

Ендотелійпротекторні властивості карведилолу у хворих з гострим інфарктом міокарда

С.С. Білецький

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, карведилол, метопролол, ендотелін-1, загальний холестерин, тригліцериди, перекисне окиснення ліпідів

На сьогоднішньому етапі ендотелію відводиться роль органа внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, стан системи гомеостазу, процес запалення [5]. Встановлено, що ендотелій є важливим чинником регулювання тонусу вінцевих судин шляхом утворення та звільнення вазодилаторних і вазоконстрикторних речовин, зокрема ендотеліну-1 [13] та ендотелійзалежного розслаблюючого фактора – оксиду азоту (NO) [8].

При розвитку серцево-судинної патології функція клітин ендотелію порушується. Погіршується ендотелійзалежне розслаблення внаслідок зменшення синтезу NO при збереженій (або збільшеній) продукції ендотелійзалежних вазоконстрикторів (ангіотензину II, ендотеліну-1) [3].

Підвищення рівня ендотеліну-1 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у гострий період неускладненого і ускладненого інфаркту міокарда (ІМ) відзначають також інші автори [7, 15].

З початку 80-х років минулого століття у практичній кардіології почали застосовувати β-адреноблокатор 3-го покоління карведилол – новий неселективний β-адреноблокатор із властивостями периферійного вазодилатора (антагонізм до α₁-адренорецепторів). Пізніше були виявлені антиоксидантні властивості препарату. До складу молекули карведилолу входить карбозольна група, що дозволяє йому, на відміну від інших β-адреноблокаторів, зв'язувати вільні радикали [17].

За рахунок біохімічної нейтралізації супероксидного аніону, що інактивує NO, і гальмування експресії ендотеліну карведилол покращує ендотелійзалежну вазодилатацію [16].

В останні роки карведилол дедалі ширше застосовують для лікування хворих із серцевою недостатністю [2], гіпертонічною хворобою [6], ІХС [3], ІМ [1].

У дослідженні CAPRICORN [9] застосування карведилолу протягом двох років у хворих на ІМ із систолічною дисфункцією лівого шлуночка на фоні базисної терапії (аспирин, інгібітори ангіотензинперет-

ворюючого ферменту, нітрати) покращувало виживання пацієнтів на 23 %, знижувало частоту виникнення нефатального ІМ на 41 %. У літературі ми не знайшли повідомлень щодо порівняння впливу карведилолу і метопрололу на вміст ендотеліну-1 та показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) плазми крові і ліпідного обміну у хворих з гострим ІМ. Проведення такого аналізу і стало метою нашого дослідження.

Матеріал і методи

У дослідження включено 46 хворих віком 32–77 років з гострим ІМ. У 24 пацієнтів діагностований ІМ без зубця Q, у 22 – ІМ із зубцем Q. У контрольну групу увійшли 12 здорових осіб. При призначенні лікування методом випадкової вибірки хворі розподілені на дві групи. У 1-шу групу увійшли хворі з ІМ (n=23), які отримували гепарин, аспирин, нітрати, метаболичні препарати та метопролол у дозі 25–50 мг двічі на добу. У 2-гу групу увійшли пацієнти з ІМ (n=23), яким призначали аналогічне лікування, але замість метопрололу використовували карведилол (коріол, «KRKA», Словенія) у дозі 12,5–25 мг двічі на добу. За локалізацією і поширеністю зони некрозу міокарда, наявністю артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності групи хворих були зіставними. У 1-шу та на 14–15-ту добу лікування визначали вміст у крові ендотеліну-1, показників ПОЛ та ліпідного обміну. Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 EIA kit» («Biomedica», Австрія). Використовували імуноферментний аналізатор-колориметр «Stat Fax 303+» (США). Досліджували вміст у крові ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югат, кетодієнів та спряжених трієнів, малонового діальдегіду (МДА). Рівні загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали ферментативним колоримет-

Таблиця 1

Динаміка рівнів ендотеліну-1, ХС, ТГ та показників перекисного окиснення ліпідів у крові хворих з ІМ під впливом лікування із застосуванням метопрололу (1-ша група)

Показник	Величина показника (M±m)				
	у здорових (n=12)	у хворих з ІМ без зубця Q (n=11)		у хворих з ІМ із зубцем Q (n=12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,74±0,13	1,52±0,21*	1,32±0,19*	1,86±0,28*	1,68±0,24*
Загальний ХС, ммоль/л	5,23±0,43	6,91±0,52*	6,69±0,43*	7,89±0,60*	7,63±0,48*
ТГ, ммоль/л	0,88±0,09	1,34±0,18*	1,22±0,12*	1,57±0,28*	1,46±0,24*
Ізольовані подвійні зв'язки, E ₂₂₀ /мл крові	4,85±0,43	6,27±0,24*	5,96±0,25*	6,64±0,22*	6,47±0,20*
Дієнові кон'югати, E ₂₃₂ /мл крові	2,30±0,21	2,84±0,13*	2,61±0,17	3,11±0,24*	2,73±0,19°
Кетодієни та спряжені трієни, E ₂₇₈ /мл крові	0,90±0,11	1,42±0,11*	1,33±0,05*	1,61±0,08*	1,44±0,04*
МДА плазми, мкмоль/л	2,38±0,15	3,59±0,12*	3,01±0,14**	3,81±0,14*	3,45±0,13*
МДА еритроцитів, мкмоль/л	9,23±0,61	11,98±0,46*	10,66±0,57	12,58±0,49*	11,64±0,53*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: ° – до лікування; * – у здорових осіб (P<0,05). Те саме в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка рівнів ендотеліну-1, ХС, ТГ та показників перекисного окиснення ліпідів у крові хворих з ІМ під впливом лікування із застосуванням карведилолу (2-га група)

Показник	Величина показника (M±m)				
	у здорових (n=12)	у хворих з ІМ без зубця Q (n=11)		у хворих з ІМ із зубцем Q (n=12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,74±0,13	1,63±0,24*	1,12±0,20°	1,95±0,27*	1,38±0,18**
Загальний ХС, ммоль/л	5,23±0,43	7,09±0,46*	6,61±0,37*	7,23±0,41*	6,89±0,38*
ТГ, ммоль/л	0,88±0,09	1,45±0,21*	1,39±0,13*	1,67±0,14*	1,49±0,23*
Ізольовані подвійні зв'язки, E ₂₂₀ /мл крові	4,85±0,43	6,30±0,21*	5,87±0,22*	6,57±0,23*	5,91±0,19**
Дієнові кон'югати, E ₂₃₂ /мл крові	2,30±0,21	2,88±0,16*	2,64±0,18	3,09±0,15*	2,62±0,14°
Кетодієни та спряжені трієни, E ₂₇₈ /мл крові	0,90±0,11	1,57±0,08*	1,36±0,03**	1,55±0,08*	1,38±0,05*
МДА плазми, мкмоль/л	2,38±0,15	3,48±0,15*	2,82±0,13**	3,77±0,13*	3,07±0,15**
МДА еритроцитів, мкмоль/л	9,23±0,61	11,79±0,43*	10,02±0,48°	12,34±0,47*	10,73±0,50°

ричним методом. Результати досліджень опрацьовані статистично. За таблицею Стюдента–Фішера визначали коефіцієнт достовірності (P). Статистично достовірною вважали різницю при P<0,05. Взаємозв'язок між рівнями ендотеліну-1, показниками ліпідного обміну та ПОЛ вивчали за допомогою кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення

У табл. 1 і 2 наведено вихідні дані та продемонстровано зміну цих показників під впливом лікування у хворих з гострим ІМ.

До лікування вміст ендотеліну-1 у плазмі крові хворих з ІМ без зубця достовірно перевищував такий у здорових у 2,2 разу, у пацієнтів з ІМ із зубцем Q – у 2,6 разу. Також у пацієнтів з ІМ достовірно

підвищеними були рівні ХС, ТГ та продуктів ПОЛ. У здорових встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 й ізольованими подвійними зв'язками (r=0,64; p<0,05), дієновими кон'югатами (r=0,79; p<0,01), кетодієнами та спряженими трієнами (r=0,76; p<0,02) плазми крові. У хворих з ІМ позитивний кореляційний зв'язок виявлено тільки між рівнем ендотеліну-1 й ізольованими подвійними зв'язками (r=0,85; p<0,05), рівнями ендотеліну-1 і дієнових кон'югат (r=0,78; p<0,05).

Після лікування рівень ендотеліну-1 знизився у всіх пацієнтів, але достовірно тільки у хворих з ІМ 2-ї групи, які приймали карведилол на фоні базисної терапії.

Також під впливом лікування більш значущими були зміни показників ПОЛ у 2-й групі: у хворих з ІМ із зубцем Q достовірно знижувалася концентрація

ізолюваних подвійних зв'язків і дієнових кон'югат, у хворих з ІМ без зубця Q – кетодієнів та спряжених трієнів, у всіх хворих 2-ї групи – МДА плазми та еритроцитів. При цьому вміст дієнових кон'югат плазми крові та МДА еритроцитів у хворих 2-ї групи після лікування практично нормалізувався ($P > 0,05$).

У хворих 1-ї групи встановлено достовірне зниження концентрації тільки дієнових кон'югат (у хворих з ІМ із зубцем Q) та МДА плазми крові (у хворих з ІМ без зубця Q). Вміст дієнових кон'югат (у всіх хворих 1-ї групи) та МДА еритроцитів (у хворих з ІМ без зубця Q), як і у хворих 2-ї групи, після лікування статистично не відрізнявся від показників практично здорових осіб ($P > 0,05$).

Концентрація ХС та ТГ у хворих обох груп у процесі лікування суттєво не змінювалася.

Після лікування карведилолом зберігався позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 й ізолюваними подвійними зв'язками ($r = 0,87$; $p < 0,05$), рівнями ендотеліну-1 і дієнових кон'югат ($r = 0,73$; $p < 0,05$). У хворих з ІМ 1-ї групи після лікування не виявлено кореляційного взаємозв'язку між рівнями ендотеліну-1 та продуктів ПОЛ.

Відомо, що ендотелін-1 відіграє важливу роль у патологічних процесах, що виникають при гострій ішемії та ІМ. У дослідженнях встановлено, що після внутрішньовенного введення ендотеліну-1 спостерігається зниження коронарного кровотоку на 90 % [12]. З іншого боку, погіршення ендотелінозалежної дилатації судин може бути зумовлене оксидантним стресом за рахунок посилення інактивації NO [10] й, можливо, за рахунок посилення синтезу ендотеліну, який, у свою чергу, здатний збільшувати продукцію супероксиданіону [11].

Встановлено [6], що окисні модифікації ліпопротеїнів низької щільності посилюють продукцію ендотеліну-1, а пригнічення ПОЛ карведилолом може сприяти зменшенню утворення та вивільнення ендотеліну-1 із клітин ендотелію. Підтвердженням цього є зниження під впливом карведилолу концентрації ендотеліну-1 поряд із зменшенням вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові на фоні збереження позитивних кореляційних взаємозв'язків між ендотеліном-1 та первинними продуктами ПОЛ у хворих з ІМ у нашому дослідженні.

Як відомо, у пацієнтів з ІМ і ознаками серцевої недостатності відзначають високий рівень натрійуретичного пептиду групи В [14]. В.І. Волков і співавтори (2004) вивчали вплив метопрололу і карведилолу на клінічний перебіг гострого ІМ, динаміку рівнів натрійуретичного пептиду В у плазмі крові [1]. Застосування карведилолу протягом 30 діб, за даними авторів, супроводжується суттєвим зниженням підви-

щеного рівня натрійуретичного пептиду В, що свідчить про наявність більш вагомих кардіопротекторних властивостей препарату в профілактиці серцевої недостатності у хворих з ІМ.

Характер взаємозв'язку між рівнем ендотеліну-1 і показниками ліпідного обміну недостатньо вивчений. Ендотелін-1 може відігравати важливу роль у процесі дестабілізації бляшки, що підтверджується результатами дослідження хворих з нестабільною стенокардією [4].

Висновки

1. Концентрація ендотеліну-1 у плазмі крові хворих із неускладненим інфарктом міокарда вища, ніж у практично здорових осіб.

2. У хворих з інфарктом міокарда спостерігається позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ендотеліну-1, первинними та вторинними продуктами перекисного окиснення ліпідів, що дозволяє вважати оксидантний стрес однією з основних ланок посилення синтезу ендотеліну.

3. Терапія карведилолом у хворих з гострим інфарктом міокарда приводить до достовірного зниження концентрації ендотеліну-1, продуктів перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про антиоксидантні та ендотеліопротекторні властивості препарату.

Література

1. Волков В.И., Дыкун Я.В., Титаренко Н.В. Сравнительное исследование влияния метопролола и карведилола на клиническое течение острого инфаркта миокарда и параметры нейрогуморальной регуляции // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 5. – С. 13-17.
2. Воронков Л.Г. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности: итоги и перспективы // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 3. – С. 14-19.
3. Лутай М.І., Мхітарян Л.С., Слободський В.А. Корекція дисфункції ендотелію на фоні застосування карведилолу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 34-38.
4. Лутай М.І., Слободський В.А., Гавриленко Т.І. та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 4 (42). – С. 105-108.
5. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 2. – С. 59-62.
6. Свищенко Е.П., Овдиенко Т.Н., Ярыкина Е.А. и др. Особенности влияния карведилола на суточный профиль артериального давления, показатели вариабельности ритма сердца и функцию эндотелия у больных с мягкой артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 6. – С. 36-43.
7. Сыволап В.Д., Пивоваров С.Н., Сыволап В.В. Уровень эндотелина-1 при осложненном течении инфаркта миокарда // Лікарська справа. – 2002. – № 2. – С. 139-140.
8. Barry O.P., Practic D., Lawson J.A., Fitzgerald G.A. Transcellular

- activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 2118-2127.
9. CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.
10. Keaney J.J., Vita J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium – derived relaxing factor action // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1995. – Vol. 38. – P. 129-154.
11. Laplante M., Wu R., Moreau P. et al. Role of endothelin in the stimulation of NAD(P)H oxidase and superoxide production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21 (Suppl. 4). – P. 200-206.
12. Levin E.R. Endothelins // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 10, № 6. – P. 356-363.
13. Mathew V., Hasdai D., Lerman A. The role of endothelin in coronary atherosclerosis // Mayo Clin. Proceedings. – 1996. – Vol. 71, № 8. – P. 769-777.
14. Omrand T., Aakvag A., Bonarjee V. et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1963-1969.
15. Setsura K., Seino Y., Tomita Y. et al. Origin and pathophysiological role of increased plasma endothelin-1 in patients with acute myocardial infarction // Angiology. – 1995. – Vol. 46, № 7. – P. 557-565.
16. Shimamura K., Sekiguchi F., Matsuda K. et al. Membrane potential of mesenteric artery from carvedilol – treated spontaneously hypertens / Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 345. – P. 458-467.
17. Weglicki W.D. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol // Beringer Mannheim GmbH Ed, 1994. – 31 p.

Надійшла 23.10.2006 р.

Endothelium-protective properties of carvedilol in patients with acute myocardial infarction

S.S. Bilets'ky

The authors have carried out a comparison of the effect of carvedilol and metoprolol on the content of endothelin-1 (ET-1) in the blood plasma, the indices of lipid peroxidation (LP) in 46 patients with acute myocardial infarction (MI). Twelve healthy persons were examined as control ones. The patients with MI of control group 1 (23 persons) underwent basic therapy of the disease (heparin, nitrates, aspirin, metabolic medications) and metoprolol (25–50 mg b.i.d.). The patients with MI of the second basic group (23 subjects) were prescribed the same treatment, but instead of metoprolol they received carvedilol (12,5–25 mg b.i.d.). A significant elevation of the blood plasma concentration of ET-1, cholesterol, triacylglycerols, the content of LP products was established in MI patients in comparison with healthy persons before starting treatment. A positive correlation between ET-1 and primary and secondary blood plasma LP products was established both in healthy persons and those after MI. After a 14 day treatment the level of ET-1 significantly lowered only in patients of the second group. More considerable shifts of LP products were found out in the same patients. In conclusion, the endothelium-protective properties of carvedilol have been established in patients with acute MI.