F. LITVITSKI — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Pathologic Physiology at the same Institute;

The monograph summarizes results of many year experimental and clinical researches by the authors on the problem of coronary and myocardial insufficiency. It presents coronary insufficiency as a combination of ischemic and reperfusion cardiac syndromes, offers principle techniques for revealing coronary and myocardial reserves, formulates principles of pathogenetic therapy, gives an analysis of efficiency and tolerance of main groups of drugs, covers new ways of drug introduction (particularly by means of ointments and electrophoresis), describes indications for and contraindications against administration of different drugs and their most efficient combinations.

Readership: cardiologists, pathophysiologists, pharmacologists, functional diagnosis physicians, cardiosurgeons.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Патифизиология коронарной недостаточности. Коронарный резерв у больных ишемической болезнью сердца	7
Основные механизмы возникновения коронарной недостаточности	7
Коронарная недостаточность как совокупность ишемического и реперфузионного синдромов	24
Коронарный резерв у больных ишемической болезнью сердца	29
Глава II. Патифизиология сердечной недостаточности. Миокардиальный резерв у больных ишемической болезнью сердца	33
Основные механизмы развития миокардиальной недостаточности	34
Миокардиальный резерв у больных ишемической болезнью сердца	35
Глава III. Моделирование коронарной и сердечной недостаточности	68
Глава IV. Механизмы повреждения сердца при коронарной и миокардиальной недостаточности	75
Нарушение процесса энергетического обеспечения сердца	75
Нарушение синтеза АТФ	75
Нарушение транспорта энергии АТФ	86
Нарушение утилизации энергии АТФ	89
Особенности энергетического обеспечения сердца при постишемическом возобновлении коронарной перфузии	92
Повреждение мембран и ферментов клеток миокарда	96
Усиление перекисного окисления липидов	96
Активация мембраносвязанных фосфолипаз и гидролаз лизосом	108
Детергентное действие амфифильных липидов	110
Механизмы повреждения мембран и ферментов кардиоцитов при постишемическом возобновлении коронарного кровотока	111
Дисбаланс ионов и жидкости в мышце сердца при коронарной и миокардиальной недостаточности	117
Дисбаланс ионов и жидкости в мышце сердца при его локальной ишемии	118
Дисбаланс ионов и жидкости в мышце сердца при постишемическом возобновлении коронарной перфузии	125
Изменение экстра- и интракардиальных механизмов регуляции функции сердца	130
Изменение симпатергического и холинергического механизмов регуляции	132
Изменение активности интракардиальных механизмов регуляции	145
Изменение экстра- и интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности при постишемическом возобновлении коронарной перфузии	146
Глава V. Основные принципы фармакотерапии коронарной и миокардиальной недостаточности	152
Принципы защиты и коррекции механизмов энергообеспечения сердца	152

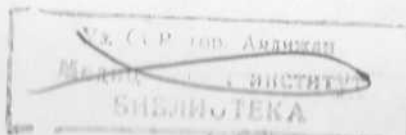
Принципы защиты и коррекции мембран и ферментов клеток миокарда	156
Принципы защиты и коррекции механизмов транспорта ионов в клетках миокарда	159
Принципы защиты и коррекции экстра- и интракардиальных механизмов регуляции сердечной деятельности	160
Глава VI. Медикаментозная терапия коронарной недостаточности путем воздействия на экстракардиальные механизмы регуляции функции сердца	163
Общая характеристика лекарственных средств, влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы через адренергические рецепторы	163
Кардиогемодинамические эффекты блокаторов β -адренергических рецепторов у больных с различными вариантами стенокардии и у экспериментальных животных	169
Влияние различных классов блокаторов β -адренергических рецепторов на клиническое течение заболевания и кардиогемодинамику у больных ишемической болезнью сердца. Л. И. Ольбинская, Г. И. Брагина	174
Сравнение клинических и кардиогемодинамических эффектов блокаторов и стимуляторов β -адренергических рецепторов у больных стенокардией и у экспериментальных животных	180
Спорные вопросы продолжительности лечения блокаторами β -адренергических рецепторов больных ишемической болезнью сердца	186
Новые направления применения блокаторов β -адренергических рецепторов в лечении больных ишемической болезнью сердца	192
Новые лекарственные формы блокаторов β -адренергических рецепторов	192
Новые пути введения в организм блокаторов β -адренергических рецепторов. Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, Н. Ф. Левченко	198
Глава VII. Медикаментозная терапия коронарной недостаточности путем воздействия на интракардиальные механизмы регуляции функции сердца	203
Общая характеристика лекарственных средств, влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы через интракардиальные механизмы регуляции	203
Кардиогемодинамические эффекты антагонистов кальция у больных с различными вариантами стенокардии. Л. И. Ольбинская, О. А. Вартанова	207
Кардиогемодинамические эффекты нитратов. Л. И. Ольбинская, Г. И. Брагина	213
Новые пути введения органических нитратов	221
Глава VIII. Фармакологическая коррекция экстра- и интракардиальных механизмов регуляции функции сердца с помощью комбинации лекарственных средств	232
Сочетанное применение блокаторов β -адренергических рецепторов сердца и органических нитратов. Л. И. Ольбинская, Г. И. Брагина	232
Глава IX. Медикаментозная терапия сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца	239
Современные аспекты фармакотерапии сердечной недостаточности	239
Спорные вопросы фармакотерапии начальной стадии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца со сниженным миокардиальным резервом	248
Заключение	254
Список литературы	256

CONTENTS

Preface	3
Introduction	5
Chapter I. Pathophysiology of coronary insufficiency. Coronary reserve in patients with heart ischemic disease	7
Chapter II. Pathophysiology of cardiac insufficiency. Myocardial reserve in patients with heart ischemic disease	33
Chapter III. Simulation of coronary and cardiac insufficiency	68
Chapter IV. Mechanisms of heart impairment in coronary and myocardial insufficiency	75
Chapter V. Main principles of pharmacotherapy of coronary and myocardial insufficiency	152
Chapter VI. Medicamentous therapy of coronary insufficiency by affecting extracardial mechanisms of heart function regulation	163
Chapter VII. Medicamentous therapy of coronary insufficiency by affecting intracardial mechanisms of heart function regulation	203
Chapter VIII. Pharmacological correction of extra- and intracardial mechanisms of heart's function regulation by drug combinations	232
Chapter IX. Medicamentous therapy of cardiac insufficiency in patients with heart ischemic disease	240
References	254

177569

ADT
AXB-RESURS MARKA
INV № 1835



ЛЮБОВЬ ИЛЬИНИЧНА ОЛЬБИНСКАЯ,
ПЕТР ФРАНЦЕВИЧ ЛИТВИЦКИЙ

**Коронарная и миокардиальная
недостаточность**

Зав. редакцией *Ю. В. Махотин*

Редактор *Д. И. Губкина*

Художественный редактор *В. Ф. Киселев*

Художник *Г. А. Шипов*

Технический редактор *С. П. Танцева*

Корректор *Т. Ф. Пашкова*

ИБ № 4407

Сдано в набор 17.10.85. Подписано к печати
04.04.86. Т-01334. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага
тип. № 1 имп. Гарнитура лит. Печать высокая.
Усл. печ. л. 17,0. Усл. кр.-отт. 17,0. Уч.-изд. л.
19,05. Тираж 33 000 экз. Заказ № 1377. Цена
1 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство
«Медицина». 103062, Москва, Петроверигский пер.,
6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР по делам
издательств, полиграфии и книжной торговли.
113105, Москва, Нагатинская ул., д. 1.