Оригінальні дослідження

УДК 616.12-005.4:612.017.1]-002-07

Влияние карведилола на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и эндотелиальную функцию у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью

И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко, О.А. Савченко, А.И. Паламарчук

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, цитокины, функция эндотелия, карведилол

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным и социально значимым заболеванием сердечно-сосудистой системы, имеющим высокий риск развития сосудистых событий и смерти [11]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений ИБС, снижающее качество жизни и обуславливающее высокую смертность и инвалидизацию больных [2,7].

Согласно нейрогуморальной теории ХСН основной причиной ее развития являются гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем [8]. В последние годы важное значение в развитии ХСН придается иммуновоспалительным реакциям, при этом существенная роль принадлежит активации системы провоспалительных цитокинов [3,5]. Дисфункция эндотелия относится к ранним маркерам сосудистых нарушений при сердечно-сосудистой патологии, поскольку обуславливает повышение периферического сосудистого сопротивления, нарушение кровотока и развитие атеросклероза [4]. Все эти патогенетические аспекты развития ИБС и ХСН и обуславливают подход к терапевтическим вмешательствам.

Очевидно, что применение β-адреноблокаторов (БАБ), защищающих кардиомиоциты от повреждающего действия норадреналина, представляется наиболее обоснованной группой в лечении ХСН [1]. Препаратом выбора среди БАБ является карведилол, применение которого сопровождается не только блокадой β1-рецепторов, но и ингибированием β2- и α-адренорецепторов сердца. Проспективное рандомизированное исследование выживаемости при лечении карведилолом (copernicus) установило его преимущества в снижении смертности и заболеваемости у больных с тяжелой ХСН [9]. В исследовании capricorn показано, что карведилол улучшает исход у больных острым инфарктом миокарда [6]. Европейское исследование COMET выявило превосходство всесторонней β-блокады с использованием карведилола над β1-блокадой при ХСН [10]. Между тем в настоящее время недостаточно раскрыты механизмы его благоприятного действия, не определены противовоспалительные и эндотелийпротективные эффекты.

Цель работы явилась оценка влияния карведилола на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), иммуновоспалительные реакции и эндотелиальную функцию у больных ИБС и ХСН.

Материал и методы исследования.

В исследование включено 56 больных (35 мужчин и 21 женщина в возрасте от 47 до 68 лет (средний – 56,4±3,5 года)) с хсн ii-iii функционального класса (ФК) по NYHA (IIФК – 56,4 % и III ФК – 43,6 %), обусловленной ИБС со стабильной стенокардией ii-iii фк. Больные были распределены на две группы: 1-я (n=29) и

2-я (n=27). Все пациенты получали ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины, по показаниям – нитраты. Больным 1-й группы (основной) назначали карведилол («Кориол», KRKA) в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы: 12,5; 25 и 50 мг в сутки. Пациентам 2-ой группы (сравнения) назначали метопролол («Эгилок», ЭГИС) в начальной дозе 12,5 мг в сутки с последующей титрацией дозы: 25, 50 и 100 мг в сутки. Визиты больных проводились каждые 4 недели с оценкой клинического состояния больных по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), динамикой ФК ХСН, проводился тест с шестиминутной ходьбой (ТШМ).

Исходно и в конце наблюдения (через 24 недели) проводилось исследование внутрисердечной гемодинамики методом эхо- и доплерэхокардиографии на аппарате «ultima pro-30» (г. Харьков). Рассчитывали объемные показатели ЛЖ по методу Simpsona: конечный диастолический (КДО), конечный систолический (КСО) и ударный (УО) объемы, определяли фракцию выброса (ФВ). Масса миокарда (ММ) ЛЖ определялась по методике «площадь-длина», рекомендованной Американским обществом эхо-кардиографистов. Полученные параметры объемов и ММ ЛЖ индексировались по отношению к площади поверхности тела. Рассчитывались структурно-геометрические и функциональные параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), миокардиальный стресс (МС). Оценку вазорегулирующей функции эндотелия проводили в режиме двухмерного ультразвукового сканирования плечевой артерии (ПА) с определением ее диаметра и линейной скорости кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА после реактивной гиперемии к ее диаметру в покое.

Определение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей-α (ФНО-α)) выполнялось с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (С-Петербург) и содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) с использованием тест-систем «Биомедика» (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». Статистические данные представлены в виде среднеарифметических значений и общего среднего (M±m).

Результаты и обсуждение

За 24 недели наблюдения клиническое состояние больных ИБС с ХСН обеих групп существенно улучшилось. Согласно ШОКС количество баллов в группе больных, получавших карведилол, снизилось в 2,5 раза, а в группе сравнения в 1,5 раза по сравнению с исходными (Табл. 1). При приеме карведилола и метопролола, на фоне базисной терапии ХСН отмечено значимое увеличение теста с 6-минутной ходьбой. Однако в 1-ой группе этот показатель повысился на 40,9 % (P<0,01), а во 2-ой на 20,8 % (P<0,05). Положительное влияние терапии карведилолом на течение ХСН проявилось снижением ФК ХСН у 35,9 % больных и сопровождалось стабилизацией течения ИБС.

При оценке динамики объемов ЛЖ на фоне приема карведилола отмечено достоверное уменьшение КДО на 13,9 % и КСО на 16,5 % по сравнению с исходными (P<0,05). В группе больных, получавших метопролол, показатели КДО и КСО ЛЖ имели тенденцию к уменьшению на 9,1 и 10,9 % соответственно и не являлись значимыми (P>0,05). При анализе динамики ИММ ЛЖ выявлено достоверное его уменьшение в 1-ой группе (на 13,7 %, P<0,05).

При изучении систолической функции ЛЖ в обеих группах установлено достоверное повышение ФВ ЛЖ (на 19,4 % и 10,8 %, соответственно). Оценка показателей, характеризующих процессы ремоделирования миокарда, выявила отсутствие значимого влияния как карведилола, так и метопролола на параметры ОТС и ИС ЛЖ. Однако в 1-ой группе выявлено увеличение ОТС на 8,6 %, а во 2-ой только на 3,1 % (P>0,05). ИС у пациентов 1-ой группы имел тенденцию к снижению, а во 2-ой выявлена тенденция к увеличению этого показателя.

Исходно параметры МС ЛЖ были существенно увеличены по сравнению с группой контроля. Под влиянием терапии карведилолом отмечено снижение показателя МС ЛЖ на 18,1 %, что свидетельствует о замедлении процессов ремоделирования миокарда у этих больных. Показатели ИСИР ЛЖ, отражающие выраженность процессов ремоделирования и нарушений систолической функции ЛЖ, при терапии карведилолом возросли на 20 % по сравнению с исходными (P<0,05).

Таким образом, использование карведилола у больных ИБС с ХСН в течение 24 недель благоприятно влияет на клиническое течение, состояние внутрисердечной гемодинамики и оказывает существенное воздействие на процессы ремоделирования миокарда, способствуя уменьшению объемов и ИММ ЛЖ, сохранению гемодинамически более благоприятной цилиндрической формы ЛЖ и снижению МС ЛЖ.

Исходно уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 у больных ИБС с ХСН был достаточно высоким и в 2,4 и 1,9 раза отличался от контроля (P<0,01) (таблица 2). Содержание ФНО-α также в 3 раза превышало контрольные величины (P<0,01). Через 6 месяцев в обоих группах отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов. Однако в 1-ой группе, на фоне приема карведилола, уровень ИЛ-1β снизился на 18,9 %, ИЛ-6 – на 19,7 %, ФНО-α – на 21,9 %, тогда как в группе сравнения эти изменения име-

ли характер тенденции (10,2 %, 8,2 % и 12,1 %, (P<0,05) соответственно).

Таким образом, применение карведилола в течение 24 недель оказывало существенный противовоспалительный эффект, способствуя ингибированию повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что значение цитокинов через 6 месяцев терапии хотя и снизилось по сравнению с исходными, однако не достигли контрольных показателей, что обосновывает необходимость проведения более длительной терапии БАБ.

Исходно у больных ИБС с ХСН отмечено существенное снижение эзвд па и значимое повышение концентрации ЭТ-1 по сравнению с контролем. Через 24 недели комплексной терапии с использованием карведилола отмечено повышение эзвд па на 31,2 % по сравнению с исходными данными (P<0,01). Использование метопролола также приводило к улучшению показателей эзвд па на 12,4 %, однако различия с исходными величинами не были статистически значимы. Уровень ЭТ-1 в 1-ой группе снизился на 21,8 % по сравнению с исходными (P<0,01), тогда как метопролол достоверно не влиял на вазоконстрикторную функцию эндотелия.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие у препарата эндотелийпротекторных свойств.

Выводы

Применение карведилола в комплексной терапии больных ИБС с хсн ii-iii фк на протяжении 24 недель благоприятно влияет на клиническое течение, о чем свидетельствует оценка по шкале общего клинического самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке с тестом с шестиминутной ходьбой и снижение функционального класса ХСН.

На фоне приема карведилола отмечено улучшение внутрисердечной гемодинамики, проявившееся снижением объемов ЛЖ и индекса массы миокарда, а также замедление процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

Использование карведилола приводит к ингибированию иммуно-воспалительных реакций и улучшению функционального состояния эндотелия у больных ИБС с ХСН, что может свидетельствовать о наличии у него противовоспалительных и эндотелийпротективных свойств, которые могут уменьшать нежелательные проявления гиперактивности симпато-адреналовой системы.

Табл. 1

Влияние карведилола на течение ХСН у больных ИБС (M±m)

Показатель	Карведилол (n=29)			Метопролол (n=27)		
	исходно	24 недели	Δ, %	исходно	24 недели	Δ, %
ФК ХСН	2,94±0,26	1,83±0,31*	-36,2	2,88±0,24	2,16±0,12*	-20,2
ШОКС	8,74±0,63	3,71±0,48*	-58,7	8,21±0,73	5,64±0,57*	-33,4
ТМШ, м	250,3±20,7	355,8±19,6*	+40,9	258,6±18,7	320,5±19,6*	+20,7

Примечание: * - достоверность различий с исходными данными при P<0,05.

Табл 2

Влияние карведилола на процессы ремоделирования миокарда у больных ИБС с ХСН (M±m)

Показатель	Карведилол (n=29)		Метопролол (n=27)	
	исходно	24 недели	исходно	24 недели
КДО, мл/м2	91,7±5,1	78,4±4,3*	90,6±4,7	82,9±3,8
КСО, мл/м2	57,6±4,5	45,8±3,6*	56,4±3,8	50,2±4,1
ИММ, г/м2	174,6±10,1	150,4±9,5*	172,8±8,7	161,4±9,7
ФВ, %	37,4±3,5	45,6±2,7*	38,1±4,4	41,5±3,7
ОТС	0,37±0,01	0,39±0,02	0,36±0,02	0,37±0,01
ИС	0,73±0,03	0,70±0,02	0,72±0,02	0,72±0,02
МС, дин/см2	175,8±10,6	142,4±8,6*	174,8±9,8	165,3±10,1
ИСИР	54,1±2,7	65,6±3,2*	53,7±4,1	57,1±3,5

Примечание: * - достоверность различий с исходными данными при P<0,05.

Табл. 3

Влияние карведилола на уровни провоспалительных цитокинов и функцию эндотелия у больных ИБС с ХСН (M±m)

Показатель		Карведилол (n=29)		Метопролол (n=27)	
	Контроль	исходно	24 недели	исходно	24 недели
ИЛ-1β, пг/мл	34,9±3,7	80,2±4,6	65,1±3,8*	79,3±4,1	71,5±3,8
ИЛ-6, пг/мл	41,8±4,1	78,6±5,2	60,4±4,5*	77,4±5,2	69,5±4,8
ФНО-α, пг/мл	22,4±2,5	61,4±4,5	46,2±3,7*	60,8±3,9	54,2±4,1
ЭЗВД ПА, %	12,5±0,6	5,6±0,3	7,8±0,4*	5,7±0,4	6,1±0,5
ЭТ-1, нг/мл	4,5±0,4	11,2±0,6	8,1±0,7*	10,9±0,6	9,5±0,8

Примечание: * - достоверность различий с исходными данными при P<0,05.

Литература

1. *Амосова Е.Н. Бета-адреноблокаторы – препараты первого ряда в лечении хронической сердечной недостаточности // Серце і судини. – 2007. - № 2. – С. 4-11.*
2. *Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2004. - № 5. – С. 77-78.*
3. *Ольбинская Л.П., Игнатенко С.Б. Современные представления о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности // Клин. Медицина. – 2000. - № 8. – С. 22-27.*
4. *Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. Архив. – 2003. - № 3. – С. 84-86.*
5. *Серик С.А., Степанова С.В., Волков В.И. Про- и противовоспалительные цитокины у больных с ишемической болезнью сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журнал. - 2004. - № 4. – С. 14-18.*
6. *Capricorn investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patient with left-ventricular dysfunction: the capricorn randomized trial // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-90.*
7. *Cleland J.G.F., Khand A., Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22 (8). – P. 623-626.*
8. *Ferrary R., Ceconi C. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure // Eur.Heart. – 1998. – Vol. 19 (Suppl F). – P. 45-51.*
9. *Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. For the carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (copernicus). Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure // NEJM. – 2001. – Vol. 344 (22). – P. 1651-8.*
10. *Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.F.C. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 7-13.*
11. *Watkins L.O. Epidemiology and byr den of cardiovascular disease // Clin. Cardiology. – 2004. – Vol. 27 (Suppl. 3). – P. 2-6.*

Influence of karvediol on myocardium remodeling, immunoinflamotory reactions and endothelial function at patients with ischemic heart disease with chronic heart failure

I.M. Fushtey, S.L. Podsevahina, O.V. Tkachenko, O.A. Savchenko, O.A. Palamarchuk

It was examined 56 patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (ii-iii nyha), which were divided in to 2 groups (group I – n=29 and group II – n=27). Among standard therapy karvediol was added to treatment course of patients of group I and metoprolol to patients of group II. It was determined that 24-week course with karvediol treatment leads to significant improvement of of clinical condition, heart haemodynamics, decreasing of desadaptive remodeling of left ventricle, inhibition of immunoinflammatory reactions and endothelial functional state improvement.

Keywords: ischemic heart disease, chronic heart failure, myocardium remodeling, cytokines, endothelial function

Вплив карведілола на ремоделювання міокарду, імунозапальні реакції і ендотеліальну функцію у хворих ішемічною хворобою серця з|із| хронічною серцевою|серцевою| недостатністю

І.М. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, О.В. Ткаченко, О.О. Савченко, О.І. Паламарчук

Обстежено 56 хворих ішемічною хворобою серця з хронічною серцевою недостатністю II-III функціонального класу (середній вік склав 56,4±3,5 років), які були розділені на дві групи: 1-а (основна) – 29 чоловік; 2-а (порівняння) – 27 чоловік. На тлістандартної терапії пацієнти 1-ої групи отримуваликарведілол, 2-ої – метопролол. Через 24 тижні на тлі прийому карведілолу відмічено достовірне поліпшення клінічного стану, серцевої|серцевої| гемодинаміки, відбувалося уповільнення процесів дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночку, інгібірування імунозапальних реакцій і поліпшення функціонального стану ендотелію.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, ремоделювання міокарду, цитокіни, функція ендотелію, карведілол