

Оригінальні дослідження

УДК 615.22:611-018.74:616.127-005.8

*Б.А. Аляви, Ш.А. Исхаков, Ш.К. Муминов, А.К. Турсунбаев,
Р.М. Толипов, М.Г. Мухамедова*

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Терапии и Медицинской Реабилитации, г. Ташкент, Узбекистан
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Резюме. С целью оценки влияния L-карнитина на маркеры воспаления и показатели эндотелиальной функции у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без зубца Q обследовано 40 пациентов с соответствующим диагнозом. Выявлен более выраженный вазодилатирующий эффект в группе L-карнитина с

параллельным снижением уровня маркеров системного воспаления.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, С-реактивный белок, фибриноген, L-карнитин, ОИМ без зубца Q.

Введение. В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения в индустриально развитых странах, где от данной патологии ежегодно умирают примерно 1,2 млн. человек, что составляет около 55 % общей смертности [1]. Причины возникновения сердечно-сосудистых заболеваний пока полностью неясны, однако благодаря экспериментальным, клиническим и эпидемиологическим исследованиям были выявлены ведущие механизмы патогенеза, значительная роль в которых отводится эндотелиальной дисфункции. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия играет ведущую роль в развитии различных заболеваний, таких, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет [2, 3]. Сегодня является очевидным, что эндотелий сосудов – активная система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем регуляции следующих процессов: модулирование тонуса сосудов и поддержание их анатомического строения; регуляция гемостаза и местного воспаления [4]. Эндотелиальные клетки постоянно подвергаются воздействию как гуморальных, так и механических факторов. К механическим факторам относятся гидростатическое давление крови на стенки сосудов, напряжение сдвига, возникающее в результате контакта эндотелия с потоком крови. Если функции эндотелия сохранены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие [5]. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет нарушения выработки вазоактивных веществ. Таким образом, эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между релаксирующими и

констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [6]. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: ишемия или гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислиппротеинемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, эндогенная интоксикация (почечная, печеночная недостаточность, панкреатит), экзогенная интоксикация (курение), гиперкалиемия, гипертензия [8]. В настоящее время существует несколько методов определения функционального состояния эндотелия. Они состоят из непосредственного определения уровня биологически активных веществ в сыворотке крови и оценки эндотелийзависимой вазодилатации сосудов при проведении функциональных проб. В качестве одного из показателей эндотелиальной дисфункции сегодня рассматривается недостаточная выработка оксида азота (NO) клетками сосудистого эндотелия [11]. Оксид азота – основной эндотелиальный фактор релаксации, вызывающий расслабление гладких мышц сосудов и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки, синтезируется с помощью семейства ферментов NO-синтаз в ряде тканей. Оксид азота играет важную роль в регуляции сократительной активности миокарда, свертываемости крови и клеточной пролиферации. Vallance P. в эксперименте установили, что подавление синтеза NO приводит к повышению артериального давления и сужению артерий [3]. Отмечено снижение концентрации в плазме крови и моче нитритов и нитратов у больных артериальной гипертензией [10]. Неблагоприятный прогноз и тяжелое течение инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза достоверно чаще наблюдается у больных с низким уровнем метаболитов оксида азота в моче и плазме [9].

Помимо эндотелиальной дисфункции в развитии острых сердечно-сосудистых событий определенную роль играет воспалительный процесс. Как известно, одними из информативных маркеров воспаления при ОИМ являются С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген плазмы. Споры о роли СРБ в атерогенезе ведутся до сих пор, однако на настоящий момент доказано, что СРБ специфически связывается с холестерином липопротеинов низкой плотности и в связанном виде активирует комплемент и инициирует воспалительный процесс [7]. СРБ обнаруживается в атеросклеротических бляшках, и, более того, показано, что в бляшках каротидной артерии происходит локальный синтез СРБ, что может быть причиной неоваскуляризации и повышения риска геморрагической трансформации. Повышенный уровень фибриногена является диагностически и прогностически значимым маркером атеросклероза, ассоциируется с его осложнениями и смертностью [8, 9]. Нарушения гемостаза в атерогенезе приводят к снижению тромборезистентности эндотелия, повышению агрегационной функции тромбоцитов и активности факторов свертывания, к угнетению фибринолитических функций эндотелия, что способствует развитию атеротромбоза [8, 10]. Показано, что окисленный фибриноген потенцирует активацию факторов свертывания крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышенную секрецию цитокинов макрофагами, что приводит к тромбогенным нарушениям гемостаза [11].

Коррекция эндотелиальной дисфункции, нормализация уровня фибриногена и СРБ являются новым направлением в практической кардиологии. Воздействие на данное звено патогенеза позволяет добиться больших результатов в лечении данной категории больных.

Цель исследования. Оценить влияние L-карнитина на маркеры воспаления и показатели эндотелиальной функции у пациентов с острым инфарктом миокарда без зубца Q (nonQ-waveMI).

Материал и методы. В исследовании участвовали 40 пациентов с верифицированным (по рекомендациям ESC GUIDELINES DESK REFERENCE 2011) диагнозом ОИМ без зубца Q. Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, весу и давности основного заболевания (табл.1). Все пациенты страдали артериальной гипертонией (АГ) II-III степени. Средняя масса тела составляла $89,8 \pm 3,7$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $30,2 \pm 1,7$ и окружность талии (ОТ) – $112,3 \pm 3,2$ см. Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острая аневризма ЛЖ, декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа, системные заболевания крови и соединительной ткани, требующие гормональной терапии, острые инфекционные заболевания, психические нарушения. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы на две группы. В I группе (n=22), пациентам с ОИМ без Q на фоне стандартной

базисной терапии (β -блокаторы, иАПФ/АРА, диуретики, статины, дезагреганты, антикоагулянты) был назначен L-карнитин в дозе 5г/сут. Пять дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут. в течении 10 дней. II группу составили 18 больных, отвечавших критерию включения в исследование, проходивших лечение по поводу ОИМ в том же отделении и не получавших средств метаболического действия. В динамике (на 1-е и 10-е сутки лечения) проводили оценку расчетных показателей эндотелийзависимой вазодилатации и маркеров воспаления.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата Mindray (Корея) линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике Celermajer и соавт. [8, 9]. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией.

Иммуноферментным методом исследовали содержание СРБ и фибриногена. Забор образцов плазмы осуществляли в первый день перед назначением базисной терапии и на 10-е сутки. Вариабельность уровней СРБ ранжировали по 2-бальной шкале. В 1-й ранжир вошли наблюдения с умеренно выраженными патологическими сдвигами, во 2-й ранжир – со значительными отклонениями от нормы (табл. 2). Исходно у 27 пациентов с ОИМ без зубца Q уровень СРБ составил $5,25 \pm 1,87$ мг/л, в то время как у остальных 13 пациентов этот показатель достигал $3,05 \pm 0,74$ мг/л (табл. 3). В обеих группах на момент поступления в стационар отмечался повышенный уровень фибриногена и составил $578 \pm 55,2$ ммоль/л.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica 6". Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки, для оценки достоверности их различий использовали критерий U Манна-Уитни. Для непараметрической корреляции использован критерий R Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В пробе с «реактивной гиперемией» прирост диаметра (D) плечевой артерии у больных обеих групп составил в среднем 8 % при сопоставимых показателях линейной скорости кровотока (ЛСК) между группами, что явно указывало на наличие дисфункции эндотелия (ДЭ).

На фоне проводимой базисной терапии в обеих группах наблюдалось улучшение показателей эндотелиальной функции, что отразилось в приросте диаметра плечевой артерии (табл. 3).

Таблиця 1

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования

	I группа n (%)	II Группа n (%)
Гипертензия в анамнезе (%)	10 (45 %)	9 (50 %)
Курение (%)	13 (59 %)	10 (55 %)
Алкоголь	12 (54 %)	7 (38 %)
Гиперхолестеринемия в анамнезе (%)	18 (81 %)	15 (83 %)
Сахарный диабет типа 2	8 (36 %)	5 (27 %)

Таблиця 2

Распределение больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q в зависимости от исходного уровня С-реактивного белка

Показатель	Исходно	
	I группа, n (%)	II группа, n (%)
СРБ 1-3 мг/л	5 (22,7 %)	8 (44,5 %)
СРБ 3-10 мг/л	17 (77,3 %)	10 (55,5 %)

Таблиця 3

Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в группах

Показатель	Исходно		10-е сутки	
	I группа	II группа	I группа	II группа
ЛСК исходно (см/с)	38,9±0,2	38,3±1,8	39,2±0,5	38,8±3,1
ЛСК после (см/с)	74,7±0,83	72,2±5,3	89,6±1,16	85,5±5,8
D артерии исходно (мм)	3,7±0,02	3,6±0,26	3,7±0,06	3,6±0,18
D артерии после (мм)	4,0±0,01	3,9±0,12	4,5±0,05**	4,1±0,19*
Реактивная гиперемия, %	92,2±0,79	91,9±0,79	126,6±1,24**	115,6±1,24*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$

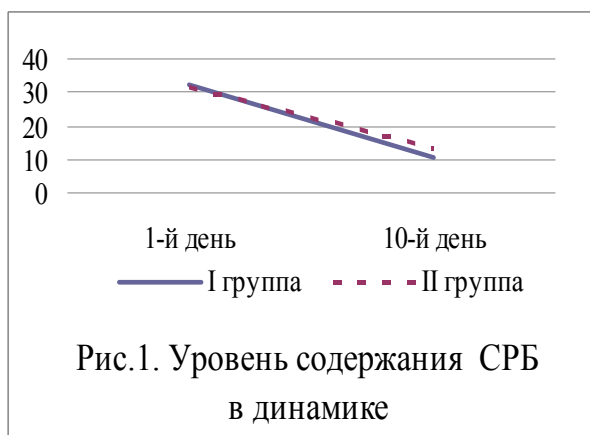


Рис. 1. Уровень содержания СРБ в динамике

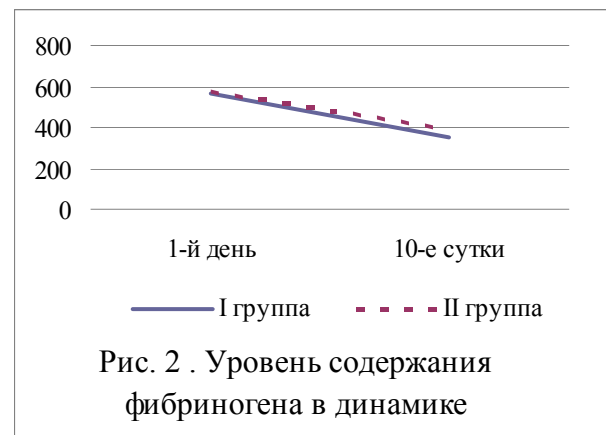


Рис. 2. Уровень содержания фибриногена в динамике

Однако, в группе L-карнитина вазодилатирующий эффект был более выраженным и стойким по сравнению со II группой. Так, реактивная гиперемия плечевой артерии (ПА) в I группе на 9,8 % превышал аналогичный показатель II группы. Исходные и результирующие показатели линейной скорости кровотока между группами достоверно не различались.

В динамике уровни СРБ и фибриногена плазмы на фоне лечения имели тенденцию к норма-

лизации в обеих группах. Стоит отметить, что в группе L-карнитина скорость и степень снижения были более выраженными по сравнению со II группой (рис. 1). Так, в группе L-карнитина уровень СРБ снизился на 66,5 %, во II группе – 55,7 %. Разница в результирующих показателях (Δ) между группами по содержанию СРБ составила 10,8 % в группе с L-карнитином.

Мониторирование уровня фибриногена на фоне проводимого лечения показало достоверное

снижение последнего по сравнению с исходными показателями. В группе L-карнитина отмечалось снижение уровня фибриногена на 38,3 % ($p < 0,05$), тогда как во II группе этот показатель составил 30,4 %. Во II группе у пациентов отмечалось замедление снижения уровня фибриногена, уступая I группе на 7,9 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

Вывод

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с острым инфарктом миокарда без зубца Q сочетание L-карнитина со стандартной базисной терапией является перспективной комбинацией в лечении эндотелиальной дисфункции. Также результаты исследования свидетельствуют о том, что при проведении своевременной и адекватной терапии в сочетании с L-карнитином у больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q, наблюдается снижение уровня индикаторов провоспалительного ответа, таких как C-реактивный белок и фибриноген, что может послужить благоприятным фактором в прогнозе течения постинфарктного периода.

Литература

1. Armstrong P.W. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part I. / P.W. Armstrong, D. Collen // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2862-2866.
2. Armstrong P.W. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part II / P.W. Armstrong, D. Collen // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2987-2992.
3. Topol E.J. Current status and future prospects for acute myocardial infarction therapy / E.J. Topol // Circulation. – 2003. – Vol. 108 (suppl 1). – Ш6-Ш13.
4. Acute myocardial infarction / E. Boersma, N. Mercado, D. Poldermans [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 847-858.
5. Apstein C.S. Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury / C.S. Apstein // Am. Heart. J. – 2000. – Vol. 139. – S107-S114.
6. Van der Horst I.C. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. The glucose-insulin-potassium / I.C. Van der Horst, F. Zijlstra, A.W.J. van't Hof // J. Am. CollCardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 784-791.
7. Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion / G. Lopaschuk // Am. Heart. J. – 2000. – Vol. 139. – S. 115-S119.
8. Influence of L -carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass / R. Lango, R.T. Smolenski, M. Narkiewicz [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 51. – P. 21-29.
9. Insulin-like effects of a physiologic concentration of carnitine on cardiac metabolism / R.L. Rodgers, M.E. Christie, G.C. Tremblay [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – Vol. 226. – P. 97-105.
10. Effects of L -carnitine and its derivatives on postischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts / J. Cui, D.K. Das, A. Bertelli [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 254. – P. 227-234.
11. Reimer K.A. Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models / K.A. Reimer, R.S.V. Heide, V.J. Richard // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 72. – 13G-21G.

ВПЛИВ L-КАРНІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ФАКТОРИ ЗАПАЛЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЗУБЦЯ Q

В.А. Аляві, Ш.А. Ісхаков, Ш.К. Мумінов, А.К. Турсунбаєв, Р.М. Толіпов, М.Г. Мухамедова

Резюме. З метою оцінки впливу L-карнітину на маркери запалення та показники ендотеліальної функції в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) без зубця Q обстежено 40 пацієнтів з відповідним діагнозом. Виявлений більш виражений вазодилатуючий ефект у групі L-карнітину з паралельним зниженням рівня маркерів системного запалення.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, C-реактивний білок, фібриноген, L-карнітин, ГІМ без зубця Q.

EFFECT OF L-CARNITINE ON THE INDICES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INFLAMMATION FACTORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT THE Q WAVE

V.A. Aliavi, Sh.A. Iskhakov, Sh.K. Muminov, A.K. Tursunbaev, P.M. Tolipov, M.G. Muhamedova

Aim: To evaluate the influence of L-carnitine on inflammatory markers and indicators of endothelial function in patients with acute myocardial infarction without the Q wave.

Materials and Methods: 40 patients with verified diagnosis of AMI without Q-wave. All the patients were matched by sex, age, weight and duration of the underlying disease. The patients were randomized into 2 groups. The first group of patients were on a standard basic therapy and additionally administered L- carnitine at a dose 5g/day, II- group consisted of patients who did not receive drugs with metabolic action. In dynamics (on the 1st and 10th day of the treatment) the parameters of endothelium vasodilation and markers of inflammation were evaluated.

Results: On the background of the basic therapy in both groups an improvement in endothelial function resulting in an

increase of brachial artery diameter was observed. However, the L- carnitine vasodilator effect was more pronounced and persistent as compared to group II. In the dynamics, CRP levels and plasma fibrinogen were more pronounced in the Ist group.

Key words: endothelial dysfunction, C-reactive protein, fibrinogen, L-carnitine, nonQ-wave IM.

Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre of
Therapy and Medical Rehabilitation (Tashkent, Uzbekistan)
TashPMI (Uzbekistan)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Илашук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 3-7

Надійшла до редакції 10.12.2013 року

© Б.А. Аляви, Ш.А. Исхаков, Ш.К. Муминов, А.К. Турсунбаев,
Р.М. Толипов, М.Г. Мухамедова, 2014

УДК 616.12-008.1

Б.А. Аляви, Р.Р. Турсунов, Ш.А. Исхаков, М.А. Бабаев, М.Г. Мухамедова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ГЕНА ADRB-1

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Терапии и
Медицинской Реабилитации, г. Ташкент, Узбекистан
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Резюме. На сегодняшний день для эффективного воздействия на показатели глобальной сократимости левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо учитывать генетические особенности строения рецепторов, в частности адренорецепторов, отвечающих за симпатoadреналовую активность. Разделение пациентов в зависимости от типа полиморфизма дает предпосылки к созданию новых эффективных алгоритмов по индивидуальному подбору

медикаментов, в том числе и β -адреноблокаторов. Учитывая тип полиморфного маркера рецептора ADRB-1, появляется возможность максимизации β -адреноблокирующего эффекта, тем самым эффективно воздействовать на патогенетический механизм заболевания.

Ключевые слова: β -адреноблокатор, полиморфизм гена ADRB-1, ишемическая болезнь сердца.

Введение. В настоящее время β -адреноблокаторы (β -АБ) являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с ИБС и ХСН [1, 2]. Клинический ответ пациентов с ИБС и ХСН на лечение β -БАБ отличается значительной вариабельностью. В настоящее время не известны какие либо биомаркеры, которые позволили бы предсказать фармакологический ответ пациента на подобранный для лечения β -адреноблокатор. Индивидуальный режим приема и дозирования препарата устанавливается врачом методом проб и ошибок, но подобный подход чреват опасностью возникновения серьезных побочных реакций. В этой связи рациональный подход к назначению препаратов может быть обеспечен путем изучения взаимоотношения лекарственных реакций и генетических особенностей конкретного пациента.

Генетическую зависимость действия лекарств в научном аспекте начали изучать задолго до раскрытия генома. Накопленные данные позволили рационализировать применение многих лекарств с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Чем больше узнавали о геноме человека, тем становилось яснее, что в основе индивидуальной

реакции на лекарственные средства может лежать полиморфизм одного нуклеотида (SNP – single nucleotide polymorphism) [5, 12].

В течение последних десятилетий было выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль их генетических маркеров, ассоциированных с ИБС и ХСН. Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов развития ИБС и ХСН до настоящего времени не определена.

Особое внимание привлекает полиморфизм генов, которые влияют на семейство β -адренорецепторов (β -АР) [3, 4, 7]. Появились новые возможности для ответа на вопрос о том, все ли пациенты с ИБС и ХСН для улучшения своего прогноза нуждаются в обязательном достижении целевых доз β -АБ. На сегодняшний день остается неясным, в каких клинических ситуациях лучше применять тот или иной β -АБ. Предполагается, что существует популяция, в той или иной степени резистентных к применению β -АБ, что, очевидно, связано с полиморфизмом генов, кодирующих β -АР [10, 11].

По данным общегеномного исследования ассоциаций (Genomic wide association study), β_1 -