

І.П. Голікова

С.І. Деяк

В.А. Слободський

М.І. Лутай

Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска», Київ**Ключові слова:**атеросклероз, ішемічна
хвороба серця, ендотеліальна
дисфункція, системне
запалення, карведилол.**ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ
КАРВЕДИЛОЛОМ
НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ ТА СИСТЕМОГО
ЗАПАЛЕННЯ В ПЛАЗМІ КРОВІ
У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ
СТЕНОКАРДІЄЮ**

Резюме. Оцінювали вплив карведилолу на функцію ендотелію і показники системного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Обстежено 25 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження II–IV функціонального класу віком від 42 до 59 років (середній вік – $52,1 \pm 2,2$ року). Діагнози верифіковані результатами коронароангіографії. Усім хворим визначали ендотелійзалежну вазодилатацію, рівень ендотеліну-1, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α та циркулюючих імунних комплексів до і після лікування карведилолом у дозі 50 мг/добу протягом 8 тиж. Оримані дані свідчать про поліпшення функції ендотелію під впливом карведилолу у хворих на ІХС, що проявляється достовірним підвищенням ендотелійзалежної вазодилатації та зниженням рівня ендотеліну-1.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання — одна з найпоширеніших патологій людини — визначають високий рівень тимчасової та стійкої непрацездатності, значні трудові й економічні витрати та високу смертність. Незважаючи на досягнення сучасної кардіології, що дозволяють суттєво поліпшити якість діагностики, лікування й профілактики захворювань системи кровообігу, частка ішемічної хвороби серця (ІХС) серед причин смерті залишається найбільш високою. Прогноз для цих пацієнтів залежить головним чином від прогресування коронарного атеросклерозу.

Патогенез атеросклерозу значною мірою зумовлений перманентним запаленням, наявність якого фіксується вже на етапі виникнення первинних уражень судинної стінки (Moyer C.F. et al., 1991). Ознаки неспецифічного запального процесу простежуються з ранніх стадій розвитку ураження стінки судини аж до моменту дестабілізації та руйнування атеросклеротичної бляшки (Mallat Z. et al., 1999; Tzivoni J. et al., 2001). Водночас порушення функції ендотелію привертає увагу дослідників як один із можливих ключових аспектів у розвитку багатьох серцево-судинних захворювань, у тому числі ІХС, враховуючи його участь у регуляції судинного тонуусу й значної кількості інших процесів, серед яких участь у запальних реакціях, процесах регенерації.

У регулюванні перфузії органів ключову роль відіграє оксид азоту, який виділяється ендотелієм у відповідь на зміни об'ємної швидкості кровотоку в судині, а також дію нейрогуморальних медіаторів (Chester A.H. et al., 1999). Дисфункція ендотелію

характеризується зниженням ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) і характерна для пацієнтів як з доклінічним перебігом атеросклерозу, так і для хворих на ІХС. Значною мірою швидкість прогресування дисфункції ендотелію зумовлена концентрацією ендотеліну-1 (Camsarl A. et al., 2003; Zuk-Poriolek I. et al., 2003). Оксидантний стрес провокує погіршення ЕЗВД за рахунок інактивації оксиду азоту у пацієнтів з ІХС. В експериментах виявлено, що в судинній стінці, ураженій атеросклерозом, відбувається надлишкова продукція вільних радикалів, що призводить до інтенсифікації цього процесу. Надлишкова продукція вільних радикалів також стимулює синтез ендотеліну-1 в експериментах *in vitro* (Lerman A. et al., 1995).

Результати ряду клінічних досліджень демонструють сприятливий ефект деяких блокаторів β -адренорецепторів, особливо карведилолу, на клінічний перебіг і прогноз ІХС.

В дослідженнях *in vitro* карведилол проявив себе як потужний антиоксидант. Ефект карведилолу у хворих на ІХС частково можна пояснити його антиоксидантними властивостями. Доведено, що ЕЗВД плечової артерії знижена у пацієнтів з ІХС. Також відомо, що дисфункція ендотелію плечової артерії достатньо достовірно корелює з ендотеліальною вазомоторною дисфункцією коронарних артерій (Anderson T.J. et al., 1995). Відповідно можна припустити, що ЕЗВД у пацієнтів з ІХС можна покращити за допомогою карведилолу, спираючись на його антиоксидантну дію.

В експериментах на культурах ендотеліоцитів, виділених із коронарних артерій людини, встановлено, що карведилол безпосередньо пригнічує

біосинтез ендотеліну. Також він суттєво пригнічує синтез матричної ДНК попередника ендотеліну-1. Інші блокатори β-адренорецепторів — пропранолол, целіпролол — таких якостей не мали. Тому дослідження впливу карведилолу на функцію ендотелію та показники запалення становить значний інтерес.

Мета дослідження — вивчення рівнів ЕЗВД, ендотеліну-1 і прозапальних цитокинів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у плазмі крові у хворих зі стабільною стенокардією та оцінка їх можливих змін після лікування карведилолом.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 25 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження ІІ–ІV функціонального класу (ФК), середній вік обстежених — 52,1±2,2 року (діагнози верифіковані результатами коронароангіографії). Дослідження функції ендотелію проводили за допомогою визначення динаміки кровотоку по плечовій артерії під час реактивної гіперемії. Оцінювали на ультразвуковому апараті SONOS-2500 («Hewlett Packard», США) лінійним датчиком 5,5–7,5 МГц за методикою, описаною D. Selermajer та співавторами (1992; 1994). Відповідь на реактивну гіперемію (ендотелійзалежну вазодилатацію — ЕЗВД) розраховували як різницю діаметрів артерії на фоні реактивної гіперемії та початкового, виражену у відсотках. Для уникнення хибнонегативного тесту визначали ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) (відповідь на прийом нітрогліцерину).

Рівні ІЛ-6, ФНП-α визначали шляхом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем («ProCon», Санкт-Петербург, Росія). Рівень ЦІК визначали за методом Digeon.

Усім обстеженим пацієнтам з ІХС був відтитрований карведилол у дозі 25–50 мг/добу: 1-й тиждень хворі приймали препарат у дозі 25 мг/добу (по 12,5 мг 2 рази на добу), і лише при адекватній переносимості препарату дозу підвищували до 50 мг/добу (по 25 мг 2 рази на добу) (середня доза карведилолу становила 49 мг/добу).

Після початкового обстеження всі пацієнти отримували по 25 мг карведилолу, повторний тест було проведено через 2 год після прийому препарату. Для оцінки довготривалого ефекту карведилолу дослідження повторювали через 8 тиж регулярного прийому препарату в дозі 50 мг/добу.

Початкова ЕЗВД становила 5,4±0,9% у хворих на ІХС порівняно з 11,0±1,3% у контрольній групі. ЕНВД практично не відрізнялась: 15–17±0,7%.

Реактивна гіперемія після гострого тесту з карведилолом суттєво не змінилась — 5,6±0,8% (рис. 1). Це свідчить про те, що одноразове застосування досліджуваного препарату не поліпшує ЕЗВД у відповідь на реактивну гіперемію. При цьому виявляли β-блокуючий ефект карведилолу — зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) і систолічного (САТ), і диастолічного артеріального тиску (ДАТ) (табл. 1).

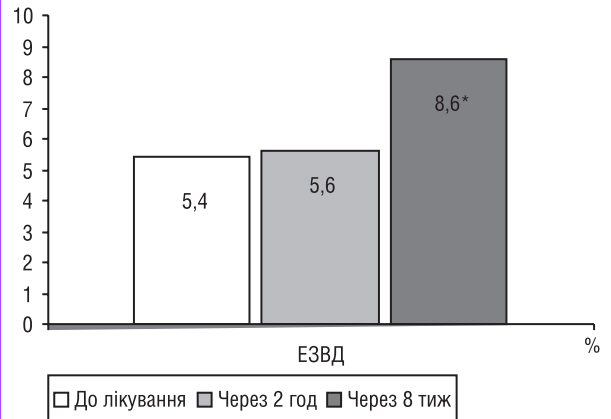
Тривалий (протягом 8 тиж) прийом карведилолу також призводив до помірного зниження ЧСС, САТ і ДАТ (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив карведилолу на артеріальний тиск і ЧСС у гострому тесті при тривалому застосуванні

Показник	До лікування	2 год	8 тиж
САТ, мм рт. ст.	137±3,3	131±2,9	128±3,1
ДАТ, мм рт. ст.	84±2,8	79±2,6	77±2,8
ЧСС, уд./хв	70,0±3,0	64,0±2,5	62,0±2,5

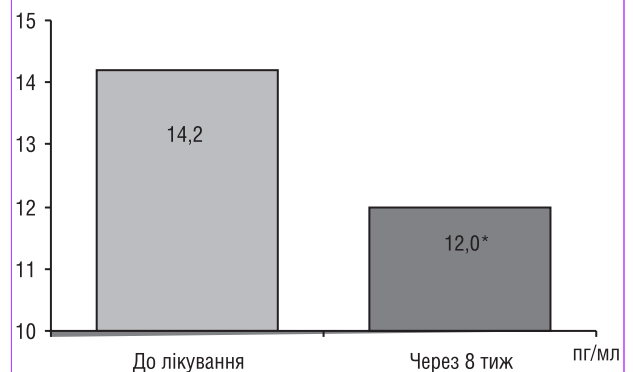
При цьому ЕЗВД значно підвищувалася порівняно з початковим результатом (8,6±0,8 і 5,4±0,9% відповідно) (p<0,05) (див. рис. 1).



*p<0,05.

Рис. 1. Результати проби з реактивною гіперемією у хворих на ІХС при короткотривалому (2 год) і тривалому (8 тиж) застосуванні карведилолу

При дослідженні рівня ендотеліну-1 у хворих на ІХС у зазначеній групі до і після лікування карведилолом виявлено його достовірне зниження через 8 тиж лікування з 14,2±0,83 до 12,0±0,58 пг/мл (p<0,05) (рис. 2).



*p<0,05.

Рис. 2. Рівень ендотеліну-1 у хворих на ІХС до і після 8-тижневого застосування карведилолу

При оцінці рівнів прозапальних (ІЛ-6, ФНП-α, ЦІК) показників після застосування карведилолу протягом 8 тиж суттєвих змін не виявлено (табл. 2).

Таблиця 2

Показники імунного запалення у хворих на ІХС до і після 8 тиж застосування карведилолу

Показник	До лікування	Після лікування
ЦІК, ум.од.	86,7±5,5	80,7±6,0
ФНП-α, пг/мл	106,7±33,0	112,1±22,8
ІЛ-6, пг/мл	1757,0±98,2	1781,0±65,3

Таким чином, застосування карведилолу у хворих зі стабільною стенокардією напруження протягом 8 тиж у дозі 50 мг/добу значно поліпшує функцію ендотелію, що проявляється підвищенням

ендотелійзалежної вазодилатації на 54% ($p < 0,05$) та достовірним зниженням рівня ендотеліну-1. При цьому суттєвих змін у рівнях маркерів системного запалення не виявлено.

ЛІТЕРАТУРА

- Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al.** (1995) Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 26: 1235–1241.
- Camsarl A., Pekdemir H., Cicek D. et al.** (2003) Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ. J.*, 67(12): 1022–1028.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., Robinson J., Deanfield J.E.** (1994) Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 24: 1468–1474.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.** (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340: 1111–1115.
- Chester A.H., O'Neil G.S., Moncada S. et al.** (1990) Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. *Lancet*, 336: 897–900.
- Lerman A., Holmes D.R. Jr, Bell et al.** (1995) Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation*, 92: 2426–2431.
- Mallat Z., Heymes C., Ohan J., Faggin E., Leseche G., Tedgui A.** (1999) Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19: 611–616.
- Moyer C.F., Sajuthi D., Tulli H., Williams J.K.** (1991) Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *Amer. J. Pathology*, 138: 951–960.
- Tzivoni J., Monakier D., Klutstein M.W., Matas M.** (2001) Rofecoxib, a COX 2 inhibitor NSAID lowers C-reactive protein and IL-6 level in patient with unstable angina pectoris. (abstr). *Eur. Heart. J.*, 22: 1303.
- Zuk-Popiolek I., Flak Z., Francuz T., Tendera M.** (2003) Plasma endothelin-1 in patients with stable or unstable angina. *Kardiol. Pol.*, 58(6): 429–437.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ КАРВЕДИЛОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

**И.П. Голикова, С.И. Деяк,
В.А. Слободской, М.И. Лугай**

Резюме. Оценивали влияния карведилола на функцию эндотелия и показатели системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обследовано 25 больных с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса в возрасте от 42 до 59 лет (средний возраст — 52, 1±2,2 года).

Диагнозы верифицированы результатами коронароангиографии. Всем больным определяли эндотелийзависимую вазодилатацию, уровень эндотелина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α и циркулирующих иммунных комплексов до и после лечения карведилолом в дозе 50 мг/сут на протяжении 8 нед. Полученные данные свидетельствуют об улучшении функции эндотелия под влиянием карведилола у больных с ИБС, что проявляется в достоверном повышении эндотелийзависимой вазодилатации и снижении уровня эндотелина-1.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, карведилол.

IMPACT OF CARVEDILOL TREATMENT ON ENDOTHELIAL FUNCTION AND SYSTEM INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA

**I.P. Golikova, S.I. Deyak,
V.A. Slobodskiy, M.I. Lutay**

Summary. The aim of the study was to examine the impact of prescription carvedilol on endothelial function and system inflammation markers in IHD patients with a stable angina pectoris.

25 males in the age from 42 up to 59 years old (mean age of 52, 1±2,2 years) were examined. All of them had a history of CAD with various intensity of coronary atherosclerosis (according to angiography data).

The endothelial dysfunction (FMD) was determined in accordance with the Celermajer-Sorensen method; also the endothelinum-1, IL-6, TNF-α and CIC levels were estimated before and after treatment by carvedilol (50 mg/day) during 8 weeks.

The received results testify about improvement of endothelial function under influence of carvedilol in IHD patients, that is shown in authentic increase of FMD and lower of endothelinum-1 level.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, endothelial dysfunction, systemic inflammation, carvedilol.

Адреса для листування:

Деяк Сергій Іванович
03680, Київ, МСП, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»