
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ СОЧЕТАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

К.Ю. Касем, В.А. Фролов,
Т.Ю. Зотова, М.Л. Благодаров

Кафедра общей патологии и патологической физиологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198
тел. 89160263779, эл. почта: kais_yahya@yahoo.com

Изучали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы кроликов после моделирования острой коронарной недостаточности и артериальной гипертензии и лечения ее верапамилом. Было установлено, что потенциальная работоспособность левого желудочка сердца снижается более значительно при развитии 6-недельной экспериментальной артериальной гипертензии по сравнению с острой коронарной недостаточностью, которая влияет более выражено на работоспособность правого желудочка. Также можно предположить, что положительное влияние верапамила на показатели сократительной функции сердца при артериальной гипертензии и последующим развитием острой коронарной недостаточности связано с сохранением на фоне приема верапамила функционального резерва правого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острая коронарная недостаточность, сократительная функция, сердца, верапамил.

По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 17,7 миллионов человек в год. ВОЗ также предполагает, что это цифра возрастет до 23,4 млн в год к 2030 году. Доля ИБС за этот период, занимая первое место в качестве ведущей причины смерти, может увеличиться от 12,2 до 14,2% [6, 7]. Артериальная гипертензия (АГ) является самым частым самостоятельным сердечно-сосудистым заболеванием [1]. Среди женщин старше 18 лет от АГ страдают 41,1%, а среди мужчин — 39,2% [5]. АГ рассматривается как один из наиболее мощных факторов повреждения сосудистой стенки. Более чем у половины больных развитие АГ предшествовало развитию ИБС. К тому же выявлена четкая связь между АГ и частотой кардиальных осложнений [4].

Эти два чрезвычайно важных и широко распространенных заболевания, т.е. артериальная гипертензия и острая коронарная недостаточность (ОКН), изучались достаточно долго в клинике. Функциональные особенности и патофизиологические механизмы этих двух патологий, каждой отдельно, были исследованы подробно как в клинике, так и в эксперименте. Однако особенности изменения реальной сократительной способности миокарда и его функционального резерва при сочетании данных двух патологий именно в условиях эксперимента изучены недостаточно.

Целью нашей работы было изучение динамики изменений системного АД, показателей, позволяющих оценить как сократительную функция миокарда, так и его способность к расслаблению как при реальной нагрузке, так и в условиях максимального изометрического сокращения на фоне развития артериальной гипертензии, ОКН и их сочетания. Следует отметить, что нами в эксперименте предпринята попытка смоделировать развитие ОКН не только на фоне хронического процесса (6-недельной экспериментальной гипертензии, которая соответствует по морфофункциональным изменениям ГБ II ст.), но и оценить влияние на внутрисердечную и центральную гемодинамику длительного приема верапамила, препарата, активно влияющего на процессы регуляции сосудистого тонуса, сократимость миокарда и процесс регуляции его диастолического расслабления.

Методика исследования. Эксперименты были поставлены на 30 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,7—3,5 кг. Животные были разделены на 5 групп — контрольная ($n = 5$), 6-недельная АГ ($n = 5$), 6-недельная АГ леченая антагонистом кальция верапамилем ($n = 5$), острая коронарная недостаточность ($n = 5$) и группа кроликов с 6-недельной АГ, леченая антагонистом кальция (верапамил), у которых по истечении указанного срока (6 недель) моделировалась ОКН ($n = 5$).

Кроликам опытных групп моделировали вазоренальную АГ по Голдблатт путем сужения брюшной аорты на $\frac{1}{3}$ от исходного диаметра над местом отхождения от нее почечных артерий. Антагонист кальция (верапамил — 0,25% раствор) вводился внутримышечно ежедневно 2 раза в день в среднетерапевтической дозе для людей (1,5 мг/кг) в течение последних 4 недель в группах 6-недельной гипертензии. Острая коронарная недостаточность моделировалась путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе ее средней и нижней трети в течение 30 минут. Контрольную группу составили интактные кролики.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы было изучено в остром эксперименте с помощью аппаратно-программного комплекса «Микард», который представляет собой установку, состоящую из аналогово-цифрового преобразователя с электроманометрическими датчиками, компьютером для записи и математической обработки и анализа кривых. У животных определяли систолическое и диастолическое артериальное давление (АДс, АДд), реальное (ВДр) и максимальное (ВДм) внутрижелудочковое давление, скорость нарастания (dP/dt) и снижения ($-dP/dt$) внутрижелудочкового давления: реальную и максимальную. Все показатели внутрисердечной гемодинамики были измерены в левом (ЛЖ) и правом (ПЖ) желудочке сердца. Данные обрабатывали с использованием статистических программ «Microsoft Excel 2007», «MedCalc» и «Acastst 6». При анализе результатов применяли t -критерий Стьюдента (за достоверность принималась разность средних показателей при $p \leq 0,05$).

Результаты исследования. Эффективность хронического назначения верапамила для купирования повышения системного АД во всех исследуемых группах представлена на рис. 1. При этом достоверно снижается как АДс, так и АДд (на 19,3 и 27,9% соответственно), причем, АДд снижается существенно ниже нормы, что позволяет предполагать более выраженное влияние верапамила именно на процессы регуляции сосудистого тонуса.

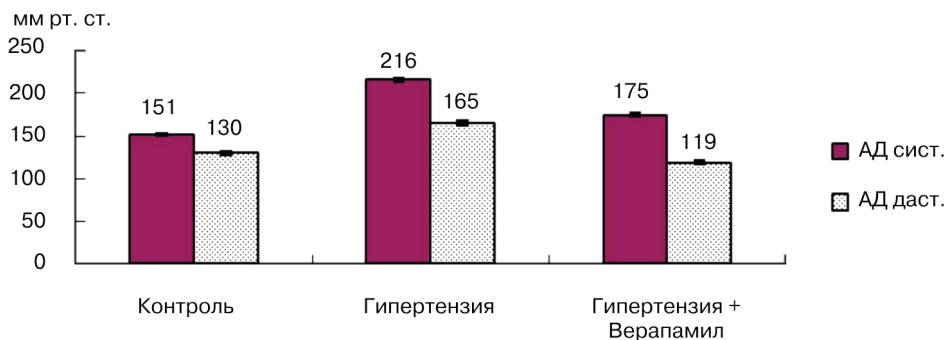


Рис. 1. Изменения артериального давления у гипертензивных кроликов при лечении верапамилом

В табл. 1 представлены данные по динамике изменения внутрисердечной гемодинамики, наблюдаемой на фоне изменения системного АД.

Таблица 1

Показатели реальной сократительной функции сердца

Показатель	Интактные кролики	Гипертония	ОКН	Гипертония + верапамил	Гипертония + верапамил + ОКН
ВДр Л.Ж. (мм рт. ст.)	137,9 ± 4,95	167,0 ± 1,53*	147,5 ± 3,51	169,6 ± 2,37	159,7 ± 4,31*#
dP/dt ЛЖ (мм рт. ст./с)	3 740 ± 250	1340 ± 120*	2 970 ± 340*	2 020 ± 180*	1 630 ± 280#
ВДр П.Ж. (мм рт. ст.)	36,5 ± 0,74	36,4 ± 0,37	37,4 ± 0,32	39,4 ± 1,05*	38,3 ± 0,94
dP/dt ПЖ (мм рт. ст./с)	990 ± 60	400 ± 40*	730 ± 20*	590 ± 70*	420 ± 10*#

Примечание: В группах «гипертония» и «ОКН»: * $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем. В группе «Гипертония + верапамил»: * $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «Гипертония». В группе «Гипертония + верапамил + ОКН»: * $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «Гипертония + верапамил». # $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «ОКН».

Так, реальная сократительная функция сердца была определена показателями ВДр и dP/dt. Для изучения потенциальных способностей миокарда использовались показатели ВДм и dP/dt макс. при 5-секундной окклюзии аорты и легочной артерии для левого и правого желудочков сердца соответственно. Кроме того, был вычислен косвенный расчетный показатель (ФР), позволяющий оценить функциональный резерв миокарда отдельно для каждого желудочка.

ВДр ЛЖ достоверно повышается при АГ по сравнению с контролем, что, по нашему мнению, связано с повышенной гемодинамической нагрузкой на миокард за счет повышения сосудистого тонуса. Однако скорость нарастания внутрижелудочкового давления при АГ падает, что можно связать со снижением функционального резерва левого желудочка (табл. 2). В правом желудочке эта скорость изменения внутрижелудочкового давления возрастает, что может отражать увеличение сосудистого тонуса в малом круге кровообращения.

Развитие ОКН в остром эксперименте также сопровождается снижением скорости нарастания внутрижелудочкового давления, как в правом, так и в левом же-

лудочке по сравнению с контролем, однако это снижение не столь значительное как при гипертензии. На внутрижелудочковое давление ОКН значимо не влияет. На наш взгляд, менее значимые гемодинамические изменения внутрисердечной гемодинамики обусловлены собственно острой экспериментальной.

Таблица 2

Показатели потенциальной работоспособности миокарда

Показатель	Интактные Кролики	Гипертензия	ОКН	Гипертензия + верапамил	Гипертензия+ верапамил + ОКН
Вдм Л.Ж. (мм рт. ст.)	258,8 ± 3,63	216,8 ± 3,76*	248,3 ± 1,95*	231,8 ± 6,47*	227,8 ± 8,33#
dP/dt макс ЛЖ (мм рт. ст./с)	5500 ± 240	3420 ± 280*	4 470 ± 360*	4010 ± 360	3800 ± 540
ФР ЛЖ	1,88 ± 0,14	1,31 ± 0,09*	1,65 ± 0,13	1,49 ± 0,12	1,45 ± 0,08
Вдм П.Ж. (мм рт. ст.)	71,7 ± 1,37	70,2 ± 1,24	60,5 ± 0,33*	69,2 ± 2,42	71,2 ± 1,78#
dP/dt макс ПЖ (мм рт. ст./с)	1710 ± 100	820 ± 90*	1 240 ± 40*	1180 ± 140*	1060 ± 110
ФР ПЖ	1,96 ± 0,15	1,86 ± 0,12	1,39 ± 0,07*	1,83 ± 0,10	2,00 ± 0,16#

Примечание: В группах «гипертензия» и «ОКН»: * $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

В группе «Гипертензия + верапамил»: * $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «Гипертензия».

В группе «Гипертензия + верапамил + ОКН»: * $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «Гипертензия + верапамил». # $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «ОКН».

Лечение АГ верапамилом (см. табл. 1) вызывает повышение скорости нарастания внутрижелудочкового давления в правом и левом желудочке сердца, что связано, вероятно, со снижением диастолической перегрузки и улучшением эластических свойств миокарда под влиянием верапамила, но при этом эти показатели не достигали нормального уровня. Верапамил также достоверно увеличивает ВДр ПЖ, но на ВДр левого желудочка существенно не влияет.

При сочетании АГ с ОКН верапамил улучшает реальную сократительную способность ЛЖ по сравнению с группой ОКН, но скорость нарастания давления внутри левого желудочка существенно и достоверно падает. Аналогично dP/dt ПЖ значительно снижается. Можно предположить, что ОКН, возникшая на фоне АГ, приводит к синергетическому действию этих двух патологий на сократительную способность миокарда в реальных условиях и к ослаблению благоприятного действия антагониста кальция на миокард.

Показатели, позволяющие оценить потенциальные способности желудочков, представлены в табл. 2. Так, максимально развиваемое давление в левом желудочке при АГ достоверно снижается. Имеет место достоверное снижение и скорости нарастания внутрижелудочкового давления (dP/dt макс.) ЛЖ и ФР ЛЖ в условиях максимального изометрического сокращения. Это свидетельствует о том, что при АГ потенциальная работоспособность миокарда левого желудочка снижена по сравнению с нормой. Если анализировать потенциальный резерв правого желудочка при АГ, то за исключением значительного снижения dP/dt макс. ПЖ, других изменений потенциальных способностей не наблюдалось. Следует отметить, что формирование ОКН способно снижать все показатели потен-

циальной работоспособности миокарда, как левого, так и в правого желудочка по сравнению с нормой.

Функциональный сократительный резерв миокарда при лечении гипертонической болезни верапамилом имеет тенденцию к увеличению. Достоверно выросли ВДм ЛЖ и dP/dt макс. ПЖ. Тем не менее ВДр ЛЖ (см. табл. 1) достоверно не увеличивался в соответствующей группе. Таким образом, несмотря на незначительное влияние антагониста кальций на реальную функцию ЛЖ при АГ, он достоверно улучшает его потенциальную работоспособность.

Следует отметить, что верапамил не оказывает благоприятного действия на функциональный резерв миокарда левого желудочка при комбинации вышеупомянутых патологических процессов, т.е. АГ и ОКН. Однако для правого желудочка характерна иная картина. Максимально развиваемое давление и функциональный резерв правого желудочка практически достигают максимума. Это говорит о том, что верапамил оказывает защитно-приспособительное влияние на правый желудочек именно при сочетании таких патологических процессов, как артериальная гипертензия и ОКН.

Выводы.

1. Отмечено более выраженное изменение показателей потенциальной работоспособности левого желудочка при развитии 6-недельной экспериментальной артериальной гипертензии по сравнению с формированием ОКН в эксперименте.

2. Формирование ОКН приводит к более значительному изменению показателей работоспособности правого желудочка.

3. Позитивное превентивное назначение верапамила кроликам с 6-недельной артериальной гипертензией и последующим развитием острой коронарной недостаточности можно связать с сохранением на фоне приема верапамила функционального резерва правого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Чазова И.Е.* Артериальная гипертензия // *Consilium Medicum*-М. — 2001. — Т. 3—10.
- [2] *Фролов В.А., Казанская Т.А.* Типовые реакции поврежденного сердца. — М.: РУДН, 1995.
- [3] *Оганов Р.Г.* Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. М.: Кардиология, 1999. — 39(2). — 4—9.
- [4] *Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карнов Ю.А.* Артериальная гипертония. Справочное руководство для врачей. — М., 1999.
- [5] *MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease Part 1 // *Lancet*. — 1999. — No 8. — С. 765—774.
- [6] *World mortality report 2007*. — New York: United Nations, Dept. of economics and social affairs, 2007.
- [7] *WHO, World health statistics 2008. Part 1: Ten highlights in health statistics*. — Geneva, 2008.

**CHARACTERISTICS OF CARDIAC
CONTRACTILE FUNCTION CHANGES IN COMBINED MODEL
OF EXPERIMENTAL ARTERIAL HYPERTENSION AND ACUTE
CORONARY INSUFFICIENCY AFTER TREATMENT
WITH CALCIUM CHANNEL BLOCKERS**

**K.Y. Kasem, V.A. Frolov, T.U. Zotova,
M.L. Blagonravov**

General pathology and pathophysiology department
Medical Faculty
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
tel. 89160263779, email: kais_yahya@yahoo.com

The functional state of cardiovascular system was studied in a rabbit model of acute coronary insufficiency and arterial hypertension treated with Calcium channel blocker verapamil. It was established that the potential working capacity of cardiac left ventricle decreases more significantly in case of 6-week experimental model of arterial hypertension in comparison with acute coronary insufficiency, which affect more considerably the working capacity of the right ventricle. We also assume that the favorable effect of verapamil on the parameters of heart contractile function in case of arterial hypertension with consequent development of acute coronary insufficiency is linked to the preservation of right ventricle's functional reserve.

Key words: hypertension, acute coronary insufficiency, contractile function, heart, verapamil.