

# КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Латогуз С. И., Кириченко М. П., Реусов В. В.

УДК 616. 12-008. 331. 1-053. 81:534. 23

Латогуз С. И., Кириченко М. П., Реусов В. В.

## ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС) И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА (СД II)

Харьковский национальный медицинский университет

(г. Харьков)

Данная работа является составной частью НИР кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности», № гос. регистрации 0112U001821.

**Вступление.** Среди препаратов, которые используются для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, важное значение в последнее время приобрел препарат из группы блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов карведилол. При применении в среднетерапевтических дозах препарат оказывает  $\beta$ - и  $\alpha_1$ -адреноблокирующее действие и, дополнительно, обеспечивает антиоксидантный эффект [1, 2]. В настоящее время установлено, что карведилол при применении в высоких дозах проявляет некоторые свойства блокаторов кальциевых каналов, в частности, проявляет дилатирующий эффект [3].

По современным представлениям ведущими механизмами действия карведилола являются [1]:

1) блокада рецепторов симпатического отдела вегетативной нервной системы, ингибиование системы ренин-ангиотензин;

2) снижение общего периферического сосудистого сопротивления и уменьшение его после нагрузки;

3) уменьшение потребления кислорода миокардом;

4) антиаритмическое действие;

5) торможение апоптоза кардиомиоцитов;

- 6) угнетение пролиферации гладкомышечных клеток;
- 7) антиоксидантный эффект;
- 8) антиэндотелиновое действие;
- 9) замедление прогрессирования нарушений сократительной функции миокарда.

В последнее время подчеркивается, что карведилол обладает рядом преимуществ перед обычными  $\beta$ -адреноблокаторами, в первую очередь, благодаря блокаде  $\alpha$ -адренорецепторов. Однако недостаточно изучены антиаритмические эффекты препарата, как

Таблица 1  
Результаты суточного мониторирования ЭКГ в динамике лечения карведилолом

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ	ЖЭ	МА
ЧСС, уд/мин.	До лечения	74,1±1,9	73,1±2,0	75,1±1,9
	После лечения	62,2±1,4 $p < 0,05$	61,4±0,8 $p < 0,05$	62,3±1,1 $p < 0,05$
АДс, мм. рт. ст.	До лечения	139,7±2,2	134,3±1,8	136,9±3,3
	После лечения	121,2±3,0 $P^* < 0,05$	120,7±1,4 $p < 0,05$	119,6±1,0 $p < 0,05$
АДд, мм. рт. ст.	До лечения	76,9±0,8	78,7±0,9	74,3±1,1
	После лечения	62,3±1,1 $p < 0,05$	61,8±1,2 $p > 0,05$	61,2±0,7 $p < 0,05$
Количество СЭ за сутки	До лечения	329,8±28,3	–	–
	После лечения	100,3±149 $p < 0,05$	–	–
Количество ЖЭ за сутки	До лечения	–	906,7±32,1	–
	После лечения	–	328,4±41,8 $p < 0,05$	–
Число пароксизмов МА за сутки	До лечения	–	–	1,4±0,1
	После лечения	–	–	1,1±0,03 $p > 0,05$
Число эпизодов снижения сегмента S-T, за сутки	До лечения	4,4±0,3	5,2±0,7	3,9±0,4
	После лечения	2,0±0,2 $p < 0,05$	1,8±0,3 $p < 0,05$	1,2±0,1 $p < 0,05$
Длительность эпизодов снижения сегмента S-T, мин	До лечения	3,4±0,1	3,9±0,3	2,9±1,4
	После лечения	2,7±0,2 $p < 0,05$	3,1±0,2 $p < 0,05$	1,8±1,1 $p < 0,05$

Примечание: \* достоверность различий до и после лечения.

## КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

**Таблица 2**  
**Показатели системы RAAS в динамике лечения карведилолом**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ	ЖЭ	МА
Активность ренина плазмы нг/мл/г <sup>-1</sup>	До лечения	4,59±0,3	6,31±0,5	5,81±0,6
	После лечения	3,28±0,4 p<0,05	4,29±0,3 p<0,05	4,92±0,1 p<0,05
Ангиотензин-II, пг/мл	До лечения	17,4±1,41	23,8±1,9	21,9±0,92
	После лечения	13,2±0,58 P*<0,05	17,6±1,4 p<0,05	18,7±1,1 p<0,05
Na <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	До лечения	141,8±2,34	135,1±2,11	136,6±3,3
	После лечения	139,7±3,3 p>0,05	136,7±1,8 p>0,05	137,4±2,8 p>0,05
K <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	До лечения	4,19±0,18	3,82±0,21	138,6±3,1
	После лечения	4,21±0,17 p>0,05	3,91±0,19 p>0,05	137,3±1,1 p>0,05

Примечание: \* достоверность различий до и после лечения.

**Таблица 3**  
**Влияние карведилола на показатели липидного обмена у больных ИБС, СДII и аритмиями**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ	ЖЭ	МА
Общий ХС, ммоль/л	До лечения	7,24±0,11	7,56±0,09	7,25±0,08
	После лечения	6,01±0,12 P*<0,05	5,98±0,10 p<0,05	5,92±0,11 p<0,05
ТГ, ммоль/л	До лечения	3,14±0,08	3,92±0,11	3,01±0,19
	После лечения	2,78±0,09 p<0,05	2,82±0,07 p<0,05	2,74±0,12 p<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	4,82±0,05	4,99±0,07	4,76±0,08
	После лечения	3,68±0,08 p<0,05	3,81±0,09 p<0,05	3,91±0,03 p<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,04±0,06	0,71±0,04	0,86±0,06
	После лечения	1,12±0,067 p<0,05	0,89±0,05 p<0,05	0,91±0,03 p<0,05

Примечание: \* достоверность различий до и после лечения.

**Таблица 4**  
**Показатели углеводного обмена в динамике лечения карведилолом**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ	ЖЭ	МА
Глюкоза крови, ммоль/л	До лечения	6,68±0,14	7,29±0,12	6,82±0,11
	После лечения	6,64±0,16 P*>0,05	7,21±0,19 p>0,05	6,72±0,12 p>0,05
ИРИ, кЕД/мм	До лечения	12,86±0,62	13,98±0,82	13,89±0,39
	После лечения	12,83±0,56	13,91±0,46	13,79±0,34

Примечание: \* достоверность различий показателей до и после лечения.

**Таблица 5**  
**Влияние карведилола на уровень ЭТ-1 и цГМФ у больных с аритмиями**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
		СЭ	ЖЭ	МА
ЭТ-1, нг/мл	До лечения	6,56±0,31	8,22±0,21	10,76±0,26
	После лечения	5,19±0,19 P*<0,05	6,81±0,22 p<0,05	7,39±0,15 p<0,05
цГМФ, нмоль/л	До лечения	6,11±0,58	6,28±0,31	7,03±0,26
	После лечения	8,52±0,39 p<0,05	8,94±0,29 p<0,05	8,34±0,18 p<0,05

Примечание: \* достоверность различий показателей до и после лечения.

β-адреноблокатора и его влияния на функцию эндотелия у больных ИБС и СДII [4, 5].

**Цель исследования** – изучение эффектов карведилола у больных ИБС с сопутствующими нарушениями ритма сердца – желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), суправентрикулярной экстрасистолией (СЭ), мерцательной аритмии.

**Объект и методы исследования.** Было обследовано 34 пациента, страдающих стенокардией, II-III функциональный класс (ФК), среди которых у 11 регистрировалась СЭ, у 14 ЖЭ и у 10 пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Возраст обследованных был от 49 до 62 лет. Среди обследованных было 16 женщин и 18 мужчин. Исследования проводили открытым способом без назначения плацебо. Карведилол назначали в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, а спустя две недели увеличивали до 25 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения составила 6 недель. Исходно и в конце лечения проводили суточное мониторирование ЭКГ. Наряду с аритмиями, оценивали количество и длительность эпизодов ишемии миокарда по снижению сегмента S-T ниже изоэлектрической линии на 1 мм и более.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Результаты проведения исследования представлены в **табл. 1**. Как видно из представленных данных, лечение карведилолом сопровождалось достоверным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление систолическое (АДс), артериальное давление диастолическое (АДд) по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, отмечалось достоверное снижение числа СЭ, ЖЭ. Достоверного уменьшения числа пароксизмов мерцательной аритмии (МА) не выявлено. Антиаритмический эффект сопровождался статистически значимым снижением числа эпизодов ишемии миокарда и их продолжительности во всех группах больных, независимо от вида аритмий (**табл. 1**).

Важное значение имеет также определение характера влияния карведилола на показатели ренин-ангиотензин-альдост-

## КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

**Влияние карведилола на эхокардиографические показатели у больных с аритмиями**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ	ЖЭ	МА
КСО, см <sup>3</sup>	До лечения	70,3±4,8	72,8±3,2	74,9±4,4
	После лечения	62,4±5,9 p>0,05	64,9±4,8 p>0,05	66,3±3,2 p>0,05
КДО, см <sup>3</sup>	До лечения	131,2±11,2	134,8±7,8	142,4±7,6
	После лечения	118,7±10,7 P*>0,05	120,8±12,9 p>0,05	136,8±8,2 p>0,05
ФВ, %	До лечения	46,1±1,1	44,6±0,2	46,7±0,9
	После лечения	54,4±0,8 p<0,05	53,9±0,8 p<0,05	52,1±0,7 p<0,05
ОПСС	До лечения	2003,7±86,4	1998,9±91,6	1895,4±71,4
	После лечения	1429,4±117,6 p<0,05	1249,7±88,7 p<0,05	1392,4±76,2 p>0,05

**Примечание:** \* достоверность различий до и после лечения.

тероновой системы (RAAS), липидного обмена, уровень эндотелина-1 (ЭТ-1), катехоламинов, цГМФ у обследованных выше группах больных ИБС и СДII с сопутствующими аритмиями.

В табл. 2 представлены данные о влиянии карведилола на некоторые показатели системы RAAS. Как видно из представленных данных, лечение карведилолом сопровождается достоверным снижением как уровня ренина плазмы, так и ангиотензин-II (AngII), препарат не оказывал значимого влияния на уровень электролитов (табл. 2).

При оценке влияния препарата на показатели липидного обмена (табл. 3) было установлено, карведилол эффективно снижает уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности и отмечается тенденция к увеличению уровня ХС липопротеиды очень низкой плотности (ЛПВП). Важно отметить, что препарат не оказывал значимого влияния на показатели углеводного обмена; уровень глюкозы и иммунореактивного инсулина (табл. 4).

При оценке влияния карведилола на показатели, характеризующие функцию эндотелия, было установлено, что препарат снижает уровень эндотелина-1

Таблица 6

плазмы крови (табл. 5). При этом обращает на себя внимание значимое повышение уровня цГМФ у всех больных, независимо от вида аритмий (табл. 5).

Важно проследить, как менялись показатели кардиогемодинамики у больных на фоне лечения карведилолом. Проведенное эхокардиографическое исследование показало, что лечение препаратом сопровождается положительными сдвигами кардиогемодинамики. Отмечалась тенденция к уменьшению объемов полости левого желудочка в систолу и диастолу, которая не достигла статистической значимости ( $p>0,05$ ), а также достоверное увеличение фракции выброса – важнейшего показателя, характеризующего состояние сократительной функции миокарда, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и в том и другом случае ( $p<0,05$ ) (табл. 6).

### Выводы.

1. Таким образом, как следует из вышеизложенного, лечение карведилолом у больных ИБС и СДII сопровождается отчетливым антиаритмическим и антиангинальным эффектом, о чем свидетельствуют данные суточного мониторирования ЭКГ.

2. При этом лечение карведилолом сопровождается подавлением активности системы RAAS, снижением уровня ЭТ-1 и увеличением содержания цГМФ, отсутствием влияния на показатели углеводного обмена.

3. Препарат способствует развитию важных кардиогемодинамических сдвигов: увеличению ФВ и снижению периферического сосудистого сопротивления.

4. Все вышеизложенное свидетельствует о целесообразном применении карведилола у больных ИБС и СДII с сопутствующими сердечными аритмиями.

### Перспективы дальнейших исследований.

Изучение влияние карведилола на дисфункцию эндотелия при нарушениях сердечного ритма у больных ИБС и СД II будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

## Література

1. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Український кардіологічний журнал. – 2000. – №4. – С. 85-92.
2. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица – Москва : Бином, 2002. – С. 515-518.
3. Бойцов С. А. Нарушения ритма сердца при хронической сердечной недостаточности / С. А. Бойцов, М. А Подлесов. // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 5. – С. 1-9.
4. Han X. Identification and properties of an ATP-sensitive K<sup>+</sup>-current in rabbit sinoatrial node pacemaker cells / X. Han, P. E. Light, W. R. Giles, R. J. French // J. Physiol. – 1999. – № 490 (2). – P. 337-350.
5. Khan M. G. Cardiac drug therapy / M. G. Khan. – London : W. B. Sanders Company, 1995. – P. 149-175.

## КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616. 12-008. 331. 1-053. 81:534. 23

### ВПЛИВ КАРВЕДІЛОЛУ НА ДИСФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ (ІХС) І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПА (ЦД II)

Латогуз С. І., Кириченко М. П., Реусов В. В.

**Резюме.** Був вивчений ефект карведілолу у хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми порушеннями ритму серця, миготливою аритмією. Показано, що лікування карведілом у хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет II типу супроводжується виразним антиаритмічним та антиангінальним ефектом, про що свідчать дані добового моніторування ЕКГ. Препарат сприяє розвитку важливих кардіогемодінамічних зрушень.

**Ключові слова:** аритмії, карведілол, хронічна ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ліпідний обмін, вуглеводний обмін.

УДК 616. 12-008. 331. 1-053. 81:534. 23

### ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС) И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА (СД II)

Латогуз С. И., Кириченко М. П., Реусов В. В.

**Резюме.** Был изучен эффект карведилола у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими нарушениями ритма сердца, мерцательной аритмии. Показано, что лечение карведилолом у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа сопровождается отчетливым антиаритмическим и антиангиальным эффектом, о чем свидетельствуют данные суточного мониторирования ЭКГ. Препарат способствует развитию важных кардиогемодинамических сдвигов.

**Ключевые слова:** аритмии, карведилол, хроническая ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, липидный обмен, углеводный обмен.

UDC 616. 12-008. 331. 1-053. 81:534. 23

### The Impact Carvedilol on the Endothelial Dysfunction Disorders of Cardiac Rhythm in Patients with Ischemic Heart Disease and Diabetes

Latoguz S. I., Kirichenko M. P., Reusov V. V.

**Abstract.** Among drugs used to treat diseases of the cardiovascular system, importance has recently acquired a drug with groups blockers  $\beta$ - adrenergic receptors carvedilol. When used in doses of medication has sredneterapevticheskikh  $\beta$ - and  $\alpha$ 1- adrenoceptor blocking action and, additionally, provides antioxidant effect. It is now established that carvedilol when used in high doses, exhibit some of the properties of calcium channel blockers, particularly showing dilatiruyuschy effect.

According to modern concepts leading mechanisms of action of carvedilol are: receptor blockade of the sympathetic nervous system, we, the inhibition of the renin -angiotensin system; reduction in total peripheral vascular resistance and decrease it after solution – load; a decrease in myocardial oxygen consumption; antiarrhythmic effect; inhibition of cardiomyocyte apoptosis; inhibition of smooth muscle cell proliferation; the antioxidant effect; antiendotelinovoe action; slow the progression of disorders of myocardial contractile function.

Recently emphasizes that carvedilol has a number of advantages over conventional  $\beta$ - blockers, primarily due to the blockade of  $\alpha$ - adrenergic receptors. However, poorly understood effects of antiarrhythmic drugs as  $\beta$ - blocker and its effect on endothelial function in patients with coronary heart disease and type II diabetes.

Were examined 34 patients suffering from angina II-III functional-functional class, among whom 11 registrovalas supraventricular premature beats, ventricular premature beats in 14 and 10 paroxysmal atrial fibrillation. Age of the patients was from 49 to 62 years. Among the surveyed 16 women and 18 men. Studies conducted by open way without assigning a placebo. Carvedilol was administered at an initial dose of 12.5 mg 2 times a day and two weeks later increased to 25 mg two times a day. The treatment duration was 6 weeks. At baseline and at the end of treatment was carried out daily monitoring elektrokardiogrammy. Along with arrhythmias evaluated the number and duration of ischemic episodes reduction ST segment below the isoelectric line by 1 mm or more.

Carvedilol treatment was associated with significant reduction in heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure compared with baseline. Significant reduction in the number of paroxysmal atrial fibrillation were found. Antiarrhythmic effect was accompanied by a statistically significant reduction in the number of ischemic episodes and their duration in all groups of patients, regardless of the type of arrhythmia.

It has been shown that treatment with carvedilol in patients with coronary heart disease and type II diabetes is accompanied by a distinct antiarrhythmic and antianginal effects, as evidenced by the data of daily monitoring of the electrocardiogram. The drug contributes to the development of important kardiogemodinamicheskikh shifts, as well as treatment with carvedilol is accompanied by suppression of the activity of RAAS, a decrease in the level of endothelin-1 and an increase in cGMP content, the lack of effect on carbohydrate metabolism. The drug contributes to the development of important kardiogemodinamicheskikh changes: an increase in ejection fraction and a decrease in peripheral vascular sprotivleniya. Vysheilozhennoe is testified to the desirability of carvedilol in patients with coronary heart disease and type II diabetes mellitus with co-putsvuyuschimi cardiac arrhythmias.

**Keywords:** arrhythmia, carvedilol, chronic ischemic heart disease, diabetes, lipid, carbohydrate metabolism.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 5. 09. 2014 р.