

УДК 616.12-005.4:616.24-007.272]-092-055.22/.23.

Т.М.Амеліна

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ КАРВЕДИЛОЛУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**Кафедра кардіології, реабілітації, лікувальної фізкультури та спортивної медицини (зав. – проф. В.К.Ташук)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведено окремі ланки патогенетичного обґрунтування призначення  $\beta$ -адреноблокатора карведилолу у хворих при поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень. Доведено, що препарат підвищує рі-

вень антиоксидантної активності та пригнічує процеси вільнорадикального окиснення ліпідів і білків.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, карведилол.

**Вступ.** Упродовж багатьох років  $\beta$ -адреноблокатори ( $\beta$ -АБ) успішно застосовують у кардіологічній практиці. Вони названі серед найкращих препаратів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, порушень ритму. Міжнародні багатоцентрові дослідження довели, що такі  $\beta$ -АБ, як метопролол, бісопролол і карведилол покращують скоротливу функцію міокарда, достовірно зменшують ризик смерті та повторних госпіталізацій хворих на ІХС, але призначення препаратів даної групи необґрунтовано зменшено у зв'язку з наявністю такого побічного ефекту, як бронхообструкція [4, 8, 9].

Дослідження Cooperative Cardiovascular Project, проведені в США, вказують, що ризик смерті хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що перенесли інфаркт міокарда та впродовж 2 років приймали блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, становить 16,8 %, а хворих з патологією, які не приймали блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, – 27,8 % [13].

Серед  $\beta$ -блокаторів нової генерації особливе місце займає карведилол – єдиний  $\beta$ -АБ, що має антиоксидантну дію. На сьогодні підтверджено високу ефективність карведилолу в лікуванні хворих на ІХС, гіпертонічну хворобу (зменшення кількості госпіталізацій, випадків серцевої смертності, декомпенсації хронічної серцевої недостатності, кількості інфарктів) [10, 11]. У дослідженні CAPRIKORN встановлено, що карведилол вірогідно знижує (на 23 %) смертність хворих, що перенесли інфаркт міокарда [6]. Під час проведення українського багатоцентрового дослідження КОРІОЛАН серед 73 пацієнтів, що приймали карведилол у добовій дозі  $38,1 \pm 1,8$  мг, лише в одного зафіксовано випадок бронхообструкції [5].

Окисний стрес формується в умовах неконтрольованої генерації активних форм кисню (АФК), які залучені до патогенезу багатьох патологічних процесів і чинять пошкоджувальний вплив на всі біологічні структури. У ряді досліджень вивчено окремі механізми позитивного впливу карведилолу на стан окисно-відновних процесів при ІХС, хронічній серцевій недостатності [4], однак, невирішеними залишаються питання особливостей дії даного препарату на стан

оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в осіб із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив карведилолу на процеси вільнорадикального окиснення та стан антирадикального захисту у хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ.

**Матеріал і методи.** Нами обстежено в динаміці проведеного лікування 93 хворих на хронічну ІХС (стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу), які сформували три групи: до першої увійшли 30 хворих на ІХС, що перебували на стандартній терапії, до другої – 33 хворих на ІХС без супутньої патології, яким призначено карведилол, третю групу склали 30 пацієнтів на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, які також приймали карведилол. Середній вік хворих становив  $54,64 \pm 0,79$  року (від 37 до 73). Карведилол (Коріол, фірма «KRKA», Словенія) призначали в середній добовій дозі 12,5 мг.

Стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) за методикою Ю.А.Владимирова, А.І.Арчакова. Стан окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за методикою О.Ю.Дубиніної в модифікації І.Ф.Мещишена, яка ґрунтується на фотоколориметричній оцінці вмісту комплексу «модифіковані протеїни-динітрофенілгідрозони». Стан антиоксидантного захисту оцінювали за показником загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) плазми крові, активністю каталази за методом М.А.Корольока та співавт., вмістом SH-груп, рівнем церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові за методом І.В.Ревіна [2, 7].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили шляхом визначення середніх величин, похибки середніх. Достовірність змін варіацій у динаміці лікування у разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Уїлкоксона ("Biostat").

**Результати дослідження та їх обговорення.** Необхідність корекції порушень у системі ПОЛ-АОЗ продиктована тими патогенетичними зрушеннями в діяльності серцево-судинної та дихальної систем, які виникають при інтенсифікації ПОЛ та ОМБ: глибоке пошкодження мембранних

структур, підвищення секреції біологічно активних речовин, розвиток ішемічних зрушень, прогресування гіпоксії та гіпоксемії, що слід враховувати при призначенні медикаментозної терапії [1, 12].

Отримані дані свідчать про позитивний вплив медикаментозної терапії на окисно-відновні процеси (табл.), однак, виявлені вагомні відмінності в показниках різних груп. ЗАОА в пацієнтів на ІХС, що перебували на стандартній терапії, збільшилась лише на 4,1 %, тоді як при лікуванні карведилолом зросла на 15,2 % ( $p < 0,05$ ) у II групі та на 12,9 % ( $p < 0,05$ ) у III групі хворих, причому виявлено вірогідні відмінності між ЗАОА в пацієнтів I і II груп. Вочевидь, такі зміни зумовлені хімічною структурою препарату, молекулу якого формують три хімічні групи, дві з яких зумовлюють відповідно його  $\beta_1$ - $\beta_2$ -адреноблокуючі та  $\alpha_1$ -адреноблокуючі властивості, а третя – карбазольна група, чинить ефект зв'язування вільних радикалів. Завдяки такій структурі карведилол вирізняється серед інших  $\beta$ -адреноблокаторів передусім вираженою антиоксидантною дією.

Суттєвим доказом, який підтверджує потужний антиоксидантний вплив карведилолу, є підвищення активності решти ланок протирадикального захисту. Вміст ЦП у динаміці лікування в пацієнтів II групи зменшився на 31,6 % ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів III групи – на 44,7 % ( $p < 0,05$ ) проти зниження на 29,4 % ( $p < 0,05$ ) на фоні стандартного лікування. Аналогічні зміни відбулись із кількістю SH-груп: вміст SH-груп зріс на 28,9 % ( $p < 0,05$ ) у II групі та на 30,2 % ( $p < 0,05$ ) у III групі. У пацієнтів I групи кількість SH-груп зросла на 23,4 % ( $p < 0,05$ ). Активність каталази збільшилась на 12,8 % у пацієнтів I групи, на 16,3 % ( $p < 0,05$ ) у II та 26,8 % ( $p < 0,05$ ) у III групі обстежених.

Відомо, що у хворих на ХОЗЛ процеси ПОЛ проходять інтенсивно і залежать від прояву легеневої недостатності [1]. Вихідне зниження антиоксидантного захисту призводить до різкої активації

ПОЛ навіть під впливом незначної інфекції. Доведено, що активація фагоцитувальних клітин, у тому числі й альвеолярних макрофагів, призводить до наростання рівня вільних радикалів і процесів окиснення ліпідів у клітині. Інтенсифікація ПОЛ викликає посилення метаболізму арахідонової кислоти, збільшення концентрації лейкотриєнів та тромбоксану, які впливають на формування антиоксидантної системи захисту [2]. Безумовно, вагомою є антиоксидантна дія карведилолу, оскільки первинно він впливає саме на стан антирадикального захисту, знижує інтенсивність розвитку вільнорадикальних процесів в організмі. Інтенсифікація ПОЛ призводить до набряку слизової оболонки бронхів за рахунок виходу біологічно активних речовин із погіршенням мікроциркуляції тканин. Продукти ПОЛ знижують мукоциліарний транспорт, підвищують проникність мембран, як наслідок – виникнення гіперсекреції. Активація ПОЛ зумовлює пошкодження клітинних мембран та їх рецепторного апарату, зумовлюючи бронхоспазм і дисбаланс  $\beta$ -адренергічної системи.

Аналіз отриманих даних показав, що при вживанні карведилолу значно зменшується інтенсивність ПОЛ. Підтвердженням цьому є зменшення вмісту кінцевого продукту ПОЛ МА у II та III групах на 18,2 % ( $p < 0,05$ ) та 22,8 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, тоді як на стандартній терапії його рівень знизився на 8,2 % ( $p < 0,001$ ) та вірогідно вищий груп порівняння.

Процес ОМБ, як і процес ПОЛ, проходить за вільнорадикальним механізмом, відбувається окиснення ліпідів, інтенсивність якого залежить від стану антиоксидантного захисту. Результатом ПОЛ є утворення великої групи сполук з вираженою гено- та цитотоксичною дією. Білки ж окиснюються на другому етапі, у цьому процесі беруть участь не лише АФК, а й інші радикали, зокрема органічні радикали ПОЛ [2]. Доведено позитивний вплив  $\beta$ -АБ карведилолу на рівень

Таблиця

**Показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на ішемічну хворобу серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у динаміці лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	I група (n=30)		II група (n=33)		III група (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗАОА пл., %	48,7 $\pm$ 1,22	50,8 $\pm$ 2,15	48,4 $\pm$ 1,06	57,1 $\pm$ 0,77*/**	49,2 $\pm$ 1,48	56,5 $\pm$ 1,32*
ЦП пл., мг/л	330,9 $\pm$ 14,27	233,5 $\pm$ 13,70*	307,13 $\pm$ 14,64	210,2 $\pm$ 15,83*	372,6 $\pm$ 16,38	206,1 $\pm$ 10,68*
SH-групи, мкмоль/мл	0,36 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,02*	0,32 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,02*	0,3 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,02*
Каталаза, мкмоль/хв	10,2 $\pm$ 0,36	11,7 $\pm$ 0,57	10,8 $\pm$ 0,28	12,9 $\pm$ 0,36*	9,3 $\pm$ 0,19	12,7 $\pm$ 0,28*
МА, мкмоль/л	19,6 $\pm$ 0,42	18,0 $\pm$ 0,34*	19,8 $\pm$ 0,44	16,2 $\pm$ 0,47*/**	21,9 $\pm$ 0,27	16,9 $\pm$ 0,46*
ОМБ, од.опт.густ./мл	1,82 $\pm$ 0,08	1,17 $\pm$ 0,57	2,05 $\pm$ 0,09	1,16 $\pm$ 0,06*	1,96 $\pm$ 0,07	1,11 $\pm$ 0,07*

Примітка. \* – різниця вірогідна до та після лікування ( $p < 0,05$ );

\*\* – різниця вірогідна порівняно з I групою в динаміці лікування ( $p < 0,05$ )

ОМБ у хворих на ІХС, яким призначений карведилол: встановлено зниження показника ОМБ на 43,4 % ( $p < 0,05$ ) у II групі та на 43,3 % ( $p < 0,05$ ) у III групі обстежених. Призначення стандартної терапії викликало зменшення рівня ОМБ на 35,7 % ( $p < 0,05$ ).

У процесі лікування в жодного пацієнта не відмічено посилення бронхообструктивних змін. Безпечність використання  $\beta$ -АБ карведилолу в пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ підтверджена [3].

### Висновки

1.  $\beta$ -адреноблокатор карведилол покращує ланки антиоксидантного захисту плазми крові (ферментативні та неферментативні) у хворих на ішемічну хворобу серця з хронічним обструктивним захворюванням легень за рахунок вірогідного зростання загальної антиоксидантної активності, активності каталази, SH-груп, зменшення рівня церулоплазміну.

2. Наслідком зростання антиоксидантної активності є пригнічення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, що підтверджується зниженням кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів малонового альдегіду ( $p < 0,05$ ) та зменшенням окиснювальної модифікації білків ( $p < 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення взаємозв'язку між функціональними змінами серцево-судинної системи та оксидантно-антиоксидантним гомеостазом у динаміці лікування карведилолом.

### Література

1. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е.А.Вострикова, О.В.Кузнецова, И.Т.Ветлугаева [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 64-67.
2. Мецишен І.Ф., Пішак В.П., Григор'єва Н.П. – Чернівці, 2005. – 188 с.
3. Патент на корисну модель № 31095 UA МПК А61 Р 9//00. Спосіб диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням легеневої вентиляції / Полянська О.С., Амеліна Т.М.; заявл. 27.11.07; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.
4. Первичная легочная гипертензия: активация симпатико-адреналовой системы и процессов свободнорадикального окисления. Положительный эффект лечения карведилолом / И.Е.Чазова, Н.А.Иродова, Т.Л.Красникова [и др.] // Терапевт. арх. – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 66-72.
5. Результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ – Альтернатива насосной недостаточности сердца) / Л.Воронков, Г.Дзяк, Е.Амосова [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2006. – № 5. – С. 8-13.
6. Сравнительное исследование влияния метопролола и карведилола на клиническое течение острого инфаркта миокарда и параметры нейрорегуляторной активации / В.Волков, Я.Дикун, Н.Титаренко [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2004. – № 5. – С. 13-17.
7. Травина О.В. Руководство по биохимическим методам исследования / О.В.Травина. – М.: Медгиз, 1955. – 256 с.
8. Тривала терапія метопрололом хворих на хронічну ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень: вплив на кардіогемодинаміку та бронхіальну прохідність / К.М.Амосова, Л.Ф.Конопльова, Д.Ш.Січінава [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 3. – С. 29-35.
9. Beta-blocker prescription and chronic obstructive pulmonary disease / R.Ollivier, E.Donal, P.Delaval [et al.] // Ann. Cardiol. Angeiol. – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 231-237.
10. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the risk of rehospitalization in adults with heart failure / A.S.Go, J.Yang, J.H.Gurwitz [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100, № 4. – P. 690-696.
11. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications / J.Mascarenhas, P.Lourenço, R.Lopes [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155, № 3. – P. 521-526.
12. Le Jemtel T.H. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / T.H.Le Jemtel, M.Padeletti, S.Jelic // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 171-251.
13. The effects of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis / P.De Groote, P.Delour, F.Mouquet [et al.] // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154, № 3. – P. 589-684.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРВЕДИЛОЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Т.М.Амелина

**Резюме.** В статье приведены отдельные звенья патогенетического обоснования назначения  $\beta$ -адреноблокатора карведилола у больных при комбинированном течении ишемической болезни сердца и хронического обструктивного заболевания легких. Доказано, что препарат повышает уровень антиоксидантной активности и подавляет процессы свободнорадикального окисления липидов и белков.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание легких, карведилол.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF USING KARVEDILOL IN PATIENTS  
WITH CORONARY DISEASE WITH CONCOMITANT  
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*T.M.Amelina*

**Abstract.** The paper presents individual components of a pathogenetic substantiation of administering the karvedilol beta-adrenoblocker in patients with a combined course of coronary disease and chronic obstructive pulmonary disease. It has been proved that the preparation elevates the level of the antioxidant activity and inhibits the processes of free radical oxidation of lipids and proteins.

**Key words:** coronary disease, chronic obstructive pulmonary disease, karvedilol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. І.А.Плеш

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P.23-26

Надійшла до редакції 19.09.2008 року

УДК 616.72-002+616.728.3:615.21]-036.8

*Г.О.Проценко*

РЕЗУЛЬТАТИ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ  
У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д.Стражеска» АМН України, м. Київ

**Резюме.** Проведено аналіз тривалої терапії остеоартрозу (ОА) колінних суглобів (КС) препаратом Румалон на основі 6-місячного клінічного та інструментального обстеження.

Показано, що лікування ОА КС препаратом Румалон зменшує больовий синдром в уражених суглобах,

поліпшує їх функцію, підвищує якість життя хворих та зменшує потребу в додатковому прийомі нестероїдних протизапальних засобів.

**Ключові слова:** остеоартроз, ефективність лікування, румалон, якість життя.

**Вступ.** З 2000 по 2010 рік проводиться Міжнародна декада захворювань кісток та суглобів. Важливе медично-соціальне значення для суспільства мають такі захворювання, як остеоартроз (ОА), остеопороз, біль у нижній частині спини, ревматоїдний артрит, травматичні uszkodження [2]. Частота ОА збільшується з віком. У зв'язку зі значним постарінням населення питання профілактики та лікування цього захворювання має особливу актуальність [1].

ОА зумовлює найбільшу кількість проблем, пов'язаних з ходьбою та підйомом по східцях. Це є найчастішою причиною ендопротезування кульшового та колінного суглобів. ОА розвивається здебільшого в середньому та літньому віці, також може траплятися і в молодому віці після перенесених травм суглобів, запальних процесів [3]. До 50-річного віку поширеність ОА у більшості випадків вища в чоловіків, ніж у жінок. Після 50 років ОА колінних суглобів, суглобів кисті та стопи частіше спостерігається у жінок.

Розрізняють дві основні форми ОА: первинний, або ідіопатичний, та вторинний, виникнення якого зумовлено порушенням у суглобі в результаті дії таких етіологічних чинників, як запалення, травми, уроджені або набуті анатомічні деформації, метаболічні порушення тощо [1, 4].

Основу ураження при ОА складають зміни в хрящовій тканині, найважливішою функцією якої

є адаптація суглоба до механічного навантаження. При ОА відбувається дегенерація та загибель хондроцитів, розвивається деполімеризація основної речовини, що продукується ними, знижується кількість глікозаміногліканів. Втрата протеогліканів призводить до зменшення міцності хряща і його дегенерації. Відповідна реакція кісткової тканини супроводжується її розростанням та утворенням остеофітів [1].

Стан ендокринної системи організму впливає на розвиток ОА. Доведено, що гормональні впливи є суттєвими регуляторами на етапах росту та розвитку хрящової тканини, а хондроцити мають специфічні рецептори до тироксину, інсулінів, глюкокортикоїдів, соматотропіну, естрадіолу, тестостерону. Таким чином, порушення в ендокринній системі можуть розглядатись як чинник ризику остеоартрозу.

Певне значення в розвитку ОА мають імунні порушення. Руйнування протеогліканів хряща супроводжується розвитком імунних реакцій клітинного та гуморального типу. Сенсibiliзація продуктами розпаду Т- та В-лімфоцитів проявляється підвищеною продукцією лімфокінів та утворенням імунних комплексів, а також, можливо, утворенням аутоантитіл до хрящової тканини, та її оболонки. Це призводить до прогресивного фіброзу синовіальної оболонки, патологічних змін синовіальної рідини, порушення живлення