

Клінічні дослідження

УДК 611.018.74:616 – 008.6] – 085.22:616.127 – 005.8 – 036.1 – 073

К.М.Амосова¹, О.В.Ходаківська², Л.О.Ткаченко¹, Є.В.Андрєєв¹

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ДИЛТІАЗЕМУ, АТЕНОЛОЛУ ТА ЦЕЛІПРОЛОЛУ НА ДИСФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ ЗУБЦЯ Q, ЗА ДАНИМИ 6-МІСЯЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ² Центральна міська клінічна лікарня, м. Київ

Резюме. Проведено кореляційний аналіз між факторами серцево-судинного ризику й ендотеліальною вазодилатацією та порівняльна оцінка ефективності терапії з використанням дилтіазему, атенололу і целіпрололу на дисфункцію ендотелію у хворих, які перенесли гострий коронарний синдром. Показано, що в осіб із гострим коронарним синдромом без зубця Q виявлений середньої сили обернений кореляційний зв'язок між ендотеліальною вазодилатацією та рівнем загального холестерину,

системним систолічним артеріальним тиском та віком. Доведено, що в таких осіб терапія дилтіаземом і целіпрололом чинить однаково нормалізуючий вплив на стан ендотеліальної функції, за даними оцінки судинорухової функції плечової артерії. Терапія атенололом не впливає на функцію ендотелію.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, ендотеліальна вазодилатація, дилтіазем, атенолол, целіпролол.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є частотою причиною інвалідизації та смертності осіб працездатного віку. Вони є причиною смерті майже 50% та інвалідності – 33% населення України (В.М. Коваленко, 2002). Переважна більшість хворих гине від гострих коронарних синдромів (ГКС) (нестабільна стенокардія, не-Q та Q-інфаркти міокарда (ІМ)), а в тих, які вижили, значно підвищений ризик повторних ГКС та коронарної смерті (КС) [1]. Це зумовлює актуальність подальшого удосконалення методів лікування.

Важливу роль в ініціюванні, прогресуванні та клінічному прояві серцево-судинних захворювань відводять ендотеліальній дисфункції [9,10].

Функції ендотелію складаються як баланс регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ендотелій підтримує судинний тонус та структуру, регулює ріст судинних клітин, тромботичні та фібринолітичні властивості, адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до своєї поверхні, проникність судин, опосередковує запальні та імунні механізми, модулює окиснення ліпідів (метаболічну активність). В ендотелії утворюються фактори, які можуть викликати вазоконстрикцію. Одним із них є ендотелін, який викликає тривале скорочення м'язових клітин судин. В ендотелії продукуються також тромбосан А₂, простагліцин Н₂ та ангіотензин ІІ.

До речовин ендотеліального походження, які викликають розслаблення гладенької мускулатури судин, відносяться: оксид азоту (NO), фактор гіперполяризації, простагліцин та натрійуретичний пептид С. Головна роль у забезпеченні вазодилатації відводиться NO, який має антиоксидантну дію, інгібує агрегацію та адгезію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарні взаємодії та міграцію моноцитів. Таким чином, він є універсальним ключовим ангіопротекторним фактором.

Наявність та вираженість дисфункції ендотелію в осіб із ГКС є доведеним маркером несприятливого прогнозу [12]. Останнім часом визначений позитивний вплив на функцію ендотелію інгібіторів АПФ [2,3,13]. Проте кількість робіт, присвячених впливу на ендотеліальну дисфункцію блокаторів кальцієвих каналів та β-адреноблокаторів, відносно незначна [15,16], а пряма порівняльна оцінка такого впливу не проводилась.

Мета дослідження. Визначити зміни показників ендотеліальної функції, за даними проби з реактивною гіперемією у хворих на ГКС без зубця Q на ЕКГ із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ), на фоні терапії дилтіаземом та β-блокаторами (атенололом і целіпрололом) при довготривалому спостереженні.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилися 121 хворий на ГКС (всі чоловіки), зі збереженою систолічною функцією ЛШ, і хронічну серцеву недостатність (на час включення в обстеження не вище І стадії), які поступили в інфарктне відділення Центральної міської клінічної лікарні м. Києва на 1-2-гу доби від початку захворювання. Діагноз встановлювали на основі даних клініки, ЕКГ і лабораторного обстеження в динаміці відповідно до загальноприйнятих критеріїв Європейського товариства кардіологів (2002) [17]. Всі хворі отримували загальноприйняте лікування аспірином 160 мг на добу, гепарином (нефракцінованим внутрішньовенно крапельно з переходом на підшкірне введення або еноксапарином підшкірно протягом 3-7 днів), нітратами (нітрогліцерин внутрішньовенно крапельно, ізосорбід динітрат внутрішньо) у загальноприйнятих дозах. Жоден із хворих не мав протипоказань до призначення β-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів.

У 41 хворого (І група) у складі комплексної терапії використовувався дилтіазем (препарат «ДІАКОРДИН» фірми «Лечіва», Чехія), у 40 хворих (ІІ група) – атенолол (фірма «Монфарм», Україна) і в 40 – целіпролол (препарат «ЦЕЛІПРОЛ» фірми «Лечіва», Чехія). Розподіл хворих на групи проводився в порядку поступлення в клініку. Дилтіазем призначали, починаючи із 90 мг 2 рази на добу, із підвищенням дози при переносимості, під контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску (АТ), до 360 мг на добу. Лікування атенололом, з урахуванням величин ЧСС та АТ, починали з 25-50 мг 2 рази на добу, при можливості збільшували дозу до цільової – 100 мг на добу у 2 прийоми. Целіпролол призначали в дозі 200 мг 1 раз на добу, поступово підвищували дозу до 400 мг на добу в 2 прийоми. Середня добова доза дилтіазему склала $284,40 \pm 14,37$ мг, атенололу – $77,08 \pm 6,02$ мг, а целіпрололу – $266,67 \pm 15,23$ мг на добу.

Порівняльна клінічна характеристика хворих надана в таблиці 1.

Хворі І, ІІ та ІІІ груп зіставлені за віком, частотою супутньої „м'якої” артеріальної гіпертензії та інших факторів серцево-судинного ризику, що здатні впливати на функцію ендотелію (куріння, гіперхолестеринемія тощо), а також частоті стійких «новітніх» депресій сегмента ST та/або негативізації зубця Т на ЕКГ на час госпіталізації (для всіх груп $p > 0,05$). Всі пацієнти виписані з клініки в середньому через 21 день і протягом наступних 6 міс. спостерігались амбулаторно, продовжували отримувати терапію, розпочату в стаціонарі, в попередніх дозах. Жоден із пацієнтів не приймав інгібітори АПФ і статини.

Обстеження хворих, крім загальноклінічного, рутинного лабораторного, ЕКГ у 12 відведеннях, ехокардіографії в динаміці, включало дослідження функції ендотелію - визначення судино-

рухової функції плечової артерії (залежної вазодилатації) за допомогою методу дуплексного ультразвукового сканування шляхом проведення проби з реактивною гіперемією (ендотеліязалежна вазодилатація (ЕЗВД)) і нітрогліцерином (ендотеліїнезалежна вазодилатація (ЕНВД)) на апараті Philips SD 800 з використанням датчика 7,5 МГц. Його проводили тричі: при поступленні, на 18-21-й день лікування і через 6 міс. Плечову артерію локували в поздовжньому перетині на 2-10 см вище ліктьового згину, зображення синхронізували з ЕКГ. Діаметр плечової артерії (d) вимірювали на фіксованій відстані, на межі між середнім шаром і адвентицієм. Враховували вихідний діаметр судини (d вих.), ступінь її розширення (у % від вихідного) під час проведення постоклюзійної проби та на фоні прийому нітрогліцерину (0,5 мг). ЕНВД оцінювали на 3-й та 5-й хв, а ЕЗВД – на 2-й хв шляхом реєстрації приросту діаметра судини (%). Нормативні значення названих показників отримали під час обстеження 20 здорових добровольців, порівнюваних за віком та статтю з пацієнтами, що включені в дослідження. Нормою вважали постоклюзійне збільшення діаметра судини на 10% та більше від вихідного і на 20% на фоні дії нітрогліцерину [4,13].

Статистична обробка результатів досліджень виконувалася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistica 6,0 for Windows фірми Statsoft (США) та Excell 2000 з Office 2000 Professional фірми Microsoft (США). Для обрахунку застосовували непараметричні методи: для пов'язаних сукупностей – парний критерій Вілкоксона, для незалежних – критерій Манна – Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення.

За даними клінічного спостереження, комплексна терапія із включенням дилтіазему, атенололу та целіпрололу супроводжувалася чітким антиангінальним ефектом. У динаміці спостереження в

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика хворих на ГКС без зубця Q

Анамnestичні дані	І група	ІІ група	ІІІ група
Вік ($M \pm m$), роки	$54,9 \pm 8,0$	$51,9 \pm 8,2$	$56,2 \pm 7,4$
Наявність стенокардії в анамнезі, n (%)	31 (77,5%)	29 (72,5%)	30 (75,0%)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	12 (29,2%)	10 (25,0%)	11 (27,5%)
Фактори серцево-судинного ризику, n (%):			
- „м'яка” артеріальна гіпертензія	29 (70,7%)	28 (70,0%)	28 (70,0%)
- обтяжена спадковість	32 (78,04%)	30 (75%)	31 (77,5%)
- куріння	31 (75,6%)	30 (75%)	28 (70%)
- гіперхолестеринемія	38 (92,63%)	36 (90%)	37 (92,5%)
- ожиріння	7 (17,07%)	7 (17,5%)	6 (15%)
- цукровий діабет	0	0	0
Кількість нападів стенокардії ($M \pm m$) на момент госпіталізації, n/добу	$3,36 \pm 0,35$	$3,28 \pm 0,05$	$3,59 \pm 0,08$
Кількість нітрогліцерину ($M \pm m$) на 1 прийом на момент госпіталізації, табл.	$3,28 \pm 0,33$	$3,36 \pm 0,12$	$3,34 \pm 0,12$
Добова потреба в нітрогліцерині, ($M \pm m$) на момент госпіталізації, табл.	$12,64 \pm 2,37$	$13,29 \pm 1,38$	$13,04 \pm 1,12$
Ішемічні зміни сегмента ST і/або зубця Т на ЕКГ, n (%)	34 (82,9%)	33 (82,5%)	34 (85%)
Фракція викиду лівого шлуночка при поступленні, %	$58,02 \pm 1,53$	$58,29 \pm 0,26$	$58,07 \pm 0,30$

усіх трьох групах значно зменшилася середня кількість нападів стенокардії за добу (у I групі початково $3,36 \pm 0,35$; на момент виписки – $0,72 \pm 0,24$ і через 6 міс. – $0,32 \pm 0,13$; всі $p < 0,01$; у II групі відповідно $3,28 \pm 0,05$; $0,74 \pm 0,03$ і $0,36 \pm 0,06$; всі $p < 0,01$; у III групі відповідно $3,59 \pm 0,08$; $0,69 \pm 0,07$ і $0,38 \pm 0,04$; всі $p < 0,01$; $p\text{-II-III} > 0,05$). У результаті, до кінця спостереження в більшості хворих усіх груп (відповідно 80,4; 85,0 і 82,5%, $p > 0,05$) вираженість стабільної стенокардії напруги не перевищувала II функціональний клас (ФК) за Канадською класифікацією. Практично однаковою була і частота стенокардії III ФК (відповідно 9,7; 12,5 і 10,0%, $p > 0,05$).

Рецидиви ГКС у вигляді нефатальних ІМ із зубцем Q за 6-місячний період в усіх групах хворих відмічалися з однаковою частотою – відповідно, у 3 хворих (7,3%) I групи, 4 (10,0%) – II групи та в 3 (7,5%) – III групи ($p > 0,05$). Фатальний ІМ і коронарна смерть зареєстровані в одного хворого (2,4%) I групи й одного (2,5%) – II групи ($p > 0,05$). В одного хворого (2,5%) III групи проведено хірургічну реваскуляризацію.

Побічним ефектом лікування був розвиток у госпітальному періоді атріовентрикулярної блокади I ступеня на фоні лікування дилтіаземом у 3 (7,3%) хворих і атенололом у 4 (10,0%) хворих ($p > 0,05$), яка зникла при зменшенні доз препаратів. Ще в одного хворого (2,4%) при прийомі дилтіазему виник шкірний свербіж, що потребував відміни препарату. У двох хворих (5%), які отримували целіпролол, відмічався головний біль, який зник після зменшення дози препарату.

При дослідженні функції ендотелію виявлено зменшення ЕЗВД в усіх групах до початку лікування в порівнянні зі здоровими ($p < 0,01$) (таблиця 3).

При проведенні кореляційного аналізу в осіб трьох груп на момент першого обстеження виявлено середньої сили кореляційний зв'язок між показником ЕЗВД та факторами ризику, насамперед, рівнем загального холестерину ($r = -0,60$; $p < 0,05$), рівнем системного АТ ($r = -0,59$; $p < 0,05$) і віком ($r = -0,54$; $p < 0,05$) (рис.1, 2, 3).

Більш виражені зміни показника ЕЗВД виявлені в пацієнтів, які курять, порівняно з тими, що не мали такого фактора серцево-судинного ризику ($p < 0,01$) та в осіб з ішемічними змінами сегмента ST і зубця T на ЕКГ, порівняно з хворими без таких змін ($p < 0,01$), як наведено в таблиці 2.

ЕНЗД знижена порівняно з контролем ($p < 0,05$; табл.3), що пояснюється розвитком толерантності до нітрогліцерину внаслідок його неодноразового прийому. Вірогідної різниці між гру-

пами з цього показника на початку спостереження, на 21-шу добу і через 6 міс. не відмічено.

На фоні лікування в пацієнтів I та III груп визначалося вірогідне поліпшення ЕЗВД, показник якої збільшився до 21-ї доби, порівняно з вихідним, у 1,4 та 1,3 раза відповідно (всі $p < 0,05$), а до 6 міс. – в 1,9 і 1,6 раза відповідно, що призвело до нормалізації цього показника ($p > 0,05$ у порівнянні з нормою) через 6 міс. лікування. При цьому вірогідні відмінності ЕЗВД у хворих I і III груп до 21-ї доби і 6 міс. лікування були відсутні (всі $p\text{-II-III} > 0,05$; табл. 3), що свідчило про однакову вираженість позитивного ефекту дилтіазему і целіпрололу на функцію ендотелію осіб після ГКС. У пацієнтів II групи вірогідного покращання ЕЗВД як на 21-шу добу спостереження, так і через 6 міс. лікування не відмічалось (всі $p > 0,05$; $p\text{-II}$ і $p\text{-II-III} < 0,01-0,05$; табл.3).

Що стосується ЕНВД, то в осіб усіх груп відмічено відсутність динаміки цього показника на 5-й хв до 21-ї доби лікування та вірогідне його покращання до 6 міс. спостереження ($p < 0,05$; $p\text{-II-III} > 0,05$). Однак нормалізації цього показника не було, що можна пояснити розвитком у пацієнтів толерантності до нітратів.

У літературі ми не знайшли досліджень, присвячених вивченню судинорухової функції у хворих на ГКС із збереженою систолічною функцією ЛШ. Більшість праць стосуються вивчення стану ендотеліальної функції саме таким неінвазивним методом при хронічних формах ІХС, хронічній серцевій недостатності, гіперхолестеринемії [4,11].

Отримані нами дані про виражений коригувальний вплив дилтіазему в середній добовій дозі $284,40 \pm 14,37$ мг на дисфункцію ендотелію у хворих на ГКС без зубця Q на ЕКГ із збереженою фракцією викиду можуть пояснювати високу ефективність цього препарату щодо запобігання повторним ГКС і КС. Одним із імовірних механізмів цього ефекту може бути його безпосередній вплив на синтез оксиду азоту. Здатність антагоністів кальцію зменшувати ендотеліальну дисфункцію у хворих на гіпертонічну хворобу і хронічну ІХС відмічена рядом авторів [4,9], однак стосовно хворих на ГКС дані в літературі відсутні.

Позитивний коригувальний вплив целіпрололу в таких осіб у середній добовій дозі $266,67 \pm 15,23$ мг на ендотеліальну дисфункцію може пояснюватися наявними в літературі посиленнями на його здатність підвищувати синтез NO [18]. Є думки, що стимуляція синтезу NO опосередкована блокадою ендотеліальних 5-HT-1a серотонінових рецепторів [18]. Це може сприяти його ефективності у відношенні запобігання повторним ГКС і КС. Хоча, виходячи із теорети-

Таблиця 2

Зміни ЕЗВД ($M \pm m$) залежно від факторів серцево-судинного ризику

Фактор ризику	Не курять	Зловживання курінням	Зміни ST/T на ЕКГ відсутні	Наявність змін ST/T на ЕКГ
ЕЗВД, %	$7,93 \pm 0,34$	$5,60 \pm 0,25$ $p < 0,01$	$7,73 \pm 0,34$	$5,87 \pm 0,24$ $p < 0,01$

Примітка. p – порівняно з хворими, що не мали даного фактора ризику

Таблиця 3

Показники ЕЗВД і ЕНВД (M±m) у хворих трьох груп у динаміці лікування

Показники	І група			ІІ група			ІІІ група		
	Здорові	початково	21 день	6 міс.	початково	21 день	6 міс.	21 день	6 міс.
ЕЗВД, %	13,40±0,20	7,32±0,29**	10,40±0,38* p1<0,05	13,80±0,57 p1<0,01 p2<0,05	6,81±0,44**	6,94±0,56** p<0,01	7,14±1,12** p<0,01	9,61±0,54* p1<0,05 p<0,01	11,73±1,14 p1<0,05 p<0,05
ЕНВД 3 хв, %	21,40±0,21	13,94±0,66**	16,44±0,57* p1<0,05	19,22±0,61* p1<0,01 p2<0,05	12,82±0,18**	15,20±1,04** p1=0,05	16,81±0,91** p1<0,05	15,30±1,4* p1<0,05	17,01±0,97* p1<0,05
ЕНВД 5 хв, %	25,46±0,29	14,50±0,46**	15,70±0,87**	17,64±0,81* p1<0,05	13,38±0,19**	14,91±1,03**	16,08±1,09** p1<0,05	15,81±0,96* p1=0,05	16,94±1,02* p1=0,05
d вих., мм	47,38±0,37	46,02±1,01	46,56±0,53	46,84±0,42	45,88±1,69	46,08±0,95	46,68±0,91	45,93±2,34	46,88±1,25

Примітка. p1 – порівняно із вихідними даними; p2 – порівняно із 21 добою; p – порівняно з дилтаземом; p' – порівняно з ателололом;

*- p<0,05 порівняно із здоровими; ** - p<0,01 порівняно із здоровими. Вказані тільки достовірні відмінності

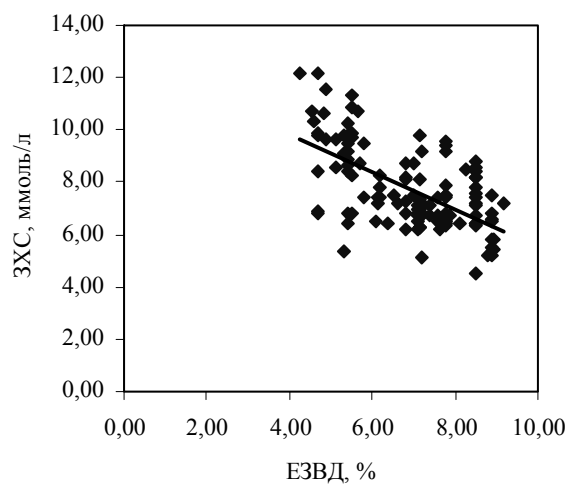


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем загального холестерину та ЕЗВД при первинному обстеженні хворих на ГКС без зубця Q

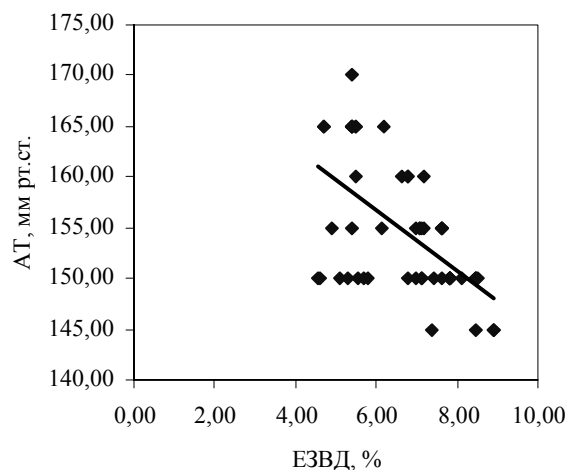


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між артеріальною гіпертензією та ЕЗВД при первинному обстеженні хворих на ГКС без зубця Q

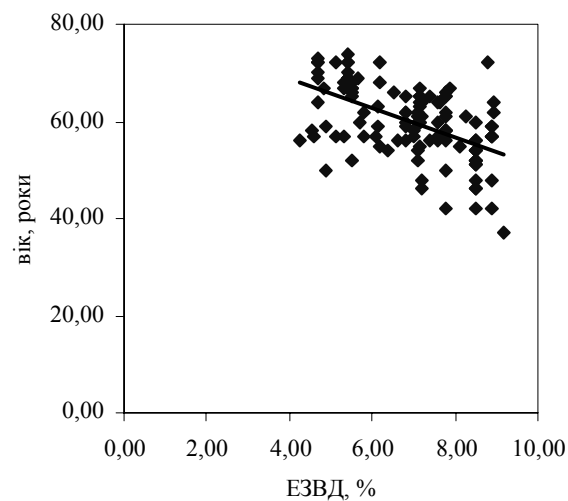


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між віком та ЕЗВД при первинному обстеженні хворих на ГКС без зубця Q

чних міркувань, β -адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю останнім часом у лікуванні ГКС не використовуються, у дослідженні Boissel J. із співавт. відмічено суттєвий позитивний вплив терапії ацебутололом на летальність хворих, які перенесли ІМ [19].

Експериментальні дослідження селективних β -адреноблокаторів целіпрололу і небівололу продемонстрували здатність цих препаратів коректувати ендотеліальну дисфункцію при артеріальній гіпертензії [18].

Відмітимо відсутність суттєвого впливу терапії атенололом на показник ЕЗВД в обстежених хворих, що підтверджує тезу про відсутність у β -адреноблокаторів „ефекту класу”.

Висновки

1. У хворих на ГКС без зубця Q на ЕКГ, за даними кореляційного аналізу, виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між ЕЗВД та рівнем загального холестерину, системним систолічним АТ і віком.

2. В осіб, що перенесли гострий коронарний синдром без зубця Q, із збереженою систолічною функцією ЛШ терапія дилтіаземом і целіпрололом чинить однаково виражений нормалізуючий вплив на стан ендотеліальної функції, за даними оцінки судинорухової функції плечової артерії. Цей ефект проявляється наприкінці 3-го тижня лікування та зростає до 6-го місяця. Терапія атенололом не впливає на функцію ендотелію.

Перспективи подальших досліджень. Визначення і вплив на ендотеліальну дисфункцію запропонованої терапії β -адреноблокаторами дозволяє оптимізувати віддалений 6-місячний прогноз у хворих на ГКС та потребує подальших досліджень.

Література

- Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: реальність і перспективи // Укр. кардіол. ж. – 2001. – N1. – С. 5 – 10.
- Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением // Укр. кардіол. ж. – 2002. – N2. – С. 7 – 14.
- Князькова И.И., Цыганков А.И., Заривчацкая И.Т. Влияние спираприла на морфофункциональное состояние сердца у больных с острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. ж. – 2001. – N5. – С. 27 – 32.
- Пархоменко А.Н., Гончарова И.И. Сосудодвигательная функция плечевой артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом: возможности коррекции дисфункции эндотелия при применении триметезидина // Укр. кардіол. ж. – 2003. – N3 – С.15 – 20.
- Карпов Ю.А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Терапевт. арх. – 2004. – N6. – С. 94 – 96.
- Громнацкий Н.И., Дюсмикеева Н.Б. Влияние небиволола на ремоделирование сердца и сосудов и состояние гемодинамики у больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2002. – N10. – С. 27 – 30.
- Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевт. арх. – 2003. – N3. – С. 84 – 86.
- Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. ж. – 2003. – N1. – С. 130 – 133.
- Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) // Укр. кардіол. ж. – 2001. – N4. – С. 91-96.
- Мохорт Н., Сорокина И. Современные взгляды на патогенез и лечение ишемической болезни сердца // Ліки України. – 2003. – N5 (70). – С. 17 – 18.
- Vertes A. Endothelium-dependent and – independent vasodilatation in young males with previous myocardial infarction // J. Clin. Basic Cardiol. – 2003. – Vol.6. – P. 73 – 76.
- Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P. 948 – 954.
- Halcox J.P., Schenke W.H., Zaios G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // Circulation. – 2002. – Vol.106, N6. – P. 653 – 658.
- Vita J.A., Keaney J.F.Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? // Circulation. – 2002. – Vol.106, N6. – P. 640 – 642.
- Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin AII antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – N35. – P. 60 – 66.
- Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. Nebivolol: a third-generation b-blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial b2-adrenergic receptor mediated nitric oxide production // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 677-687.
- Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 23, N23 – P. 1809 – 1840.
- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association // JAMA. – 1999. – Vol. 31. – P. 1112-1120.
- Boissel J.P., Leizorovich A., Picolet H. et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 66. – P. 251 – 260.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF THERAPY WITH THE INCLUSION OF DILTIAZEM, ATENOLOL AND CELIPROLOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WHO SUFFERED FROM ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT Q WAVE, ACCORDING TO THE FINDINGS OF A 6-MONTH OBSERVATION

K.M.Amosova, E.V.Khodakiys'ka, L.O.Tkachenko, Y.V.Andreiev

Abstract. The authors have carried out a correlation analysis between the factors of cardiovascular risk and endothelium dependent vasodilatation and a comparative assessment of the efficacy of therapy, employing diltiazem, atenolol and celiprolol on endothelial dysfunction in patients who suffered from acute coronary syndrome. It has been demonstrated that in patients with acute coronary syndrome without Q-wave an inverse correlation of medium force between endothelium dependent vasodilatation and the level of total cholesterol, systemic systolic arterial pressure and age has been detected. It has been corroborated that therapy with diltiazem and celiprolol exerts an equally normalizing effect on the condition of the endothelial function, according to an assessment of the vasomotoric function of the brachial artery. Atenolol therapy does not influence on the endothelial function.

Key words: acute coronary syndrome, endothelium dependent vasodilatation, diltiazem, atenolol, celiprolol.

National Medical University (Kyiv),
Central Clinical Municipal Hospital (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. - P.3-8

Надійшла до редакції 2.05.2006 року

УДК 616.12-008.331.1: 615.357.014.4

Т.В.Ащеулова

ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ВПЛИВУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АКТИВНІСТЬ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 (зав. – проф. О.М.Ковальова)
Харківського державного медичного університету

Резюме. Досліджено активність прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин- α у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від обраної комбінації препаратів. Отримані результати свідчать про те, що антигіпертензивні препарати можуть мати анти-ФНП- α властивості. Більше зниження рівня цитокіну спостері-

гали з призначенням комбінації кандесартан 4 мг/ лацидипін 2 мг у порівнянні з комбінацією бісопролол 5 мг/індапамід 2,5 мг.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, запалення, цитокіни, фактор некрозу пухлин- α , протизапальна терапія.

Вступ. Прогрес у розумінні деяких патофізіологічних механізмів розвитку серцевої дисфункції при артеріальній гіпертензії (АГ) під впливом прозапальних цитокінів зумовив необхідність пошуку нових терапевтичних стратегій. Останніми роками зібрано докази того, що цитокіни є вагомими медіаторами серцево-судинних захворювань (ССЗ). Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) є одним з найбільш плейотропних цитокінів, завдяки здатності чинити широкий спектр активності на різноманітні типи клітин. Серед кардіальних ефектів цей “стрес-активований цитокін” здатний модулювати структуру та функцію серця через ряд механізмів, результатом яких є гіпертрофія, фіброз міокарда, прогрес дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), набряк легень та кардіоміопатія [3,5]. Існують експериментальні та незначна кількість клінічних даних щодо впливу антигіпертензивної терапії на імунзапальні процеси, але їх ефективність як антицитокінових препаратів ще недостатньо доведена на клінічному рівні [7].

Мета дослідження. Вивчити активність прозапального цитокіну ФНП- α у пацієнтів з АГ у зіставленні з клінічними проявами захворювання

та залежно від обраної комбінації антигіпертензивних препаратів.

Матеріал і методи. Обстежено 50 хворих на АГ (середній вік $55,64 \pm 1,43$ року). Серед них чоловіків – 12 (24%), жінок – 38 (76%). Середня тривалість захворювання становила $10,65 \pm 1,15$ року. Концентрацію ФНП- α у плазмі крові хворих визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів „ProCon TNF- α ” («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). У дослідження не включали пацієнтів із супутньою онкопатологією, запальними захворюваннями та цукровим діабетом.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. При первинному обстеженні загальної групи пацієнтів на АГ середній систолічний артеріальний тиск (САТ) становив $174,44 \pm 3,52$ мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – $105,72 \pm 1,65$ мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – $80,30 \pm 1,30$ уд/хв, рівень ФНП- α у плазмі крові – $198,66 \pm 13,44$ пкг/мл. У подальшому частину хво-