

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ β -БЛОКАТОРОВ НА СОСУДОДВИГАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ИШЕМИЮ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С НЕ-Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.Д. Сыволап, С.М. Киселев

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: не-Q-инфаркт миокарда, суточный профиль АД, эндотелиальная дисфункция, «Корвазан».

Одним из ведущих звеньев патогенеза не-Q-инфаркта миокарда является дисфункция сосудистого эндотелия, которая инициирует атерогенез, способствует прогрессированию атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, ее разрыву и развитию инфаркта миокарда [1, 7, 8]. Повреждение эндотелия нарушает баланс регуляторов тонуса сосудов с преобладанием вазоспастических реакций и ослаблением дилататорных, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, постнагрузки на сердце, снижению коронарного кровотока [3—5]. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что препаратами выбора для лечения больных с не-Q-инфарктом миокарда в сочетании с артериальной гипертензией являются β -адреноблокаторы, которые способствуют увеличению продолжительности жизни и снижению риска развития фатальных осложнений (MIAMI, SMT, VHAT, IMAGE, CAPRICORN) [10].

В течение последних лет разработана «третья генерация» β -адреноблокаторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами, ярким представителем которых является карведилол — неселективный β - (блокирует β_1 - и β_2 -рецепторы) и селективный α_1 -адреноблокатор. Результаты многоцентровых исследований [10] по изучению эффективности карведилола (COPERNICUS, COMET) свидетельствуют о достоверном снижении общей смертности (на 35%), количества госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений (до 31%) и меньшем риске развития фатальных исходов (на 15%) по сравнению с терапией метопрололом. Приведенные результаты крупных исследований опре-

деляют перспективность дальнейшего изучения эффективности карведилола у больных с не-Q-инфарктом миокарда с артериальной гипертензией.

Цель исследования — изучить влияние карведилола («Корвазан», производства ВАТ «Київмедпрепарат» (корпорация «Артериум»)) на суточный профиль артериального давления, ишемию миокарда левого желудочка и сосудодвигательную функцию эндотелия у больных с не-Q-инфарктом миокарда с умеренной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью I—II функционального класса (NYHA).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 50 больных (38 мужчин и 12 женщин, средний возраст $63,5 \pm 3,7$ года) с не-Q-инфарктом миокарда с умеренной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью I—II функционального класса (NYHA). Критерии включения в исследование: развитие дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС) не позднее 72 ч до момента включения в исследование, наличие изменений на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST и/или негативного зубца T (амплитуда более 2 мм). Через 24 ч от момента последнего болевого приступа продолжительностью более 15 мин определяли уровень тропонина I с помощью автоматизированной системы хемилюминесцентного иммунологического анализа IMMULITE (LKIT). При наличии уровня тропонина I, превышающего 0,44 нг/мл, ставился диагноз: острый не-Q-инфаркт миокарда.

Все больные получали базисную терапию [9]: инфузия «Изокета» — 20 мг в первые сутки, а за-

тем прием «Кардикета» — 60—120 мг/сут, «Аспирин» — 250 мг/сут, нефракционированный гепарин — внутривенно 5000 ЕД (болюс) с последующей инфузией 1000 ЕД в час (24 ч), а затем подкожно по 7500 ЕД 4 раза в сутки в течение 5 дней, эналаприла малеат по 5 мг 2 в раза сутки.

Пациенты были рандомизированы на две группы: первая состояла из 25 больных, которым дополнительно назначался метопролол в дозе 50 мг два раза в сутки. Во второй группе (25) пациенты получали — карведилол («Корвазан») в начальной дозе 6,25 мг два раза в сутки с последующим увеличением дозы в течение 10 дней до 25 мг два раза в сутки. Больные обеих групп были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным.

В день поступления и после лечения посредством комбинированного суточного мониторинга ЭКГ и АД определяли среднесуточные значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, вариабельность и показатели «нагрузки» систолическим и диастолическим АД (индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП), общую длительность (ОДИ), площадь (ОПИ) и количество эпизодов ишемии (КЭИ). С помощью доплерэхографии плечевой артерии определяли диаметр артерии, максимальную скорость кровотока исходно (D_0 и V_0) и после пробы с реактивной гиперемией (D_1 и V_1). Для предотвращения ошибочно-отрицательного результата пробы вследствие снижения или отсутствия чувствительности гладких миоцитов в стенке сосуда к цГМФ определяли диаметр артерии после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина (D_2). Рассчитывали напряжение сдвига на эндотелии исходно (τ_0) и после пробы с реактивной гиперемией (τ_1) и коэффици-

ент чувствительности (К) плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с помощью пакета программ SPSS 9.0 for Windows. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным комбинированного суточного мониторинга АД и ЭКГ (табл. 1), под влиянием лечения в первой группе отмечено уменьшение среднесуточных значений ЧСС (на 20,25%; $P < 0,001$), САД (на 7,48%; $P < 0,01$) и ДАД (на 0,61%; $P > 0,05$), вариабельности САД (на 13,9%; $P > 0,05$) и ДАД (на 8,80%; $P > 0,05$), показателей нагрузки (индекса времени и индекса площади) систолическим (на 12,93%; $P > 0,05$ и на 13,90%; $P > 0,05$) и диастолическим (на 4,14%; $P > 0,05$ и на 9,74%; $P > 0,05$) АД, общей длительности (на 68,77%; $P < 0,001$), площади (на 71,49%; $P < 0,05$) и количества эпизодов (на 60,72%; $P < 0,001$) ишемии.

Во второй группе также выявлено уменьшение среднесуточных значений ЧСС (на 7,07%; $P > 0,05$), САД (на 15,46%; $P < 0,001$) и ДАД (на 18,82%; $P < 0,001$), вариабельности САД (на 16,69%; $P > 0,05$) и ДАД (на 16,21%; $P > 0,05$), показателей нагрузки (индекса времени и индекса площади) систолическим (на 45,12%; $P < 0,001$ и на 39,89%; $P < 0,001$) и диастолическим (на 44,40%; $P < 0,001$ и на 52,38%; $P < 0,001$) АД, общей длительности (на 73,60%; $P < 0,001$), площади (на 83,60%; $P < 0,01$) и количества эпизодов (на 90,39%; $P < 0,001$) ишемии.

При сравнении показателей АД после лечения отмечено преобладание антигипертензивного влияния, особенно в отношении среднесуточных зна-

Таблица 1. Динамика показателей комбинированного суточного мониторинга АД и ЭКГ под влиянием лечения

Показатель	Метопролол (n = 25)		Карведилол («Корвазан») (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС, уд/мин	78,41 ± 3,14	62,53 ± 2,76**	78,08 ± 2,95	72,56 ± 3,22*
САД, мм рт. ст.	157,23 ± 2,16	145,47 ± 2,92**	159,53 ± 1,92	134,86 ± 2,65**/*
ДАД, мм рт. ст.	92,33 ± 2,25	91,77 ± 2,27	93,84 ± 2,17	76,18 ± 1,93**/*
SD САД, мм рт. ст.	18,42 ± 1,17	15,86 ± 1,45	17,92 ± 1,22	14,93 ± 1,31
SD ДАД, мм рт. ст.	16,36 ± 0,85	14,92 ± 0,93	16,53 ± 1,12	13,85 ± 1,02
ИВ САД, %	93,57 ± 3,10	81,47 ± 4,51	95,43 ± 4,26	52,37 ± 3,86**/*
ИП САД, мм рт. ст. × ч / сут	635,12 ± 51,21	546,83 ± 45,19	653,02 ± 39,18	392,55 ± 41,45**/*
ИВ ДАД, %	86,81 ± 3,24	83,22 ± 4,17	92,12 ± 5,14	51,22 ± 4,49**/*
ИП ДАД, мм рт. ст. × ч / сут	376,18 ± 27,32	339,54 ± 29,34	387,55 ± 38,52	184,56 ± 24,12**/*
ОДИ, мин	542,56 ± 41,71	169,42 ± 61,47**	497,35 ± 53,12	131,29 ± 39,32**
ОПИ, мВ × мин / сут	7,12 ± 1,72	2,03 ± 1,17**	6,83 ± 1,45	1,12 ± 0,93**
КЭИ, эпизодов / сут	18,23 ± 1,83	3,16 ± 1,19**	16,97 ± 1,76	1,63 ± 0,87**

Примечания. ** — $P < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения;

* — $P < 0,05$ по сравнению с показателями первой группы.

чений ДАД, и нормализация вариабельности АД в группе, получавшей карведилол, что обусловлено вазодилатирующими свойствами препарата. Статистически значимых различий между показателями ишемии миокарда у пациентов обеих групп после лечения выявлено не было. Высокая антиишемическая эффективность метопролола объясняется выраженным отрицательным хронотропным эффектом, что обуславливает снижение потребности миокарда в кислороде. Выраженность антиишемического действия в группе, получавшей карведилол, объясняется, в основном, его альфа-блокирующей активностью [6].

При проведении пробы с реактивной гиперемией (табл. 2) до лечения в первой группе пациентов в фазу эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено увеличение диаметра плечевой артерии (на 6,81%; $P < 0,05$), максимальной скорости кровотока (на 149,44%; $P < 0,05$), напряжения сдвига на эндотелии (на 133,53%; $P < 0,05$); в фазу эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) — увеличение диаметра плечевой артерии (на 14,60%; $P < 0,01$). Во второй группе в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии (на 6,62%; $P < 0,05$), максимальной скорости кровотока (на 155,53%; $P < 0,01$), напряжения сдвига на эндотелии (на 139,67%; $P < 0,01$); в фазу ЭНЗВД — увеличение диаметра плечевой артерии (на 12,99%; $P < 0,01$).

При сравнении реакции плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах до лечения существенных различий как в фазу ЭЗВД, так и фазу ЭНЗВД, выявлено не было. Реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах может расцениваться как проявление эндотелиальной дисфункции, т.к., по данным литературы [2], в норме увеличение диаметра сосуда в фазу ЭЗВД должно более чем на 10% превышать исходное значение, а в фазу ЭНЗВД — не менее чем на 20%.

После лечения под влиянием пробы с реактивной гиперемией в первой группе в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии (на 6,59%; $P > 0,05$), максимальной скорости кровотока (на 147,97%; $P < 0,01$), напряжения сдвига на эндотелии (на 132,65%; $P < 0,05$), отсутствие существенной динамики коэффициента чувствительности артерии к напряжению сдвига на эндотелии; в фазу ЭНЗВД — увеличение диаметра плечевой артерии (на 14,63%; $P < 0,01$).

Во второй группе — в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии (на 13,40%; $P < 0,05$), максимальной скорости кровотока (на 131,58%; $P < 0,01$), напряжения сдвига на эндотелии (на 104,22%; $P < 0,05$), коэффициента чувствительности артерии к напряжению сдвига на эндотелии (на 171,29%; $P < 0,001$); в фазу ЭНЗВД — увеличение диаметра плечевой артерии (на 19,14%; $P < 0,01$).

Под влиянием комплексной терапии с использованием карведилола в ответ на реактивную гиперемию отмечается увеличение прироста диаметра сосуда, уменьшение прироста скорости кровотока и, как следствие, напряжения сдвига на эндотелии, что обуславливает увеличение коэффициента чувствительности артерии к напряжению сдвига. В группе, получавшей метопролол, под влиянием лечения реакция плечевой артерии на изменение механического стимула (напряжения сдвига на эндотелии) существенно не изменилась. Эти данные свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии на сосудодвигательную функцию эндотелия комплексной терапии с использованием β -адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами.

Перспективным направлением для дальнейших исследований является изучение механизмов влияния β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами на содержание эндотелиальных вазоактивных веществ в плазме крови для оптимизации

Таблица 2. Динамика показателей сосудодвигательной функции эндотелия под влиянием лечения

Показатель	Метопролол (n = 25)		Карведилол («Корвазан») (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
D_0 , см	0,411 ± 0,012	0,410 ± 0,009	0,408 ± 0,009	0,418 ± 0,016
V_0 , см/с	74,43 ± 32,55	75,62 ± 24,25	75,23 ± 19,47	74,43 ± 22,23
τ_0 , дин/см ²	36,22 ± 18,39	36,89 ± 14,98	36,88 ± 14,13	36,09 ± 12,53
ΔD_{11} , %	-6,81 ± 1,27 [#]	-6,59 ± 1,33 [*]	-6,62 ± 1,68 [#]	-13,40 ± 1,26 [#]
ΔV_{11} , %	-149,44 ± 14,51 [#]	-147,97 ± 12,67 [#]	-155,53 ± 16,75 [#]	-131,58 ± 14,32 [#]
ΔD_{21} , %	-14,60 ± 1,39 [#]	-14,63 ± 1,45 [#]	-12,99 ± 1,69 [#]	-19,14 ± 1,27 [#]
$\Delta \tau$, %	-133,53 ± 11,06 [#]	-132,65 ± 12,48 ^{**}	-139,67 ± 14,14 [#]	-104,22 ± 11,68 [#]
K	0,051 ± 0,006	0,050 ± 0,009 [*]	0,047 ± 0,006	0,129 ± 0,011

Примечания. [#] — $P < 0,05$ по сравнению с показателями до проведения пробы;

^{**} — $P < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения;

^{*} — $P < 0,05$ по сравнению с показателями первой группы.

ції дифференцірованного підходу к лечению больных с острым не-Q-инфарктом миокарда в сочетании с артериальной гипертензией.

ВИВОДИ

1. Прием карведилола («Корвазана») в дозе 25 мг два раза в сутки на фоне базисной терапии больных с острым не-Q-инфарктом миокарда с умеренной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью I—II функционального класса (NYHA) сопровождается существенным снижением среднесуточных значений систолического и диастолического АД, показателей нагрузки систолическим и диастолическим АД, общей длительности,

площади и количества эпизодов ишемии, увеличением чувствительности плечевой артерии к вазодилатации.

2. Использование метопролола в дозе 50 мг два раза в сутки в комплексной терапии больных с острым не-Q-инфарктом миокарда с умеренной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью I—II функционального класса (NYHA) способствует существенному уменьшению среднесуточных значений ЧСС и систолического АД, общей длительности, площади и количества эпизодов ишемии, не оказывает существенного влияния на чувствительность плечевой артерии к вазодилатации.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лишнева В.Ю., Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Роль функционального состояния эндотелия и тромбоцитов в патогенезе ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 2.— С. 37—40.

2. Пархоменко А.Н., Гончарова И.И. Сосудодвигательная функция плечевой артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом: возможности коррекции дисфункции эндотелия при применении триметазидина // Укр. кардіол. журн.— 2003.— № 3.— С. 34—38.

3. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.— 2000.— № 2.— С. 148—163.

4. Amouyel P. The concept of individual cardiovascular risk management // Eur. Heart J.— 2000.— Vol. 2, (Suppl. D).— P. 2—4.

5. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res.— 2000.— Vol. 87.— P. 840—844.

6. Frishman W.H. Carvedilol // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 339.— P. 1759—1765.

7. Luscher T.F. Endothelial dysfunction as a therapeutic target: the INCORE trials // Eur. Heart J.— 2000.— Vol. 2, (Suppl. D).— P. 20—26.

8. Pohl U. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo // Endothelium.— 1999.— Vol. 3, № 4.— P. 187—203.

9. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23.— P. 1809—1840.

10. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1341—1362.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ β -БЛОКАТОРІВ НА СУДИНОРУХОВУ ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ, ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ІШЕМІЮ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА НЕ-Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.Д. Сиволап, С.М. Кисельов

Досліджено вплив карведилолу («Корвазану») на добовий профіль артеріального тиску, ішемію міокарда лівого шлуночка і судинорухову функцію ендотелію у хворих на не-Q-інфаркт міокарда з помірною артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю I—II функціонального класу (NYHA). З'ясувалося, що прийом препарату в дозі 25 мг двічі на добу на тлі базисної терапії більш виражено позитивно впливав на судинорухову функцію ендотелію.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF β -BLOCKERS EFFECTS ON ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION, 24-HOURS ARTERIAL PRESSURE PROFILE, MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH NON-Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION WITH MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

V.D. Sivolap, S.M. Kiselyov

The effects of carvedilol (Corvasan) on 24-hours arterial pressure profile, left ventricular myocardial ischemia and vasomotor endothelial function were studied in patients with non-Q-wave myocardial infarction, moderate arterial hypertension and heart failure of I-II functional classes (NYHA). It has been revealed that administration of the drug in a dose of 25 mg twice daily against the background of basic therapy resulted in more pronounced effects on endothelial vasomotor function.