

ВЛИЯНИЕ КОРАКСАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ УПРУГОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИБС: СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФК

А.В. Прасолов, М.И. Москалюк, Л.А. Князева

Курский государственный медицинский университет,
Областная клиническая больница, г. Курск.

Проведено изучение изменений параметров эластичности сосудистой стенки, показателей иммунного воспаления и вариабельности сердечного ритма у 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и возможности их коррекции кораксаном. Установлено корригирующее влияние кораксана на скорость распространения пульсовой волны показатели иммунного воспаления и вегетативную регуляцию сердечной деятельности.

Ключевые слова: сосудистая стенка, иммунное воспаление, сердечный ритм, кораксан.

В последние годы в России темпы роста заболеваемости и смертности от фатальных осложнений болезней системы кровообращения приобретают характер эпидемий [Коновалова Т.П., 2005]. Почти 10 млн. трудоспособного населения Российской Федерации страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию [Оганов Р.Г., 2006].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение состояния сосудистой стенки артерий у больных с сердечно-сосудистой патологией. Особый интерес представляют показатели растяжимости, эластичности (упругости), которые можно, хотя и косвенно, оценить с помощью измерения скорости пульсовой волны (СПВ). Ряд авторов указывают на тесную взаимосвязь патологических изменений, связанных с механическими свойствами стенок артерий и частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Так, было показано, что увеличение СПВ зачастую может не только регистрироваться уже на ранних стадиях у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом, но и ассоциируется с повышением смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Кобалава Ж.Д., Лопатин Ю.М., 2007; Котовская Ю.В. с соавт., 2007].

Известно, что активация нейро-гуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпато-адреналовой системы (САС), стимулирует развитие вазоконстрикторных реакций и повышение жесткости сосудистой стенки артерий, также играет триггерную роль в инициировании иммунного воспаления в сосудистой стенке. При этом установлено, что некоторые показатели воспаления (интерлейкины-1-6, фактор некроза опухоли α , растворимые молекулы адгезии и др.) ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистых осложнений при кардиоваскулярной патологии [Кремнева Л.В., 2003]).

Все это определяет перспективность клинических исследований жесткости сосудистой стенки, взаимосвязи ее с автономной регуляцией сердечной деятельности и иммунологическими маркерами кардиоваскулярного риска у больных ИБС. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении индивидуального прогноза заболевания, но и дает новые цели для терапевтического вмешательства.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006) для симптоматической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с β -адреноблокаторов (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А).

Однако у ряда больных назначение β -адреноблокаторов вызывает, артериальную гипотонию, ухудшение течения сахарного диабета, перемежающейся хромоты, хронической обструктивной болезни легких, нарушения половой функции, а при резком прекращении их приема возникает синдром отмены вплоть до развития инфаркта миокарда [Карпов Ю.А. и соавт., 2006]. Поэтому ведется поиск новых групп антиангинальных препаратов, замедляющих частоту сердечного ритма, но при этом не обладающих побочными эффектами, свойственными β -адреноблокаторам.

В этой связи представляет интерес изучение нового антиишемического и антиангинального препарата ингибитора If-каналов кораксана.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терапии кораксаном на показатели жесткости сосудистой стенки, иммунного воспаления и автономной регуляции сердечного ритма у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК – 45 мужчин (75%) и 15 женщин (15%). Средний возраст составил $49,5 \pm 7,36$ лет (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных (n=60)

Показатель	Показатель
Мужчины/женщины	45/15
Возраст, годы	$49,5 \pm 7,36$
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,7 \pm 1,7$
Курение, n(%)	19(40)
ЧСС, уд/мин	$85,50 \pm 5,4$
САД, мм.рт.ст.	$137,05 \pm 11,82$
ДАД мм.рт.ст.	$84,5 \pm 6,06$
ПАД мм.рт.ст.	$52,53 \pm 9,31$

Критериями включения в исследование являлись: наличие у больных ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III ФК; (характерный болевой синдром, данные тредмил-теста – депрессия сегмента ST >1 мм, продолжительностью более 0,08 сек.; непереносимость β -блокаторов в связи с развитием бронхообструктивного синдрома при их применении в анамнезе. Критерии исключения пациентов из исследования: артериальная гипертензия более II степени, ХСН более IIА (II ФК по NYHA), нарушения сердечного ритма и проводимости,

перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, нарушения функции щитовидной железы.

Все пациенты получали лечение: аспирин, статины (симвастатин), кораксан в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг 2 раза в день в течение четырех месяцев, нитроглицерин сублингвально по требованию. Прием других классов антиангинальных препаратов исключался.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» г.Новосибирск и программного комплекса BPLab.

Определялись следующие параметры:

РТТ – время распространения пульсовой волны (мс);

dP/dt – максимальная скорость нарастания давления (мм.рт.ст/с);

ASI – индекс ригидности стенки артерий;

AIx – индекс аугментации (%);

SAI – систолический индекс площади (%);

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Pro Con TNF- α , Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6, (НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) согласно инструкциям к тест системам. Уровень sVCAM-1 в крови определяли с помощью иммуноферментного анализа («ЗАО Биохим Мак», Москва).

Анализ вариабельности сердечного ритма осуществлялся с помощью аппаратно-програмного комплекса «Рео-Спектр» программой «Полиспектр», по 5 минутным отрезкам, но не менее 300 RR-интервалов. При проведении ВРС исследовались стандартные временные и частотные характеристики.

Исследование проводили дважды: до и после 4 месяцев лечения кораксаном.

Для оценки параметров иммунного статуса и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 30 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте $42,5 \pm 6,4$ лет, составившие контрольную группу.

Статистическая обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 5,0 for Windows с расчетом параметрических и непараметрических параметров.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали наличие у всех обследованных больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК изменений исходных показателей, определяющих упруго-эластические свойства сосудистой стенки, что характеризовалось достоверным повышением в сравнении с контрольными значениями величины РТТ – на 25,3% ($p < 0,05$), dPdt – на 57,1% ($p < 0,05$), ASI – на 7,9% ($p < 0,05$), увеличением AIx – на 67,9% ($p < 0,05$), SAI – на 18,5% ($p < 0,05$) (табл. 2), что свидетельствует о повышенной жесткости сосудистой стенки у обследованных больных.

Таблица 2

Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на фоне лечения кораксаном.

Параметры	Контроль (n=30)	До лечения кораксаном (n=60)	Прием кораксана 4 месяца (n=60)
-----------	--------------------	------------------------------------	---------------------------------------

	1	2	3
PTT (мс)	166,50 ±2,44	125,40 ±2,13* ¹	142,36 ±3,86* ^{1,2}
dPdt (мм.рт.ст.)	1206,01 ±14,50	639,86 ±14,95* ¹	452,64 ±12,25* ^{1,2}
ASI	38,30 ±6,12	46,78 ±1,21* ¹	39,53 ±1,85* ^{1,2}
AIx (%)	-30,90 ±4,20	-9,70 ±1,05* ¹	-14,70 ±2,24* ^{1,2}
SAI (%)	54,80 ±2,37	64,57 ±4,73* ¹	63,28 ±5,65

Примечание: Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой - по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Определение уровня цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК до лечения кораксаном показало достоверно более высокое содержание ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, в сравнении с группой контроля (табл. 3), также отмечалось статистически значимое увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 (412,7±11,2 нг/мл) в сравнении с контрольной группой (286,5±7,9 нг/мл).

Таблица 3.

Содержание провоспалительных цитокинов и молекул адгезии sVCAM-1 в сыворотке крови больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Параметры	Контроль (n=30)	До лечения кораксаном (n=60)	Прием кораксаном 4 месяца (n=60)
ФНО-α (пкг/мл)	32,4±3,6	77,2± 4,8* ¹	54,1±3,2* ^{1,2}
ИЛ-1β (пкг/мл)	35,4±4,1	59,9±3,6* ¹	45,2±1,2* ^{1,2}
ИЛ-6 (пкг/мл)	15,8±3,9	62,4± 4,3* ¹	42,8±1,1* ^{1,2}
sVCAM-1 (нг/мл)	286,5±7,9	412,7± 11,2* ¹	324,8±9,6* ^{1,2}

Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) играют значимую роль в формировании эндотелиальной дисфункции и развитии сердечно-сосудистых осложнений. ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии, на поверхности эндотелиоцитов, является мощным фактором активации перекисного окисления липидов. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. ИЛ-6 действует через ФНО-α и ИЛ-1β, вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий. Молекулы адгезии sVCAM-1 инициируют миграцию лейкоцитов через эндотелий и инфильтрацию сосудов нейтрофилами, повышают риск тромбообразования, генерализуя поражение сосудистой стенки, нарушения вазорегулирующей функции эндотелия [Палеев Н.Р. с соавт., 2004].

Анализ исходных параметров ВРС у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК выявил низкий уровень временных (SDNN, рNN50, RMSSD, CV) и частотных: низкочастотного (LF), высокочастотного (HF) и показателей общей мощности спектра (TP), что свидетельствует о нарушении

соотношения модулирующих компонентов вегетативной нервной системы в сторону дестабилизации (табл.4).

Таблица 4

Динамика показателей ВРС у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК при лечении кораксаном.

Параметры	До лечения кораксаном (n=60)	Прием кораксана 4 месяца (n=60)
SDNN, мс	22,8±3,8	59,8±6,6*
RMSSD, мс	26,4±2,8	64,6±6,8*
pNN 50, %	8,44±1,6	13,6±1,6*
CV, %	3,10±0,5	7,9±1,5*
TP, мс ²	570,4±123,8	1827,6±226,8*
VLF, мс ²	260,6±64,5	867,8±121,6*
LF, мс ²	208,0±25,4	142,2±13,8*
HF, мс ²	310,5±50,6	562,4±96,4*
LF/HF	2,1±0,2	0,26±0,02*

Примечание.* - достоверность различий при $p < 0,05$

Проведение многофакторного регрессионного анализа установило наличие достоверной отрицательной связи между параметрами жесткости сосудистой стенки и иммунологическими маркерами кардиоваскулярного риска. Отрицательная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и величиной РТТ ($r = -0,64$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и РТТ ($r = -0,57$, $p < 0,05$); ФНО- α и РТТ ($r = -0,68$, $p < 0,05$); sVCAM-1 и РТТ ($r = -0,71$, $p < 0,05$). Отрицательная корреляция выявлена между параметрами ВРС и уровнем провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β и величиной SDNN ($r = -0,76$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и SDNN ($r = -0,68$, $p < 0,05$); ФНО- α и SDNN ($r = -0,72$, $p < 0,05$); sVCAM-1 и SDNN ($r = -0,69$, $p < 0,05$). Наличие прямой корреляционной связи определено между уровнем ИЛ-1 β и dPdt ($r = 0,48$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и dPdt ($r = 0,54$, $p < 0,05$); ФНО- α и dPdt ($r = 0,64$, $p < 0,05$); sVCAM-1 и dPdt ($r = 0,67$, $p < 0,05$); а также между концентрацией ИЛ-1 β и AIX ($r = 0,62$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и AIX ($r = 0,56$, $p < 0,05$); ФНО- α и AIX ($r = 0,63$, $p < 0,05$); величиной sVCAM-1 и AIX ($r = 0,59$, $p < 0,05$).

Определение взаимосвязи между параметрами ВРС и показателями жесткости сосудистой стенки показало наличие достоверной корреляционной зависимости между временными и спектральными параметрами ВРС (SDNN, RMSSD, HF, LF) и РТТ ($r = 0,69$; $r = 0,74$; $r = 0,61$, $r = -0,64$ ($p < 0,001$) соответственно).

Наличие высокой степени корреляционной зависимости между параметрами жесткости сосудистой стенки, показателями иммунного статуса и ВРС свидетельствует о взаиморегулирующей роли данных механизмов в формировании повышенной жесткости сосудов у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

У всех обследованных больных на фоне приема кораксана была достигнута положительная клиническая динамика, что проявлялось достоверным уменьшением частоты ангинозных приступов (на 52,8%), потребности в приеме нитроглицерина (на 77,9%), результатами тредмил-теста (увеличение толерантности к физической нагрузке на 26,9%). На фоне терапии кораксаном у больных стабильной стенокардией напряжения было достигнуто снижение ЧСС на 44,8% ($57,9 \pm 3,5$ ударов в минуту).

После лечения кораксаном выявлено достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на 15,3% ($p<0,05$), снижение скорости нарастания АД (dPdt) на 26,8% ($p<0,05$). Также достигнуто значимое увеличение на 72% ($p<0,05$) индекса аугментации (AIx), определяющего эластичность сосудистой стенки.

Оценка показателей иммунного воспаления после 4 месяцев терапии кораксаном выявила достоверное снижение уровня провоспалительной цитокинемии: ФНО- α на 22,8%, ИЛ-1 β на - 23,7%, ИЛ-6 – на 30,3%, содержание молекул sVCAM-1 уменьшилось до $324,8\pm9,6$ нг/мл ($p<0,05$).

На фоне терапии кораксаном определено достоверное изменение показателей ВРС. Динамика временных параметров характеризовалась: увеличением SDNN на 156% ($p<0,05$), RMSSD на 150% ($p<0,05$) и CV на 145,1% ($p<0,05$). Оценка спектральных характеристик ВРС показала достоверное повышение общей мощности спектра (TP) в 3 раза по сравнению с исходными значениями. Отмечено также достоверное снижение низкочастотного показателя (LF) на 27,9%, имеющего смешанное происхождение (симпатическое и парасимпатическое). Выявлено также увеличение на 77,4% ($p<0,05$) показателя HF, свидетельствующее об усилении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Симпатовагальный индекс (LF/HF) снизился более чем в 4 раза и составил $0,28\pm0,02$ ($p<0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия кораксаном наряду с высокой клинической эффективностью, обладает корригирующим влиянием на параметры жесткости сосудистой стенки, иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска и показатели ВРС.

Согласно полученным данным, у всех обследованных больных ИБС выявлено повышенная жесткость сосудистой стенки, коррелирующая с активностью иммунного воспаления (провоспалительной цитокинемией, гиперэкспрессией молекул адгезии sVCAM-1), активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС).

Эти изменения подтверждают мультифакториальную природу поражения сосудистого русла при ИБС, свидетельствуют о взаимосвязи вегетативной дисрегуляции и иммунного воспаления в прогрессировании жесткости сосудов при ИБС.

Проведенная оценка показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБС: стабильной стенокардии напряжения после четырехмесячной терапии кораксаном определила достоверное снижение скорости максимального нарастания АД (dPdt); индекса аугментации (AIx); а также увеличение времени распространения пульсовой волны (РТТ). РТТ – величина обратная скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся классическим маркером жесткости артерий [Asmar R., 1999]. Следует отметить, что СРПВ является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией и рассматривается в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий [Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская 2006]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ, и соответственно меньше РТТ.

В нашем исследовании у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на фоне терапии кораксаном, достигнуто уменьшение

активности иммунного воспаления, коррекция вегетативного дисбаланса, что сопровождалось уменьшением жесткости сосудистой стенки. Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии кораксана на механизмы, формирующие повышенную жесткость сосудистого русла, что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных. Полученные данные определяют новые перспективы применения кораксана у больных с сердечно-сосудистой патологией и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Выводы

1. У больных ИБС: Стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК имеет место достоверная обратная корреляционная связь между временем распространения пульсовой волны, провоспалительной цитокинемией и параметрами ВРС, и прямая – между провоспалительной цитокинемией, скоростью нарастания АД, и индексом аугментации.
2. Терапия кораксаном вызывает снижение жесткости сосудистой стенки, что характеризуется увеличением времени распространения пульсовой волны, снижением индекса аугментации, снижением скорости нарастания АД.
3. Лечение кораксаном оказывает корригирующее влияние на уровень провоспалительной цитокинемии, экспрессию молекул адгезии sVCAM-1, что сопровождается достоверным уменьшением содержания в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, молекул адгезии SVCAM-1.
4. Применение кораксана в течение 4 месяцев сопровождается стабилизацией процессов автономной регуляции сердечной деятельности, что характеризуется увеличением временных и спектральных параметров variability ритма сердца и усилением парасимпатической активности вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asmar R. Arterial Stiffness and pulse wave velocity. Clinical Implications / R. Asmar.- Paris: Elsevier,. 1999.- 167 p.
2. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Б. Кобалава [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2006.- Т.5,№6.- С.11.
3. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2006.- Т.1,№5.- С.49.
4. Демидова И.В. Влияние бисопролола на variability сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA / И.В. Демидова, С.Н. Терещенко, В.С. Моисеев // Тез. VII Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство".- М., 2000.- С. 34.
5. Коновалова Т.П. Современные представления о нарушении липидного обмена у больных ИБС / Т.П. Коновалова // Сиб. мед. журн.- 2005.- №5.- С.13-19.
6. Кремнева Л.В. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клинич. фармакология и фармакотерапия. – 2003. - №3. – С. 36-39

7. Лупанов В.П. Кардиоселективный β -адреноблокатор небиволол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.П. Лупанов // РМЖ. - 2007.- Т.15, №20. - С. 1453-1459.
8. Влияние терапии кораксаном на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка [и др.] // Consilium-medicum. - 2006. – №1. – С.15-22.
9. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н.Р. Палеев [и др.] // Клинич. медицина.- 2004. - №5. – С.4-7.
10. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur.Heart J.- 2006.- P.1341-1381.

**INFLUENCE OF KORAKSAN TREATMENT ON VASCULAR WALL CONDITION,
IMMUNOLOGY INFLAMMATION AND HEART RATE VARIABILITY AND IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC HEART DISEASE: STABLE ANGINA PECTORIS II-III FC**

A.V. Prasolov, M.I. Moskaluk, L.A. Knyazeva

Alterations of heart rate variability, parameters of vascular wall elasticity and possibilities it's correction with koraksan have studied in 60 patients with ischemic heart disease: stable angina pectoris II-III FC. Corrective influence of koraksan was established on pulse transit time, parameters of immunology inflammation and autonomic regulating parameters of heart activity.