

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці  
Обласний кардіологічний диспансер  
м. Чернівці

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ МЕТОПРОЛОЛУ, КАРВЕДИЛОЛУ ТА МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ КРОВІ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА

**Ключові слова:** інфаркт міокарда,  
пероксидне окиснення ліпідів,  
метопролол, карведилол, мела-  
тонін.

**Резюме.** Вивчено динаміку зміни стану пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та антиоксидантного захисту в 67 хворих на гострий інфаркт міокарда при двотижневому застосуванні стандартної терапії з використанням метопрололу, карведилолу та поєднанні метопрололу з мелатоніном. Встановлено, що застосування карведилолу порівняно з метопрололом, призводить до більшого зниження інтенсивності ПОЛ, ОМБ плазми крові та менш помітного пригнічення антиоксидантного захисту. Додавання мелатоніну до стандартної терапії інфаркту міокарда ( $\beta$ -адреноблокатор - метопролол) підсилює антиоксидантний ефект останньої.

### Вступ

Відомо, що ішемія міокарда супроводжується підсиленням вільнорадикального окиснення ліпідів у клітинах міокарда, а високий рівень метаболізму та велика кількість мітохондрій у міокарді роблять його чутливим до пошкоджувальної дії вільних радикалів в умовах гіпоксії [10]. Оксидативний стрес вважається одним із найбільш вірогідних механізмів розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС). У свою чергу, активація вільнорадикального і пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) є важливою складовою стрес-реакції [12]. Оксидативний стрес призводить до порушення рівноваги між прооксидантними та антиоксидантними процесами, внаслідок чого ланцюговий процес вільнорадикального окиснення ліпідів викликає пошкодження внутрішньоклітинних органел, порушення активності антиоксидантних ферментів [10]. Одним із ранніх маркерів пошкодження тканин активними формами кисню може бути активація окиснювальної модифікації білків (ОМБ) і порушення їх структури та функції. У медичній літературі наводяться дані щодо підвищення вмісту продуктів ПОЛ та виснаження антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на ГКС [2,4,6]. Встановлено, що одним із найбільш потужних факторів активації ПОЛ у хворих на ГКС є надлишок катехоламінів та продуктів їх неповного окиснення [1]. Блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів здатні знижувати активність симпатичної нервової системи, що може вплинути на процеси ПОЛ. Особливої уваги заслуговує застосування у хворих на ГКС блокатора  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  і  $\beta_2$ -адренер-

гічних рецепторів III-го покоління карведилолу, якому властива антиоксидантна дія.

### Мета дослідження

Вивчити вплив метопрололу, карведилолу та мелатоніну на стан ПОЛ, ОМБ та АОЗ у хворих на інфаркт міокарда.

### Матеріал і методи

Обстежено 67 хворих на інфаркт міокарда (ІМ), серед них - 36 хворих на ІМ без зубця Q (не Q-ІМ) та 31 із зубцем Q (Q-ІМ). Вік хворих коливався від 36 до 80 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Обстежені хворі розподілені на 3 групи залежно від терапії. Хворі I групи (14 пацієнтів на не Q-ІМ, 13 хворих на Q-ІМ) отримували стандартну базисну терапію, яка включала антикоагулянти, антиагреганти, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і  $\beta$ -адреноблокатор метопролол. Хворі II групи (15 - не Q-ІМ, 11 - Q-ІМ) також отримували стандартну терапію, але як  $\beta$ -адреноблокатор приймали карведилол (коріол, "KRKA", Словенія) в середній дозі 12,5-25 мг двічі на добу. Третю групу склали хворі, які крім стандартної терапії ( $\beta$ -адреноблокатор - метопролол) отримували мелатонін (віта-мелатонін, "Київський вітамінний завод") в дозі 3 мг двічі в день (7 - не Q-ІМ, 7 - Q-ІМ). У першу добу госпіталізації та через 14 днів лікування у хворих для дослідження брали кров з ліктьової вени вранці, натще. Визначали стан пероксидного окиснення ліпідів за вмістом у крові первинних (ізолювані подвійні зв'язки,

дієнові кон'югати (ДК), проміжних (кетодієні й спряжені трієні) та вторинних продуктів ПОЛ (малоновий альдегід (МА) плазми та еритроцитів). Антиоксидантний захист визначали за даними активності в крові супероксиддисмутази (СОД), каталази, церулоплазміну, глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) та вмісту глутатіону відновленого (ГВ). Також визначалась інтенсивність ОМБ у сироватці крові: вміст альдегідо- і кетонпохідних динітрофенілгідрозонів основного (АКДНФГ (Е430) та нейтрального (АКДНФГ (Е370) характеру.

Результати досліджень опрацьовані статистично. За таблицею Стьюдента-Фішера визначали коефіцієнт вірогідності ( $p$ ). Статистично вірогідною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих результатів, як і попередні наші дослідження [2], свідчить про значну активацію процесів ПОЛ, ОМБ та виснаження АОЗ у хворих на ІМ всіх трьох груп у першу добу захворювання порівняно з контрольною групою практично здорових осіб.

Результати впливу лікування на стан ПОЛ і АОЗ у хворих на ІМ І та ІІ групи надані в таблиці. У пацієнтів першої групи встановлено вірогідне зниження рівня ДК (у хворих на Q-ІМ) та МА плазми (у хворих на не Q-ІМ). Вміст ДК (не Q-ІМ, Q-ІМ), ізольованих подвійних зв'язків (не Q-ІМ) та МА еритроцитів (не Q-ІМ) після лікування статистично не відрізнявся від аналогічних показників здорових осіб ( $p > 0,05$ ).

Вплив лікування на показники ПОЛ у хворих ІІ групи виявився більш суттєвим. Так, встановлено вірогідне зниження рівня ізольованих подвійних зв'язків (Q-ІМ), ДК (Q-ІМ), кетодієнів та спряжених трієнів (не Q-ІМ), МА плазми та еритроцитів (не Q-ІМ та Q-ІМ). Після лікування рівень ізольованих подвійних зв'язків, МА еритроцитів (не Q-ІМ, Q-ІМ) та ДК (Q-ІМ) наблизився до показників здорових осіб ( $p > 0,05$ ).

Динаміка показників глутатіонзалежної антиоксидантної системи виявила наступне. Вміст відновленого глутатіону після лікування збільшився у хворих І групи на 11% і на 19% - у пацієнтів ІІ групи, наблизившись до показників здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Тобто, більш значуще зниження інтенсивності ПОЛ у хворих на ІМ під впливом карведилолу призводить до зменшення використання глутатіону, що знайшло відображення на динаміку ГР. Так, активність останньої зменшилась на 9-11% у хворих І групи і тільки на 4-5% - у пацієнтів ІІ групи. Однак і після лікування в обох групах хворих активність ГР залишалася вірогідно вищою,

ніж у контролі. Залишалася вірогідно підвищеною у хворих І групи після лікування і активність ГТ (4-та лінія антиоксидантного захисту).

Під впливом карведилолу вірогідно зросла активність СОД, яка відповідає за першу ланку антиоксидантного захисту, як інгібітор супероксиданіону. У хворих І контрольної групи активність ферменту збільшилася незначно ( $p > 0,05$ ). Виявлена тенденція до підвищення активності ГП після лікування в обох групах хворих.

Аналіз впливу терапії на вміст ОМБ плазми крові виявив тенденцію до її зменшення у всіх хворих, але вірогідне ( $p < 0,05$ ) - тільки у пацієнтів ІІ групи (не Q-ІМ).

Таким чином, застосування карведилолу в комплексному лікуванні хворих на гострий ІМ призвело до більш вираженого, порівняно з метопрололом, зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів та зменшення нагромадження окисного білка, менш помітного пригнічення антиоксидантного захисту. Встановлено, що одним із найбільш потужних факторів активації вільнорадикального окиснення є надлишок катехоламінів та продуктів їх неповного окиснення [1]. Для ІХС та ІМ характерна гіперкатехоламіємія [8], впливом на яку і пояснюють принципову можливість  $\beta$ -адреноблокаторів знижувати активність ПОЛ. Більш виражені порівняно з метопрололом антиоксидантні властивості карведилолу, імовірно обумовлені його сумарним ефектом:  $\beta$ -блокуючим та антиоксидантним. Як відомо, карведилолу властива антиоксидантна дія за рахунок наявності в складі його молекули карбазольної групи, завдяки якій елімінуються вільні радикали [14]. У дослідженнях *in vitro* доведена здатність карведилолу пригнічувати процеси ПОЛ [13]. Існує ряд повідомлень про здатність карведилолу зменшувати рівень ДК та МДА у хворих з постінфарктним кардіосклерозом [3]. Відзначено, що застосування карведилолу зменшує прояви дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця, до того ж такі ендотелійпротекторні властивості препарату пов'язані з антиоксидантною дією внаслідок зменшення кількості ДК і МА та збільшення активності СОД [9].

Динаміка показників ПОЛ у хворих на ІМ ІІІ групи в процесі лікування (базисна терапія з використанням метопрололу + мелатонін) виявилася майже аналогічною, як у ІІ групи хворих (базисна терапія з використанням карведилолу). Встановлено вірогідне зниження концентрації ізольованих подвійних зв'язків, ДК, кетодієнів та спряжених трієнів (не Q-ІМ, Q-ІМ). При цьому вміст ізольованих подвійних зв'язків, ДК (не Q-ІМ, Q-ІМ), кетодієнів та спряжених трієнів (Q-ІМ),

Таблиця

## Показники ПОЛ, АОЗ та ОМБ у хворих на інфаркт міокарда в процесі лікування (M±m)

Показники, що вивчалися	Здорові, n=20	не Q-ІМ (І група), n=14	Q-ІМ (І група), n=13	не Q-ІМ (ІІ група), n=15	Q-ІМ (ІІ група), n=11
Ізольовані подвійні зв'язки, E <sub>220</sub> /мл крові	5,24±0,40	1. 6,37±0,19* 2. 6,02±0,26	1. 6,67±0,21* 2. 6,44±0,22*	1. 6,32±0,20* 2. 5,89±0,22	1. 6,64±0,22* 2. 5,92±0,20 **
Дієнові кон'югати, E <sub>232</sub> /мл крові	2,5±0,18	1. 2,98±0,11* 2. 2,64±0,16	1. 3,13±0,21* 2. 2,71±0,17 **	1. 2,99±0,13* 2. 2,67±0,17	1. 3,12±0,14* 2. 2,61±0,15 **
Кетодієни та спряжені трієни, E <sub>278</sub> /мл крові	1,05±0,08	1. 1,52±0,10* 2. 1,40±0,06 *	1. 1,58±0,09* 2. 1,43±0,05*	1. 1,59±0,09* 2. 1,34±0,04* **	1. 1,54±0,08* 2. 1,39±0,06*
Малоновий альдегід (МА) плазми, мкмоль/л	2,44±0,13	1. 3,48±0,13* 2. 3,05±0,15* **	1. 3,78±0,14* 2. 3,42±0,13 *	1. 3,44±0,15* 2. 2,84±0,14* **	1. 3,79±0,14* 2. 3,04±0,13* **
МА еритроцитів, мкмоль/л	9,45±0,49	1. 11,84±0,42* 2. 10,72±0,53	1. 12,41±0,47* 2. 11,53±0,52*	1. 11,72±0,44* 2. 10,05±0,49 **	1. 12,32±0,46* 2. 10,71±0,51 **
Глутатіон відновлений (ГВ), ммоль/л	0,93±0,04	1. 0,73±0,04* 2. 0,81±0,05	1. 0,75±0,03* 2. 0,83±0,04	1. 0,71±0,04* 2. 0,84±0,05	1. 0,69±0,04* 2. 0,82±0,06
Глутатіонпероксидаза (ГП), нмоль ГВ за 1 хв/г Нв	180,3±9,87	1. 188,1±7,26 2. 199,4±8,17	1. 193,1±12,7 2. 202,1±12,4	1. 192,5±9,73 2. 199,2±6,9	1. 191,4±9,58 2. 203,2±8,31
Глутатіон-S-трансфераза (ГТ), нмоль ГВ за 1хв/г Нв	124,2±4,49	1. 140,6±4,92* 2. 138,9±5,44*	1. 146,1±4,38* 2. 141,9±5,16*	1. 141,8±4,72* 2. 135,6±3,81	1. 148,9±6,23* 2. 139,7±7,22
Глутатіонредуктаза (ГР), мкмоль НАДФН за 1 хв/г Нв	2,24±0,06	1. 2,68±0,11* 2. 2,45±0,06*	1. 2,81±0,12* 2. 2,51±0,09*	1. 2,71±0,09* 2. 2,59±0,07*	1. 2,78±0,06* 2. 2,68±0,04*
Супероксиддисмутаза (СОД), ол.акт. за 1 хв/г Нв	2,07±0,05	1. 1,73±0,06* 2. 1,81±0,04*	1. 1,59±0,04* 2. 1,69±0,05*	1. 1,70±0,06* 2. 1,92±0,04* **	1. 1,57±0,09* 2. 1,79±0,07* **
Каталаза, мкмоль за 1 хв/г НВ	14,93±0,79	1. 16,35±0,96 2. 15,97±1,08	1. 16,91±0,82 2. 16,35±0,86	1. 16,43±0,76 2. 16,04±0,82	1. 16,98±0,94 2. 16,22±1,28
АКДНФГ основного характеру, E <sub>430</sub> ммоль/г білка	18,46±1,5	1. 22,51±0,97* 2. 20,84±0,94	1. 24,76±1,86* 2. 22,34±1,28	1. 22,39±0,91* 2. 19,11±0,92 **	1. 24,93±1,75* 2. 21,86±1,56
АКДНФГ нейтрального характеру, E <sub>370</sub> ммоль/г білка	2,43±0,12	1. 3,23±0,22* 2. 2,82±0,18	1. 3,31±0,27* 2. 3,02±0,29*	1. 3,20±0,19* 2. 2,63±0,17 **	1. 3,28±0,29* 2. 2,78±0,23
Церулоплазмін, мг%	11,79±0,86	1. 14,72±0,77* 2. 15,26±0,93*	1. 15,39±0,82* 2. 14,97±0,95*	1. 14,28±0,65* 2. 12,96±0,51**	1. 15,13±0,94* 2. 13,01±0,97**

Примітки: 1 - до лікування; 2 - після лікування. \* - p<0,05 порівняно з контролем;

\*\* - p<0,05 до і після лікування.

МА еритроцитів (не Q-ІМ, Q-ІМ) після лікування наблизився до показників здорових осіб (p>0,05). Показники окисної модифікації білків та антиоксидантного захисту суттєво не відрізнялися від однотипних у хворих І групи.

Отже при порівнянні динаміки показників ПОЛ у процесі лікування хворих на гострий ІМ І та ІІІ груп ми виявили більш суттєве їх зниження при додаванні до базисної терапії захворювання (β-адреноблокатор - метопролол) мелатоніну.

Одна із провідних ланок розвитку ГКС - це активація симпато-адреналової системи (САС) як відповідь на стрес, що супроводжується викидом

у кров ендogenous катехоламінів. За нормального фізіологічного стану адреналін може виявляти антиоксидантні властивості, але у разі гіпоксії він перетворюється на адренохром, що призводить до ініціації процесів ліпопероксидації [11]. Бета-адреноблокатори послаблюють вплив симпатичної імпульсації на бета-адренорецептори міокарду. Одним із препаратів, що також чинить інгібуючий вплив на САС та стресову реакцію серцево-судинної системи є мелатонін [7]. Мелатонін - гормон структури головного мозку - шишкоподібного тіла (епіфіза). Дія препарату визначається здатністю регулювати циркадні ритми, біологічні

зміни сну та неспання через складні нейрогуморальні механізми центральної нервової системи. Мелатонін виявляє антиоксидантну дію. Є дані, що він впливає на процеси ПОЛ у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом - підвищує активність СОД при одночасному зниженні МА [5]. Таким чином, більш суттєве зниження вмісту рівня продуктів ПОЛ після лікування у хворих III групи можна пояснити як зменшення активності САС, так і антиоксидантним ефектом мелатоніну.

## Висновки

1. Двотижневий курс застосування карведилолу у комплексному лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда призводить до більш вираженого, порівняно з метопрололом, зниження інтенсивності ліпопероксидації, окисної модифікації білків та менш помітного пригнічення антиоксидантного захисту.

2. Додавання мелатоніну до стандартної терапії хворих на гострий інфаркт міокарда з використанням метопрололу підсилює антиоксидантний ефект останньої.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективним є вивчення у хворих на інфаркт міокарда впливу карведилолу на вміст ендотеліну-1 порівняно з показниками ПОЛ крові для підтвердження ендотеліопротекторних властивостей препарату.

**Література.** 1. *Барабой В.А., Сутковий Д.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - Киев: Наук. думка, 1997. - 420 с. 2. *Білецький С.С., Білецький С.В.* Стан вільнорадикального окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків крові у хворих на нестабільну стенокардію і інфаркт міокарда // Бук. мед. вісник. - 2006. - Т.10, №2. - С.11-14. 3. *Волков В.И., Тушинская М.А., Серик С.А.* Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Укр. терапевт. ж. - 2004. - №1. - С.77-80. 4. *Гулько И.И.* Роль процессов свободно-радикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом // Укр. мед. часопис. - 2002. - №5(31). - С.138-141. 5. *Заславская Р.М., Лилица Г.В., Калинина Е.В. и др.* Коррекция метаболических нарушений мелатонином у пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью // Рос. мед. ж. - 2004. - №2. - С.41-42. 6. *Кінах М.В., Фартушок Н.В., Полторах Л.В.* Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантний захист в динаміці у хворих на інфаркт міокарда // Галицький лікарський вісник. - 2004. - Т.11, №1. - С.118-119. 7. *Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В., Пануга М.С.* Влияние физиологической дозы мелатонина на стрессовую реакцию сердечно-сосудистой системы у людей пожилого и старческого возраста // Ж. Акад. мед. наук України. - 2002. - Т.8, №3. - С.599-607. 8. *Липовецький Б.М., Краснова И.Н., Ильина Г.Н. и др.* Катехоламинны плазмы крови при болевой и безболевой формах ишемической болезни сердца в покое и после велоэргометрической пробы // Кардиология. - 1996. - Т. 36, №4. - С.67-69. 9. *Лутай М.І., Мхітарян Л.С., Слободський В.А.* Корекція дисфункції ендотелію на фоні застосування карведилолу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця // Укр. кардіол. ж. - 2004. - №4. - С.34-38.

10. *Нетяженко В.З., Пленова О.М.* Зміни перекисного окислення ліпідів у патогенезі атеросклерозу та ІХС // Клінічна фармакол., фізіол., біохімія. Актуальні питання діагностики і лікування стенокардії. - 1997. - №4. - С.76-86. 11. *Сорокіна І.* Роль вільнорадикальних процесів у патогенезі ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та їх корекція // Ліки України. - 2003. - №2. - С.18-19. 12. *Стежка В.А.* Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обусловленный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды. - Доклады та здоров'я. - 1999. - № 1. - С. 2-9. 13. *Feuerstein G.S., Ruffolo R.R.* Carvedilol, a novel vasodilating beta-blocker with the potential for cardiovascular organ protection // Europ. Heart J. - 1996. - Vol.17 (Suppl B). - P.24-29. 14. *Weglicki W.D.* The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol // Beringer Mannheim GmbH Ed. - 1994. - 31 p.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕТОПРОЛОЛА, КАРВЕДИЛОЛА И МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*С.С. Білецький*

**Резюме.** Изучено динамику изменения состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности окислительной модификации белков (ОМБ) и антиоксидантной защиты у 67 пациентов с острым инфарктом миокарда при двухнедельном применении стандартной терапии с использованием метопролола, карведилола и сочетании метопролола с мелатонином. Установлено, что применение карведилола, по сравнению с метопрололом, приводит к более выраженному снижению интенсивности ПОЛ, ОМБ плазмы крови, менее заметному угнетению антиоксидантной защиты. Добавление мелатонина к стандартной терапии инфаркта миокарда, включающей метопролол, усиливает антиоксидантный эффект последней.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, перекисное окисление липидов, метопролол, карведилол, мелатонин.

## CERTAIN ASPECTS OF THE EFFECT OF METOPROLOL, CARVEDILOL AND MELATONIN ON THE STATE OF LIPID PEROXIDATION, OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

*S.S. Bilets'kyi*

**Abstract.** The author has studied the dynamics of changes of the state of lipid peroxidation (LP), oxidative protein modification (OPM) and antioxidant protection in 67 patients with acute myocardial infarction after a fortnight use of standard therapy, employing metoprolol, carvedilol and a combination of metoprolol with melatonin. It has been established that the use of carvedilol in comparison with metoprolol results in a more marked decrease of the intensity of LP, OPM of the blood plasma and a less marked inhibition of antioxidant protection. The addition of melatonin to standard therapy of myocardial infarction ( $\beta$ -adrenergic blocker - metoprolol) intensifies the antioxidant effect of the latter.

**Key words:** myocardial infarction, lipid peroxidation, metoprolol, carvedilol, melatonin.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Regional Cardiology Dispensary (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №4. - P.10-13.  
Надійшла до редакції 17.11.2006*