

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОРОНАРОГЕННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© 2000 г. А.Ф.Сидоренко

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

В работе проведено экспериментальное изучение нового направления в лечении острой коронарной недостаточности основанного на применении антиацидотических соединений с различным механизмом действия: витакора, нитрогомк, калия малата, дихлорацетата, глюкуроногликана. Показано, что коррекция коронарогенного метаболического ацидоза улучшает функциональные и биохимические показатели ишемизированного миокарда и исследуемые соединения являются перспективными при создании новых лекарственных средств для лечения коронарной недостаточности.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно изменилось представление о патогенезе коронарной недостаточности. Исследования последних лет показали, что ишемия вызывает комплекс метаболических реакций с повреждением миокарда [1,2]. Снижение доставки кислорода при гипоксии и острой коронарной недостаточности приводит к ограничению процессов окислительного фосфорилирования, активации гликолиза, накоплению восстановленных форм метаболитов и развитию метаболического ацидоза [3-5]. Компенсированный метаболический ацидоз является одним из факторов адаптации сердечной мышцы к гипоксии и ишемии миокарда [6]. Переход ацидоза в некомпенсированную фазу приводит к альтерации миокардиальных структур. Накопленный экспериментальный и клинический материал, позволяет рассматривать некомпенсированный метаболический ацидоз как один из ведущих патогенетических факторов острой ишемии миокарда [5,7,8] В зоне ацидоза нарушаются процессы мембранной проницаемости, электромеханического сопряжения, формируется аномальная электрическая активность и активируются процессы клеточной альтерации. Следствием этого является снижение и полная потеря сократительной активности сердца, возникновение аритмий и инфаркта миокарда. С исследованием генеза метаболического ацидоза при регионарной ишемии и поиском путей его коррекции в значительной мере связан прогресс в разработке профилактики ишеми-

ческого повреждения миокарда и поддержания его выживаемости в острый период ишемии. Современные подходы к проблеме фармакологической коррекции ацидоза базируются на применении антиацидотических средств с различным механизмом действия [5,8]. Механизм действия антиацидотических средств включает нейтрализацию органических кислот, снижение цитоплазматического пула восстановленных эквивалентов и усилении их выведения из организма. Антиацидотические средства ограничивают интенсивность метаболического ацидоза, активность фосфолипаз и процессов перекисного окисления липидов, снижают альтерацию клеточных структур, восстанавливают функциональное состояние вегетативной нервной системы и чувствительность тканевых рецепторов к эндогенным лигандам и фармакологическим веществам. Как следствие этого, улучшается сократительная функция миокарда, снижается частота аритмий и пролонгируется период обратимых изменений до устранения гипоксии. Однако в клинической практике широкое применение нашли только гидрокарбонат натрия и кокарбоксилаза.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Поддержание ионного гомеостаза является необходимым условием оптимального протекания биоэнергетических процессов в клетке. Современные представления о динамике коронарогенного метаболического ацидоза позволяют считать, что накопле-

ние кислых эквивалентов при острой гипоксии и ишемии миокарда обусловлено нарушением работы равновесной системы образования и потребления кислых эквивалентов. Некомпенсированный ацидоз развивается через 10 - 15 мин ишемии миокарда. [5]. На фоне метаболического ацидоза снижается активность гликолитического пути энергообразования. Через 30- 40 мин ишемии, ингибируется фосфофруктокиназа, о чем свидетельствует наличие в этот период остаточного гликогена в миокарде [9]. К концу 60-й мин ишемии гликолиз тормозится полностью, содержание адениловых нуклеотидов падает при этом на 69%, а АТФ - на 94% [2].

Дефицит АТФ и нарушение его транспорта к миофибриллам приводят к снижению сократимости миокарда. Нарушается процесс депонирования кальция в саркоплазматическом ретикулуме [10]. Увеличение концентрации кальция на сократительных белках приводит к тому, что отсоединение головок миозина от центров актина становится неполным и процесс диастолического расслабления оказывается нарушенным, развивается явление контрактуры, характерное для гипоксии. Снижение расслабления желудочка приводит к повышению давления в левом предсердии и снижению ударного объема сердца [11].

Пусковым звеном в патогенезе ишемического повреждения тканей является активация фосфолипазы ионами Ca^{2+} в кислой среде [12], приводящая к деструкции липидных фрагментов сарколеммы, повышению входа кальция в клетку и ингибированию $Na^+ - K^+ - АТФазы$. В патологии мембран большое значение имеет активация НАДН и НАДФН - зависимого перекисного окисления липидов [13]. В принципе снижение pO_2 в клетке может лишь снизить скорость перекисного окисления липидов, но наличие мощных катализаторов, которыми являются восстановленные формы никотинамидных коферментов и ионы двухвалентного железа, обеспечивает образование перекисных соединений при низком содержании кислорода.

Выраженному ацидозу соответствует максимальная активность кислых гидролаз, наблюдаемая уже через 30 мин после лигирования коронарной артерии [5]. Через 2 - 3 ч активность кислых гидролаз снижается, что соответствует и снижению тяжести ацидоза за счет прекращения продукции кислых метаболитов и их частичного удаления из зоны некроза.

Метаболический ацидоз вызывает повышение концентрации внеклеточного калия с 2,7 до 17 мМ. [7]. Гипокалигемия - одна из важнейших причин нарушения ритмической деятельности сердца в условиях метаболического ацидоза. Вызванные некомпен-

сированным ацидозом сдвиги позволяют наметить основные пути его фармакологической коррекции.

1. *Повышение коллатерального коронарного кровотока и аэробной утилизации кислых эквивалентов в митохондриях (производные нитратов).*

2. *Оптимизация редокс-процессов в митохондриях и цитоплазме (редокс-системы).*

3. *Улучшение функционирования цикла Кребса (интермедиаты цикла Кребса и активаторы пируватдегидрогеназы).*

Цель исследования - изучение путей фармакологической коррекции коронарогенного ацидоза в фармакотерапии острой коронарной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 90 беспородных собаках обоего пола массой 10-15 кг. Острую коронарную недостаточность вызывали лигированием одной из ветвей передней межжелудочковой коронарной артерии [5]. В опытах регистрировали амплитуду левожелудочкового давления (ЛЖД) и его первую производную ($\pm dp/dt$) с помощью электрического манометра и дифференциатора. В сонной артерии регистрировали артериальное давление (АД). Об уровне коллатерального коронарного кровотока судили по величине объемной скорости ретроградного притока крови в зону ишемии (ОККК). Зависимость коллатерального коронарного кровотока от изменений артериального давления оценивали по коэффициенту К - отношению сдвигов артериального давления к уровню ОККК, выраженных в процентах исходного уровня [5].

Для оценки динамики развития коронарогенного ацидоза при острой коронарной недостаточности и введении антиацидотических средств исследовали пробы крови, отбираемые из ветви большой вены сердца и аорты. Для взятия проб крови в аорту через сонную артерию предварительно проводили полиэтиленовый катетер. Пробы венозной крови, оттекающей из зоны ишемии миокарда, и кровь из аорты получали до воспроизведения острой коронарной недостаточности, а затем через 5, 15, 30 и 60 мин после лигирования коронарной артерии.

В работе изучалось антиацидотическое действие витакора, содержащего комплекс витаминов с электронацепторными свойствами (аскорбиновая и липоевая кислоты, рибофлавин мононуклеотид, никотинамид), нитрогомка (нитрат гамма-оксимасляной кислоты), калия малата, дихлорацетата и глюконоглицана из липы сердцевидной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных табл. 1 в контрольных опытах острая коронарная недостаточность сопровождалась увеличением процента экстракции глюкозы из крови, оттекающей из зоны ишемии. Увеличение экстракции глюкозы характеризует переключение метаболизма миокарда на анаэробное образование энергии [14]. Одновременно с активацией гликолиза происходило повышение продукции лактата, «избыточного» лактата, сдвига окислительно-восстановительного потенциала и снижение рН крови, что свидетельствует о развитии коронарного метаболического ацидоза. Исследуемые соединения на 30 мин острой коронарной недостаточности вызывали снижение тяжести коронарного метаболического ацидоза, о чем свидетельствуют более низкие значения лактата и избыточного лактата, которые были зарегистрированы в экспериментах по сравнению с контролем. Наиболее выраженное действие оказывал нитрогомк. Под влиянием нитрогомк отмечалось уменьшение процента экстракции глюкозы, снижение лактата в венозной крови из зоны ишемии, «избыточного» лактата и уменьшение сдвига редокс-потенциала. Несколько слабее проявлялось действие викакора, дихлорацетата и калия малата. Эффект глюкоуроногликана сопровождался тенденцией к уменьшению интенсивности ацидоза.

Как следует из данных табл. 2 острая коронарная недостаточность сопровождалась снижением амплитуды левожелудочкового давления, максимальных скоростей сокращения и расслабления миокарда, падением объемной скорости коллатерального коронарного кровотока и коэффициент К. Коррекция коронарного метаболического ацидоза под влиянием

исследуемых соединений сопровождалась улучшением функциональных показателей работы сердца. Следует отметить, что способность корректировать тяжесть ацидоза хорошо коррелировала с улучшением функциональных показателей работы сердца.

Механизм антиацидотического действия исследуемых соединений имеет существенные различия. Наиболее активное антиацидотическое соединение - нитрогомк, производное гамма-оксималяной кислоты (ГОМК). Известно, что ГОМК активизирует работу альфа-глицерофосфатного и бета-оксибутиратного шунтов, что повышает окисление молочной кислоты в цикле Кребса и снижает тяжесть лактат-ацидоза [15]. Улучшение утилизации кислых эквивалентов может быть связано со значительным увеличением доставки кислорода в зону ишемии за счет стимуляции коллатерального коронарного кровотока. Известно, что окислительное фосфорилирование в митохондриях является основным способом утилизации кислых продуктов [8].

Калия малат также обладает способностью стимулировать работу малат-аспартатного челночного механизма. За счет работы челнока происходит разгрузка цитоплазмы от восстановленных эквивалентов и снижается тяжесть метаболического ацидоза. Дихлорацетат является стимулятором пируватдегидрогеназы, способствует окислению пирувата и «алактатному» поддержанию гликолиза [16]. Это подтверждается более высоким, чем в контроле процентом экстракции глюкозы из крови, оттекающей из зоны ишемии на фоне снижения продукции лактата и «избыточного» лактата. Викакор за счет электронацепторных свойств способен акцептировать электроны, снижать содержание в кардиомиоцитах НАДН и таким образом предупреждать конверсию пирувата в

Таблица 1. Влияние антиацидотических соединений на содержание лактата, «избыточного лактата» и сдвига редокс-потенциала в пробах крови из зоны ишемии миокарда на 30 мин острой коронарной недостаточности

Исследуемые Соединения	Доза мг/кг	Процент экстракции глюкозы	Лактат ММ/л	"Избыточный" лактат, мМ/л	Δ ОВП, мВ
Натрия хлорид (контроль)	—	+23,3±4,8	+265,7±23,7	+4,2 ±0,1	-13,4±0,6
Викакор	22,5	+12,6±2,5*	+144,3±15,7*	+2,3±0,3*	-9,1±0,3
Нитрогомк	200	+2,1±0,7*	+79,3±5,3*	+0,9±0,1*	-6,5±0,4*
Калия малат	100	+9,1±1,1*	+158,2±3,9*	+3,1±0,4	-15,2±1,6
Дихлорацетат	100	+38,9±2,5*	+123,1±4,7*	+1,05±0,2*	-16,4±2,2
Глюкуроногликан	200	+19,9±3,2	+176,3±18,1	+3,9±0,3	-12,5±1,3

Примечание: индексом * отмечены значения в сравнении с контролем при $P < 0,05$.

Таблица 2. Амплитуда левожелудочкового давления (АЛЖД), максимальные скорости сокращения (+dp/dt) и расслабления (-dp/dt) левого желудочка, коллатераольный коронарный кровоток ишемизированного миокарда на 30 мин острой коронарной недостаточности

Исследуемые Соединения	Доза мг/кг	АЛЖД мм. рт.ст.	(+dp/dt)	(-dp/dt)	-ОСКК (мл/мин)	К
Натрия хлорид (контроль)	—	-18,3±3,1	-19,9±1,2	-23,6±2,5	-32,2±6,2	0,79
Витакор	22,5	-10,3±1,4*	-11,3±3,7	-13,2±2,1	-16,4±3,6*	1,10
Нитрогомк	200	+19,3±3,3*	+19,5±2,8*	+9,9±3,2*	-5,1±1,5*	1,48
Калия малат	100	+3,7±2,1*	-3,1±1,5*	-8,2±2,1*	-6,7±1,3*	1,14
Дихлорацетат	100	+2,0±1,9*	-9,3±4,5	-11,4±1,1	-13,3±2,6*	1,29
Глюкуроногликан	200	-12,7±2,3	-14,8±2,4	-11,1±3,3	-24,6±5,4	1,14

Примечание: индексом * отмечены значения в сравнении с контролем при P<0,05.

лактат [5]. Глюкуроногликан относится к полисахаридам липы и по своим химическим свойствам наиболее близок к гепарину. Зарегистрированная тенденция к уменьшению тяжести ацидоза и нормализации функциональных показателей сердца под действием глюкуроногликана может быть связана с улучшением реологических свойств крови и микроциркуляции. Полученные нами экспериментальные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Коронарогенный метаболический ацидоз характеризуется на 30 мин острой коронарной недостаточности увеличением лактата в крови, «избыточного лактата» и сдвига окислительно-восстановительного потенциала, снижением амплитуды левожелудочкового давления, максимальных скоростей сокращения и расслабления миокарда и коллатерального коронарного кровотока.

2. Коррекция коронарогенного метаболического ацидоза сопровождается нормализацией углеводного обмена и функциональных показателей работы сердца.

3. С целью коррекции коронарогенного метаболического ацидоза могут быть использованы электронацепторные соединения (витакор), активаторы метаболизма ишемизированного миокарда (калия малат и дихлорацетат) и стимуляторы коллатерального коронарного кровообращения (нитрогомк, глюкуроногликан).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. // Кардиология. 1999. Т.39. №3. С. 4-10.

2. Jennings R.B., Murry C.E., Steenbergen C. // Circulation. 1990. V.82. №3. PII-2 - PII-12.

3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М. Медицина. 1989. 368 с.

4. Carrier M., Trudelle S., Thai P., Pelletier L. // J. Cardiovasc. Surg. 1998. V.39. №5. P.593-597.

5. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М. Антекс. 1993. 254 с.

6. Waters S.L., Schnellmann R.G. // J. Pharmacol. Exper. Ther. 1996. V.278. № 3. P.1012-1017.

7. Sirieix D., Delayance S., Paris M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V.155. №4. P.957-963.

8. Arieff A.I. (ed.) Hypoxia, metabolic acidosis and the circulation. - Oxford. University Press. 1992. 215 p.

9. Капелько В.И., Попович М.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий. Кишинев. 1990. 123 с.

10. Sperelakis N, Wahler G.M. // Mol. Cell. Biochem. 1988. V.82. № 1/2. P.19-28.

11. Bond J.M., Chacon E., Herman B., Lemasters J.J. // Am. J. Physiol. 1993. V.265. №.1. P.129-137.

12. Shen A.C., Jennings R.B. // Am. J. Pathol. 1972. V.67. №.4. P.441-452.

13. Меерсон Ф.З. // Кардиология. 1990. Т.30. № 6. С.46-49.

14. Kearns T, Wolfson AB. // Emerg Med Clin North Am. 1989. V.7. №4. P:823-835.

15. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У. Аминокислоты в медицине. - Киев. Здоровья. 1982. 198 с.

16. Bersin R.M., Stacpoole P.W. // Am Heart J. 1997. V.134. №.5. P.841-855.