

Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором: возможности медикаментозной коррекции блокаторами бета-адренорецепторов

В.Б. Костогрыз¹, Т.В. Туровская²

¹Государственное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк

²Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Резюме. В статье рассмотрено клиническое значение определения уровня нитритов, их роль в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором. Оценено влияние разных групп блокаторов бета-адренорецепторов на уровни нитритов в крови и моче у больных хронической сердечной недостаточностью, протекающей на фоне постоянной электрокардиостимуляции.

Ключевые слова: оксид азота, сердечная недостаточность, электрокардиостимуляция, блокаторы бета-адренорецепторов, эндотелий, нитраты, нитриты.

Введение

В последнее время отмечается возрастающий интерес к изучению роли нарушений функции эндотелия артерий в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (Коваленко В.Н. и соавт., 2002). Эндотелий артерий, представляющий собой полупроницаемую мембрану, выстилающую внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, является не просто барьером между потоком крови и гладкой мускулатурой сосудов, но и субстратом для образования целого ряда соединений, которые определяют тонус и состояние стенок артерий, регуляцию свертывания крови, функции тромбоцитов, окисление липидов. Уровень сосудистого тонуса в норме и при патологии в значительной степени определяется балансом в крови соединений, обладающих способностью расслаблять и сокращать гладкие мышцы сосудистой стенки.

Основными стимулирующими факторами, которые вызывают реакцию эндотелия артерий, являются:

- изменение скорости кровотока по отношению к эндотелиальным клеткам (увеличение напряжения сдвига);
- тромбоцитарные медиаторы — эндогенные вещества, которые образуются при агрегации тромбоцитов в непо-

средственной близости от эндотелиальной клетки (тромбин, серотонин);

- циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, брадикинин, ацетилхолин, ангиотензин II и др.).

В норме клетки эндотелия артерий реагируют на эти стимулы усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Снижение синтеза и выделения эндотелием «расслабляющих» и/или повышение синтеза «сокращающих» веществ приводит к спазму сосудов (Коваленко В.Н. и соавт., 2002).

Наиболее широко известным из продуцируемых эндотелием веществ является оксид азота (NO), который играет ведущую роль в реализации функции эндотелия (Koshland D.E., 1992). Образование NO в организме человека и животных осуществляется в результате окисления атома азота, входящего в состав аминокислоты L-аргинина под действием трех изоферментов — NO-синтаз (NOS). NOS экспрессируются либо генетически, конститутивно (pNOS — нейрональная и eNOS — эндотелиальная), либо после стимуляции цитокинами (iNOS — индуцибельная). pNOS и eNOS, регулируемые ионами Ca²⁺, вовлечены в физиологический контроль

нейрональной и сосудистой функции соответственно. eNOS является Ca²⁺-зависимой и синтезирует NO в небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺. iNOS является Ca²⁺-независимым изоферментом и индуцируется провоспалительными цитокинами. В норме iNOS не экспрессируется. Однако под действием провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изучены фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1β, запускается генная транскрипция iNOS и начинается синтез NO. Активность iNOS сохраняется на протяжении длительного периода и количество NO, синтезированного таким образом, значительно превышает количество NO, выработанного с участием конститутивного изофермента eNOS (Малая Л.Т. и соавт., 2000). Избыток NO подавляет активность eNOS, повреждает эндотелиальные клетки и нарушает нормальную функцию эндотелия артерий.

Необходимо отметить, что метаболизм NO осуществляется в присутствии ряда кофакторов и кислорода следующими путями.

Основной путь — реакция с гемопroteинами. NO, связываясь с гемосодержа-

шим ферментом растворимой гуанилатциклазой, реагирует с гемоглобином эритроцитов с образованием метгемоглобина. В итоге NO превращается в конечные метаболиты — нитриты и нитраты: в ион нитрита (NO_2^-), который в присутствии гемового Fe_2^+ превращается в более стабильный ион нитрата (NO_3^-) (Edwards A.D., 1995). В норме синтезированный в эндотелии артерий NO диффундирует в подлежащие гладкомышечные клетки сосуда и стимулирует гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активации цГМФ-зависимой протеникиназы. Концентрация Ca^{2+} в гладкомышечных клетках снижается и в результате происходит расслабление гладкой мышцы и вазодилатация. При хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС) структурная целостность эндотелиального слоя нарушается и поэтому часть молекул NO попадает в поток крови, где инактивируется в результате реакций свободно-радикального окисления.

Реакция NO с супероксид-анионом (O_2^-) с дальнейшим образованием пероксинитрита (OONO^-) и гидроксил-радикала (OH^\cdot) — это второй путь метаболизма NO. Образовавшийся пероксинитрит обладает не только значительно меньшей способностью расслаблять сосуды, но и сам по себе способен активировать свободнорадикальные процессы, замыкая тем самым «порочный круг». Более того, OONO^- является высокорекрационным свободным радикалом, обладающим деструктивными свойствами в отношении эндотелия артерий. В результате снижается биодоступность NO для гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

NO — короткоживущая молекула с периодом полураспада 6–30 с. Однако NO может стабилизироваться посредством включения его в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами или в 8-нитрозолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях его физиологически активные депо. Депонирование NO в стенке артерий начинается при любом повышении уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины. Избыточное образование NO вначале выполняет компенсаторную функцию, направленную на улучшение перфузии тканей. В дальнейшем происходит трансформация реакции в патологическую с индукцией апоптоза, активацией оксидативного стресса, деструктивными процессами, усилением дисфункции миокарда. Синергический эффект этих факторов может быть причиной экспрессии iNOS, увеличенного образования NO и, следовательно, повышенного уровня нитритов и нитратов в сыворотке крови. Все указанные факторы приводят к ускорению процессов интерстициального роста, к фиброзу, развитию рестриктивных процессов, ремоделированию органов и тканей, прогрессированию недостаточности физиологических систем. Таким образом, NO

является мультипотентной молекулой, участвующей в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе процессов адаптации организма к изменению воздействий внешних и внутренних факторов (Игнаро Л., 1997; Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., 2001; Синяченко О.В., Звягина Т.В., 2001).

Нарушение метаболизма NO играет главную роль в дисфункции эндотелия, являющейся неотъемлемой составляющей патогенетического механизма ИБС, ХСН. Особенно актуально изучение синтеза NO у больных, которым осуществляется постоянная электрокардиостимуляция (ПЭКС) по поводу полной предсердно-желудочковой блокады (ПЖБ), поскольку нарушение метаболизма NO может приводить к ухудшению тканевой перфузии миокарда, эндотелиальной дисфункции сосудов, их вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов и дальнейшему прогрессированию ХСН. Результаты клинических исследований пациентов с ПЭКС по поводу ПЖБ свидетельствуют, что нарушение синхронности электрической и механической систолы желудочков, вызванное ПЭКС из верхушки правого желудочка, повышает риск развития и прогрессирования ХСН и смертности (Sweeney M.O., Prinzen F.W., 2006). На современном этапе основными целями лечения пациентов с ПЖБ и ХСН должны являться не только профилактика жизнеугрожающих нарушений проводимости, но и максимальное уменьшение вероятности пагубного влияния ПЭКС.

Проблемы диагностики, лечения и прогнозирования исходов ХСН ишемической этиологии у больных с ПЭКС, несмотря на расширение представлений о роли нейрогормональных факторов, по-прежнему являются одними из наиболее сложных и практически важных. В последние годы стойко прослеживается тенденция ежегодного повышения смертности среди пациентов с ХСН ишемической этиологии и ПЭКС. Однако клинические и патогенетические особенности при этом заболевании уточнены недостаточно. С одной стороны, это связано с мозаичностью патогенеза и клинических проявлений ХСН ишемической этиологии на фоне ПЭКС, а с другой — с недооценкой значимости и роли основных механизмов регуляции ХСН, прежде всего — нейрогормональных факторов, через которые реализуются основные механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования, а также роли метаболизма NO (Костогрыз В.Б., 2007).

Прежде всего, речь идет об эндотелиальной дисфункции и ее значении в патологии больных ХСН ишемической этиологии и ПЭКС. К настоящему времени стало известно, что формирование ХСН сопряжено не только с состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия. В качестве поверхности раздела сред между кровью и сосудистой стенкой эндотелий артерий играет важную роль в передаче сигналов различных нейрогуморальных

систем на субэндотелиальные структуры при ХСН. Именно эндотелий сосудов обеспечивает динамическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Нарушение метаболизма NO играет ведущую роль в эндотелиальной дисфункции артерий. По данным ряда исследований по изучению метаболизма NO при ХСН, отмечается, что высокие уровни нитритов-нитратов при тяжелой ХСН определялись одновременно с дефицитом eNOS. Вероятным объяснением повышенного уровня нитритов-нитратов при ХСН может быть усиленная экспрессия iNOS, поскольку при ХСН доказана цитокин-индуцированная продукция iNOS. Избыточное образование NO при ХСН вначале имеет компенсаторное значение, направленное на поддержание тканевой перфузии, затем избыток NO при ХСН способствует усилению дисфункции эндотелия путем активации апоптоза, подавления eNOS и угнетения сократительной функции миокарда (Бабушкина А.В., 2009).

Пока не найдены ответы на вопросы, связанные с изучением механизмов нарушений метаболизма NO и возможных способов его фармакологической коррекции у больных ХСН ишемической этиологии и ПЭКС. Именно поиск новых способов медикаментозных вмешательств, которые бы позволяли достичь длительных многоцелевых эффектов в лечении ХСН, является одной из актуальных и нерешенных проблем современной кардиологии. Учитывая малочисленные данные о влиянии блокаторов бета-адренорецепторов (БА) на метаболизм NO у больных ХСН ишемической этиологии и ПЭКС, представляется актуальным исследование эффективности лечения БА больных ХСН ишемической этиологии на фоне ПЭКС. Все вышеизложенное стало основанием к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — изучить особенности метаболизма NO, а также оценить динамику конечного продукта метаболизма NO — нитрита — у больных ХСН ишемической этиологии на фоне ПЭКС под влиянием лечения БА.

Объект и методы исследования

Обследованы 110 больных ХСН II–III функционального класса (ФК) по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association — NYHA). Средний возраст пациентов составил $69,5 \pm 0,4$ года. Диагноз ИБС устанавливали на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения. Давность ИБС — $10,2 \pm 2,3$ года. Всем пациентам имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС-500 либо ЭКС-511) в режиме изолированной ПЭКС верхушки правого желудочка. Поводом для ПЭКС была полная ПЖБ, осложнявшая течение ИБС. Давность ПЭКС составила $4,8 \pm 2,6$ года. Базовая частота ЭКС — $64,0 \pm 0,5$ уд./мин. Методом случайной выборки больные были разделены на пять равночисленных групп по 22 пациента

в каждой. Все пациенты получали базисную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, при необходимости — антагонисты альдостерона) не менее чем в течение 3 мес. До включения в исследование обследуемые пациенты не получали ББА. Пациенты находились в стадии стабильной ХСН без эпизодов декомпенсации в течение последних 6 нед и без изменения базисной терапии в течение последних 4 нед. Пациенты 1-й группы не принимали ББА, пациентам 2-й группы назначали карведилол (Кардиостад, производства компании «STADA», Германия), пациентам 3-й группы — небиволол, пациентам 4-й группы — метопролол CR/XL и 5-й группы — бисопролол. Подбор доз ББА осуществляли по общепринятым схемам, начиная с минимальных доз, с последующим их повышением каждые 2 нед до достижения максимально клинически переносимой дозы, с учетом целевой. Начальная доза карведилола составляла 3,125 мг 2 раза в сутки, небиволола — 1,25 мг 1 раз в сутки, метопролола CR/XL — 12,5 мг 1 раз в сутки, бисопролола — 1,25 мг 1 раз в сутки. Целевыми дозами считали дозы для карведилола 25 мг 2 раза в сутки, для небиволола — 10 мг 1 раз в сутки, для метопролола CR/XL — 200 мг 1 раз в сутки, для бисопролола — 10 мг 1 раз в сутки. Общая продолжительность наблюдения составила 6 мес. Выраженность клинических симптомов определяли по шкале оценки клинического состояния пациента.

Все обследованные больные по результатам эхокардиографии (исследование проводилось с использованием ультразвуковой диагностической системы «ACUSON», США) на момент включения в исследование имели нормальную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). У всех пациентов диагностированы различные типы нарушения диастолического расслабления и наполнения ЛЖ. У всех наблюдаемых больных у лиц контрольной группы проведен анализ NO-продуцирующей функции эндотелия. Конечный продукт метаболизма NO — нитрит (NO_2^-) — определяли в сыворотке крови и в моче спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «Genesis 10 UV» («Thermo Spectronics», США). Кровь брали из кубитальной вены, центрифугировали в течение 5 мин при 2000 об./мин. Сыворотку крови замораживали и хранили при -30°C до измерения. Образцы сыворотки крови оттаивали и депротеинизировали добавлением к 0,4 мл сыворотки крови 0,8 мл 0,5 N NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка. Содержимое пробирки перемешивали 30 с и центрифугировали в течение 15 мин при 9000 об./мин. 1,5 мл надосадочной жидкости смешивали с равным объемом реактива Грисса (1% сульфаниламида, 0,1% нафтилендиамина, 2,5% фосфорной кислоты) и инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Абсорбцию раствора измеряли при длине волны 546 нм. В качестве стандарта использовали нитрит натрия. Содержание конечного продукта метаболитиз-

ма NO — нитрита — измеряли в мкмоль/л (Голиков П.П. и соавт., 2000).

Контрольная группа состояла из 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 21 года до 42 лет (в среднем — $28,1 \pm 1,1$ года).

С целью исключения экзогенного пути попадания в организм нитритов/нитратов за 48 ч до забора материала для анализов из рациона больных исключали продукты питания, которые потенциально могли содержать нитраты, отменяли нитратосодержащие лекарственные препараты. Все обследуемые пациенты не курили. Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы «Excel 2007» и пакета прикладных программ «Statistica».

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что у здоровых добровольцев уровень нитритов сыворотки крови составил $5,08 \pm 0,05$ мкмоль/л, мочи — $5,17 \pm 0,06$ мкмоль/л. У больных ХСН ишемической этиологии с ПЭКС во всех группах исходно содержание конечного продукта метаболизма NO-нитрита (NO_2^-) в сыворотке крови и моче было низким и в среднем составило $4,28 \pm 0,07$ мкмоль/л в крови и $4,43 \pm 0,05$ мкмоль/л — в моче. При этом отмечена прямая корреляционная связь параметров NO_2^- крови и мочи ($r=+0,415$; $p=0,021$). Необходимо подчеркнуть, что по данным литературы, синтез NO при ХСН зависит от длительности заболевания и тяжести клинических проявлений. Нами установлено, что с длительностью ХСН уровень NO_2^- крови и мочи имеет обратную корреляционную связь (соответственно $r=-0,366$; $p=0,022$; $r=-0,257$; $p=0,018$). В этой связи интересно отметить, что просматривалась обратная корреляционная зависимость у наблюдаемых нами больных между уровнем NO_2^- крови и временем нахождения стимулятора у пациента ($r=-0,243$; $p<0,001$). Это позволило предположить, что длительные наличие стимулятора в режиме VVI усугубляет течение ХСН у таких больных, очевидно, за счет развития асинхронизации между электрической и механическими систолами желудочков. Кроме того, установлено, что NO_2^- крови и мочи негативно коррелировал с возрастом наших пациентов (соответственно $r=-0,451$; $p=0,007$; $r=-0,372$; $p=0,005$). По нашим данным, на показатели NO_2^- крови оказывали влияние степень толерантности к физическим нагрузкам пациентов ($KW=4,38$; $p=0,004$), уровень среднего артериального давления ($KW=6,23$; $p=0,008$), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($KW=8,52$; $p=0,006$), уровень давления в легочной артерии ($KW=3,18$; $p=0,004$), а на показатели NO_2^- мочи — уровень среднего артериального давления ($KW=5,64$; $p=0,006$) и ФВЛЖ ($KW=3,18$; $p=0,004$). При проведении корреляционного анализа выявлено, что NO_2^- крови прямо коррелирует с некоторыми показателями гемодинамики: конечным систолическим объемом ($r=+0,625$; $p=0,007$), ФВЛЖ ($r=+0,426$; $p=0,003$) и обратно со временем

изоволюметрического расслабления ЛЖ ($r=-0,399$; $p=0,002$) и уровнем давления в легочной артерии ($r=-0,476$; $p=0,001$). Анализ проведенных результатов исследования позволил сделать такой вывод: снижение уровня метаболитов NO в крови $<4,1$ мкмоль/л является неблагоприятным признаком в отношении снижения насосной функции сердца и прогрессирования легочной гипертензии.

Таким образом, определение уровня нитритов-нитратов предоставляет реальную информацию об уровне синтеза и метаболизма NO и соответственно — о функциональном состоянии эндотелия. Динамика конечных метаболитов NO при ХСН показывает, что типичным для дисфункции эндотелия на фоне сердечно-сосудистой патологии является снижение уровня нитритов в крови и моче, свидетельствующее о депрессии генерализации NO, что связано с угнетением гена эндотелиальной NO-синтазы, недостатком кофакторов синтеза NO, уменьшением количества L-аргинина и основного кофактора NOS-тетрагидроптерина, окислением липопротеинов очень низкой плотности, повышением локальной концентрации пероксинитрита в сосудистой стенке, уменьшением антиоксидантной защиты, повышением эндогенных ингибиторов NO. Поскольку NO является важным медиатором вазодилатации, его дефицит играет ключевую роль в процессах развития артериальной гипертензии, нарушении тонуса артерий, снижении коронарного резерва, гипертрофии левого желудочка и формировании диастолической дисфункции левого желудочка. Поэтому применение препаратов, оказывающих стимулирующий эффект на синтез NO у больных ХСН, достаточно обосновано. В ряде исследований последних лет выявлено, что, с одной стороны, ББА оказывают благоприятное воздействие на частоту возникающих серьезных осложнений (включая общую и сердечно-сосудистую смертность) у больных ХСН, с другой — имеют убедительные доказательства положительного влияния отдельных групп ББА на синтез NO у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Поэтому нами проведен анализ изменения уровня конечных метаболитов NO под влиянием различных групп ББА у больных ХСН на фоне электрокардиостимуляции. В результате исследования установлено, что у пациентов 1-й группы, не принимавших ББА, через 6 мес не произошло статистически значимого изменения уровня NO_2^- ни в крови, ни в моче. Так, у больных, находившихся на базисной терапии, исходный уровень NO_2^- сыворотки крови составил $4,29 \pm 0,06$ мкмоль/л, мочи — $4,44 \pm 0,05$ мкмоль/л. Через 6 мес лечения концентрация NO_2^- в сыворотке крови составляла $4,31 \pm 0,07$ мкмоль/л ($p=0,076$), мочи — $4,52 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p=0,063$). При анализе уровня нитритов в сыворотке крови через 6 мес лечения в группах больных, получавших ББА, нами установлено достоверное повышение

NO_2^- у некоторых групп пациентов. У больных 2-й группы под влиянием карведилола концентрация NO_2^- повысилась с $4,25 \pm 0,06$ до $5,34 \pm 0,07$ мкмоль/л ($p < 0,001$), соответственно концентрация NO_2^- мочи возросла с $4,39 \pm 0,05$ до $5,56 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,001$). У пациентов 3-й группы, получавших небиволол, отмечалось достоверное повышение нитритов в сыворотке крови с $4,28 \pm 0,08$ до $4,99 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,001$), мочи — с $4,42 \pm 0,05$ до $4,72 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Что касается больных 4-й группы, то под влиянием метопролола CR/XL тоже произошло повышение уровня нитритов как в крови — с $4,26 \pm 0,07$ до $4,32 \pm 0,08$ мкмоль/л, так и в моче — с $4,41 \pm 0,05$ до $4,48 \pm 0,08$ мкмоль/л, но это повышение NO_2^- оказалось статистически недостоверным (соответственно $p = 0,68$; $p = 0,083$). У больных 5-й группы под влиянием бисопролола отмечено повышение уровня NO_2^- в крови с $4,30 \pm 0,07$ до $4,50 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и в моче — с $4,45 \pm 0,05$ до $4,75 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,001$). При проведении сравнительного анализа влияния различных групп ББА на уровень нитритов в крови и моче у больных ХСН ишемической этиологии с имплантированным ЭКС выявлено, что наибольшую активность в отношении влияния на синтез NO продемонстрировал карведилол ($p < 0,01$).

Таким образом, карведилол показал себя наиболее эффективным препаратом в отношении положительной динамики изменений метаболизма NO по сравнению с другими ББА у больных ХСН II–III ФК, протекающей на фоне ПЭКС. Это является еще одним объяснением эффективности карведилола у больных даже с тяжелым течением ХСН (ФВЛЖ < 25%) (исследование Soropnicus, 2001). Эффекты карведилола в отношении блокады α_1 -рецепторов (расширение периферических кровеносных сосудов) дают дополнительные преимущества данной подгруппы ББА по сравнению с другими. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее проведение исследований эндотелиальной функции у больных ХСН на фоне ПЭКС с определением уровня эндотелина-1, тромбоксана A_2 , натрийуретического пептида С-типа, а также показателей эндотелий-зависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации.

Кроме того, следует отметить, что эффективность лечения больных ХСН ишемической этиологии с имплантированным ПЭКС была прямо связана с содержанием нитратов в крови ($r = +0,373$; $p = 0,022$). Таким образом, показатели нитритов определяли дальнейшие результаты лечения

ХСН. Можно допустить, что высокие значения нитритов в крови ($> 4,6$ мкмоль/л или $M \pm 3m$ больных) относятся к позитивным прогностическим критериям эффективности лечебных средств при ХСН.

Выводы

В результате исследования получили снижение уровня нитритов в крови и моче у больных ХСН II–III ФК, протекающей на фоне ПЭКС. Применение ББА оказывало позитивный эффект на содержание конечного стабильного метаболита NO-нитрита в крови и моче пациентов с ХСН ишемической этиологии, протекающей на фоне ПЭКС. Это подтверждает положительное влияние ББА на эндотелиальную функцию данной категории больных и нацеливает на дальнейшее исследование показателей дисфункции эндотелия у больных ХСН ишемической этиологии с имплантированным ПЭКС для улучшения прогнозирования лечения заболевания и проведения адекватной терапии.

Литература

- Бабушкина А.В.** (2009) L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. Укр. мед. часопис, 6(74): 43–48 (<http://www.umj.com.ua/article/2937>, http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/74/pdf/1552_rus.pdf).
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др.** (2000) Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндотелиальной интоксикации при неотложных состояниях. Пат. физиология и эксперимент. терапия, 2: 6–9.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.** (2001) Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. ГЭОТАР Медицина, Москва, 89 с.
- Игнарро Л.** (1997) Физиология и патофизиология оксида азота. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Сб. науч. трудов. Тромсё, Архангельск, с. 266–269.
- Коваленко В.Н., Гуляя Н.М., Семикопная Т.В. и др.** (2002) Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Укр. кардіол. журн., 3: 5–8.
- Костокрыз В.Б.** (2007) Нарушения в системе цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором и возможности их коррекции. Укр. мед. альманах, 10(3): 34–36.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б.** (2000) Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Форсинг, Харьков, 432 с.
- Синяченко О.В., Звягина Т.В.** (2001) Оксид азота в терапевтической практике. Юго-Восток, Донецк, 258 с.
- Edwards A.D.** (1995) The pharmacology of inhaled nitric oxide. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., 72(2): 127–130.
- Koshland D.E.** (1992) The molecular of the year. Science, 258(5090): 1861–1865.
- Sweeney M.O., Prinzen F.W.** (2006) A new paradigm for physiologic ventricular pacing. J. Am. Coll. Cardiol., 47(2): 282–288.

Особливості метаболізму оксиду азоту у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічної етіології з імплантованим електрокардіостимулятором: можливості медикаментозної корекції блокаторами бета-адренорецепторів

В.Б. Костокрыз, Т.В. Туровська

Резюме. У статті розглянуто клінічне значення визначення рівня нітритів, їх роль у формуванні ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічної етіології з імплантованим електрокардіостимулятором. Оцінено вплив різних груп блокаторів бета-адренорецепторів на рівень нітритів у крові й сечі у хворих хронічною серцевою недостатністю, перебіг якої відбувався на фоні постійної електрокардіостимуляції.

Ключові слова: оксид азоту, серцева недостатність, електрокардіостимуляція, блокатори бета-адренорецепторів, ендотелій, нітрати, нітрити.

Features of metabolism of nitric oxide in patients with chronic heart failure of ischemic etiology with implanted cardiac pacemaker: possibility of medical correction by β -blockers

V.B. Kostogryz, T.V. Turovskaya

Summary. The article represents the clinical value of determination of nitrites level, their role in forming of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology with implanted cardiac pacemaker. Effect of different groups of β -blockers on levels of nitrites in the blood and urine in patients with chronic heart failure, which takes place on a background of permanent cardiac pacemaker, was examined.

Key words: nitric oxide, heart failure, cardiac pacemaker, β -blockers, endothelium, nitrates, nitrites.

Адрес для переписки:

Костокрыз Валерий Борисович
83045, Донецк, просп. Ленинский, 47
Институт неотложной
и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака НАМН Украины