

І.М. Фуштей, О.І. Різник

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ІНГІБІТОРІВ-АПФ І БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА КЛІНІКО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ І КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ: ПІСЛЯІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, похилий вік, ендотелін-1, оксид азоту, периндоприл, карведілол.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, оксид азота, пожилой возраст, эндотелин-1, периндоприл, карведилол.

**Key words:** ischemic heart disease, old-aged patients, perindopril, carvedilol, nitrogen oxide.

Дванадцятитижнева терапія з включенням карведілолу і периндоприлу у хворих похилого віку з серцево-судинними захворюваннями позитивно впливала на процеси ремоделювання ЛШ (зниженням ММЛШ на 12,8 % та ІММЛШ на 17,8 %), на функціональний стан ендотелію (підвищенням рівня NOx на 25,06 % та зниженням рівня ET-1 в сироватці крові на 16,95 %).

Двенадцатинедельная терапия с применением карведилола и периндоприла у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями положительно влияла на процессы ремоделирования ЛЖ (снижением ММЛЖ на 12,8 % и ИММЛЖ на 17,8 %), на функциональное состояние эндотелия (повышением уровня NOx на 25,06 % и снижением уровня ET-1 в сыворотке крови на 16,95 %).

The complex therapy including carvedilol and perindopril at old-aged patients with ischemic heart disease: combined with essential hypertension influenced positively on the indexes of endocardiac and systemic hemodynamics. The level of nitrogen oxide increased on 25,06 %, the level of endothelin-1 decreased on 16,95 %. Twelve-weeks therapy including carvedilol and perindopril influenced positively on the initial lowering of the blood pressure. It influenced positively on the remodeling of the LV: the MM LV decreased on 12,8 %; IMM LV decreased on 17,8 %.

Сьогодні найбільшу проблему становлять хвороби системи кровообігу, смертність від яких за період 1995 – 2004 рр. зросла на 13,3 % та перевищує середньоєвропейський показник вдвічі, а країн Євросоюзу – в 3,6 рази (відповідно 964,6; 474,1 і 271,3 на 100 тис. населення на 01.01.2003 р.) (В.М. Корнацький., Ю.О. Гайдаєв., 2007) [1].

Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) набула глобального характеру. Згідно з даними ВООЗ, від серцево-судинних захворювань у світі щорічно помирає 17 млн. пацієнтів. У структурі смертності від серцево-судинних захворювань у 2000 році ІХС становила 54 %, недостатність кровообігу і артеріальна гіпертензія (АГ) – по 5 % (В.М. Коваленко, 2007) [3].

У структурі причин смерті від серцево-судинних захворювань в Україні ішемічна хвороба серця (ІХС) складає 60 %, наряду з цим більше половини випадків смерті викликані післяінфарктним кардіосклерозом. На сьогоднішній день достатньо переконливо обґрунтований негативний вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на перебіг ІХС. Інфаркт міокарда (ІМ), є одним з найбільш важких форм перебігу ІХС, що формує розвиток післяінфарктного кардіосклерозу, в 50-70% випадків супроводжується наявністю гіпертонічної хвороби (ГХ) (І.К. Следзевська, Л.Н. Бабий, С.Ю. Савицький., 2008) [2].

Проведені численні клініко-епідеміологічні дослідження свідчать, що з віком збільшується частота захворювань серцево-судинної системи. Висловлюється припущення, що вік є немодифікованим чинником розвитку серцево-судинної патології. В даний час отримані переконливі дані про участь ендотеліальних чинників у розвитку і прогресуванні кардіocereбральної патології. Проте питання про вікові зміни судинного ендотелію на мікроциркуляторному рівні практично не вивчене (О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневська, В. П. Чижова, Г. В. Дужак, 2007) [4].

З віком порушуються ендотеліязалежні судинні реакції: зменшується ендотеліязалежна вазодилатація і підвищується чутливість до гуморальних вазоконстрикторів, часто виникають парадоксальні реакції. Така особливість

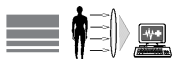
судинних реакцій при старінні в значній мірі обумовлена залежним від віку порушенням гормонсинтезуючої функції ендотелію. Підтвердженням цього є виявлене в старшій віковій групі зниження змісту ендотеліального релаксуючого чинника і простагліцину при одночасному збільшенні вмісту ендотеліну-1 і тромбоксану A<sub>2</sub> (О. В. Коркушко, К. Г. Саркисов, А. С. Ступина, 1999, 2002 рр.)

Згідно даних літератури, вплив терапії інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та бета-адреноблокаторів на ендотеліальні механізми регулювання судинного тонуусу у хворих похилого віку вивчені недостатньо.

**МЕТА РОБОТИ** – дослідити особливості ендотеліальної дисфункції у взаємозв'язку з кардіогемодинамікою в формуванні ремоделювання лівого шлуночка та вплив на них комплексної терапії з включенням іАПФ та бета-адреноблокаторів у хворих похилого віку на ІХС: післяінфарктний кардіосклероз у поєднанні з ГХ.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 50 хворих похилого віку з ІХС: післяінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з ГХ, серед яких було 36 чоловіків (72 %) і 14 (28 %) жінок, без ознак клінічно значимої супутньої патології. Середній вік становив – (71,34 ± 3,00) роки, віковий ценз встановили згідно класифікації ВООЗ (1963). Всім хворим призначалась базисна терапія: іАПФ – периндоприл (ПРЕСТА-РІУМ, виробництва «SERVIER», Франція) в дозі 4-8 мг на добу і бета-адреноблокатор карведілол (КОРІОЛ, виробництва «KRKA», Німеччина). Титрування дози бета-адреноблокатора починали з 6,25 мг на добу та доводили, в залежності від показань та індивідуальної переносимості хворих, до 25-50 мг на добу. Всі хворі були обстежені до проведення терапії і після трьох місяців лікування. До першої контрольної групи увійшли 30 чоловік, середній вік склав (72,16±2,58) роки, з них чоловіків - 18, жінок - 12) з ІХС без наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) і супутньої артеріальної гіпертензії (АГ). До другої контрольної групи було внесено 30 чоловік, серед-



ній вік склав ( $70,9 \pm 3,61$ ) років, чоловіків - 13, жінок - 17), з діагностованою ГХ II стадії (ВООЗ, 1999 рік) і наявністю АГ 2-го, 3-го ступеня без супутньої ІХС. Артеріальний тиск (АТ), як систолічний (САТ), так і діастолічний (ДАТ), вимірювали по Н.С. Короткову в положенні сидячи і лежачи в динаміці, розраховували середній гемодинамічний (АТ сер.) артеріальний тиск по формулі. Всім хворим проводилося ультразвукове обстеження серця (ЕхоКГ) на апараті "ULTIMA PRO" у В- і М- режимах за стандартною методикою з частотою локації 7 Мгц. Для аналізу були відібрані наступні показники: кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систолічний розмір (КСР), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО), товщина МШП і ЗСЛШ, ЛП; ММЛШ, ІММЛШ, ФВ, ВТС,  $\Delta S$ , УО, ХОК, СІ, ЗПОС.

Функціональний стан судинного ендотелію характеризували за концентрацією ендотеліна-1 (ЕТ-1) і стабільних метаболітів оксиду азота (NOx) в сироватці крові, які визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми "Biomedica", Австрія.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами параметричної статистики, представляючи результати, як вибіркоче середнє  $\pm$  стандартна помилка середнього значення. Вірогідність відхилень між середніми величинами оцінювали за допомогою коефіцієнта Ст'юдента, застосовуючи пакет прикладних статистичних програм «Microsoft Excel-2003».

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів трьох груп не відрізнявся між собою, та в середньому складав 71,34 роки, ( $p > 0,05$ ), а тривалість захворювання була однаковою у всіх обстежених групах. Аналізуючи показники, що визначають систолічну функцію ЛШ, нами встановлено, що вони всі достовірно відрізнялися в основній групі (хворі з ІХС у поєднанні з ГХ) порівняно з контрольними групами.

Об'ємні та лінійні показники: КДР, КСР, КДО і КСО ЛШ у хворих основної групи були достовірно вищі, ніж в першій і в другій контрольних групах. КДР (на 9,7 %,  $p < 0,05$ ), та (на 18,39 %,  $p < 0,05$ ); КСР (на 8,2 %,  $p < 0,05$ ) і (на 30,24 %,  $p < 0,01$ ); КСО (на 37 %,  $p < 0,01$ ) і (на 48 %,  $p < 0,01$ ); КДО (на 24 %,  $p < 0,01$ ) і (на 31,5 %,  $p < 0,01$ ) вище ніж у хворих контрольних груп відповідно. При цьому фракція викиду (ФВ) була відповідно нижча в основній групі (на 19 %,  $p < 0,05$ ), ніж в першій контрольній групі і (на 38 %,  $p < 0,01$ ), ніж в другій контрольній групі.

Проте, маса міокарда (ММЛШ) і індекс маси міокарда (ІММЛШ) ЛШ, достовірно були більшими в другій контрольній групі (на 27 %,  $p < 0,05$ ), ніж в основній і (на 17 %,  $p < 0,05$ ), ніж в першій, що асоціювалося з більшою відносною товщиною стінок ЛШ в другій і першій контрольних групах, проти основної групи, де відносна товщина стінки (ВТС) була найменшою. Передне-задній розмір ( $\Delta S$ ) в основній групі був менший за 28 %, а в комплексі зі зниженням скоротливої здатності міокарда: ФВ нижчою за 45 % - свідчив про наявність систолічної серцевої недостатності, або систолічної дисфункції лівого шлуночка. У

другій і першій контрольних групах передне-задній розмір  $\Delta S > 28$  %, що разом з ФВ  $> 45$  %, свідчив про переважання у хворих цих груп діастолічної серцевої недостатності (діастолічної дисфункції ЛШ).

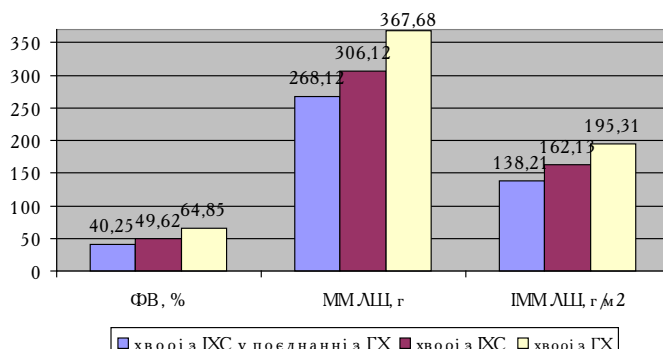


Рис. 1. Деякі показники функціонального стану міокарда у хворих похилого віку з ІХС у поєднанні з ГХ і хворих контрольних груп.

Збільшувався в основній групі і показник лінійного розміру ЛП - (на 5,3 %,  $p < 0,02$ ), був більший, ніж в першій контрольній групі і (на 8,4 %,  $p < 0,01$ ), ніж в другій контрольній групі.

Відомо, що адаптація серця до нових умов, після перенесеного ІМ здійснюється шляхом розширення порожнин лівого шлуночка і супроводжується зміною форми і товщини стінок. В результаті переважання швидкості дилатації над швидкістю гіпертрофії, ЛШ стає тонкостінним, порушується його геометрія з переходом до сферичної форми. Отримані результати ще раз підтверджують роль перенесеного інфаркту в прискоренні процесу дисадаптивного ремоделювання і прогресуванні хронічної серцевої недостатності, особливо у осіб похилого і літнього віку.

При порівнянні показників системної гемодинаміки були виявлені такі взаємозв'язки: цифри артеріального тиску максимальними були в другій контрольній групі, хворих з ГХ: САТ був вище (на 4 % і  $p > 0,05$ ), ніж в основній групі хворих з ІХС у сполучі з ГХ і вище (на 34 % і  $p < 0,05$ ), ніж в першій контрольній групі хворих з ІХС. ДАТ максимальним був у другій контрольній групі, що вище (на 2 % і  $p > 0,05$ ), ніж в основній групі і (на 24 % і  $p < 0,05$ ) вище, ніж в першій контрольній групі, хворих з ІХС без АГ. Аналогічні зміни спостерігалися в даних групах з показником АТ сер. У міру збільшення ступеня артеріальної гіпертензії спостерігалось достовірне збільшення загального периферичного опору судин (ЗПОС). Так, максимальним ЗПОС спостерігався в другій контрольній групі, хворі з ГХ, і був (на 14 % і  $p < 0,05$ ) вищим, ніж в основній групі хворих похилого віку з ІХС у сполучі з ГХ і (на 29 % і  $p < 0,05$ ) вище, ніж в першій контрольній групі хворих з ІХС. Надалі ми бачили, що зі зниженням показника ЗПОС спостерігалось достовірне підвищення хвилинового об'єму кровообігу (ХОК) і збільшувався серцевий індекс (СІ). Найвищими ці показники були в основній групі: ХОК (на 13 % і  $p < 0,05$ ) та СІ (на 7 % і  $p > 0,05$ ) відповідно вищими, ніж в першій контрольній групі, хворих з ІХС і (на 12 % і  $p < 0,05$ ) та (на 15 % і  $p < 0,01$ ) відповідно вищими, ніж в



другій контрольній групі, хворих з ГХ.

При аналізі показників ударного об'єму (УО) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) була виявлена наступна залежність: максимальний УО був в другій контрольній групі хворих з ГХ, але достовірно не відрізнявся від УО в основній групі хворих з ІХС у сполучі з ГХ, ( $p > 0,05$ ), хоча порівняно з першою контрольною групою (на 11 % і  $p < 0,05$ ) був достовірно вищим, ніж у групі хворих з ізольованою ІХС. Найвища ЧСС спостерігалася в основній групі і була (на 6 % і  $p > 0,05$ ) та (на 14 %,  $p < 0,05$ ), вища ніж в 1-й і в 2-й контрольних групах відповідно. Поряд з цим менша величина ЧСС компенсувалася за рахунок великих показників УО серця у пацієнтів похилого віку у всіх досліджуваних групах.

Сильний прямий кореляційний зв'язок був виявлений між середнім гемодинамічним тиском (АТ сер.) і КДО, ММЛШ та ІММЛШ,  $\Delta S$  ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,02$ ;  $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ). Прямий кореляційний зв'язок був виявлений між показниками ВТС і ЗС, ММЛШ, ІММЛШ ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,8$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,9$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,88$ ,  $p < 0,01$ ), а також показником  $\Delta S$  і КДР, КСР, КСО, КДО, а також сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між цими показниками і ФВ ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,85$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ) і ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,8$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,8$ ,  $p < 0,05$ ). Потрібно відзначити високу кореляційну залежність між ударним об'ємом і фракцією викиду, а так само з показником  $\Delta S$ : ( $r = 0,7$  і  $p < 0,05$ ;  $r = 0,8$  і  $p < 0,05$ ;  $r = 0,73$  і  $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати кореляційного аналізу підтверджують відомості про високу достовірну залежність між рівнем АТ і об'ємними показниками та показниками скоротливості міокарда ЛШ, типом патологічного ремоделювання ЛШ і типами центральної гемодинаміки, показниками внутрісерцевої гемодинаміки.

Аналізуючи отримані результати, нами виявлено, що найвищий рівень ендотеліну-1 був в основній групі хворих похилого віку з ІХС у поєднанні з ГХ, що (на 32 % і  $p < 0,02$ ) вище, ніж в другій контрольній групі, (хворих з ГХ); а також (на 47 % і  $p < 0,001$ ) вище, ніж в першій контрольній групі, (хворих з ІХС).

Найбільш тісні кореляційні зв'язки показників ендотеліальної функції і структурно-функціональних змін серця і судин були виявлені в групах з ексцентричною (ЕГ) і концентричною гіпертрофіями (КГ) ЛШ. Високий позитивний кореляційний взаємозв'язок показників ET-1 і АТ сер. зафіксовано при всіх типах ремоделювання, але найбільш вираженим він був при (ЕГ) і (КГ) ЛШ. Слід зазначити, що високий позитивний взаємозв'язок між ET-1 і КДО, КСО також визначався у всіх групах, досягаючи максимального значення при ЕГЛШ і КГЛШ. Рівень ET-1 в плазмі крові хворих, що перенесли інфаркт міокарда і що мають ознаки хронічної серцевої недостатності, може бути підвищеним в 2–3 рази, а ступінь цього підвищення корелює з вираженістю порушень внутрісерцевої гемодинаміки, рівнем артеріальної гіпертензії і з функціональним класом серцевої недостатності у пацієнтів похилого віку [6].

Найвищим сумарний рівень кінцевих метаболітів оксиду азота (NOx) був виявлений в другій контрольній групі (хворі похилого віку з ГХ), що на (46,27 % і  $p < 0,001$ ) був вищим, ніж в основній групі (хворі похилого віку з ІХС у поєднанні з ГХ), а також цей показник був (на 20,47 % і  $p < 0,02$ ) вищим, ніж в першій контрольній групі (хворі з ІХС). При дослідженні ендотеліальної функції у хворих з ІХС: післяінфарктним кардіосклерозом і наявністю ГХ, нами виявлений зсув балансу локальних вазоактивних субстанцій у бік вазоконстрикції: рівень ET-1 значно підвищений, а синтез NOx знижений. Збільшення рівня ET-1 є особливо характерним для хворих похилого віку, у яких є поєднання чинників, що приводять до серцево-судинних захворювань. Враховуючи вищевикладені дані, можна зробити висновок, що в похилому віці на сумарний рівень оксиду азота впливає не стільки тривалість захворювання, скільки наявність органічної поразки міокарда – перенесеного інфаркту міокарда і ступінь артеріальної гіпертензії. А як наслідок, післяінфарктне ремоделювання судин і міокарду ЛШ, які різко знизили продукцію вазодилатуючих ендогенних субстанцій і наймогутнішого з них – оксиду азота, що відбилося на сумарному рівні кінцевих метаболітів оксиду азота у даній категорії хворих похилого віку [7].

Застосування периндоприлу і карведілолу в комплексній терапії сприяло стабілізації загального стану у 94 %, зменшенню вираженості серцевої недостатності у 22 % хворих похилого віку, зниженню цифр артеріального тиску у 86 % хворих.

При вивченні впливу карведілолу і периндоприлу на параметри внутрісерцевої гемодинаміки в основній групі хворих, з поєднанням ІХС та ГХ, ми відзначили наступні зміни: достовірно зниження показників КДР, КСР, КДО, КСО після лікування, що проводилося. КДР знизився на 4 %, ( $p < 0,05$ ); КДО на 8,63 %, ( $p < 0,05$ ); КСР на 6,5 %, ( $p < 0,05$ ); КСО на 14,15 %, ( $p < 0,02$ ). При цьому лінійні показники ЛП, ЗС, МШП мінялися недостовірно: розмір ЛП знизився на 2%, ( $p > 0,05$ ), розмір ЗС знизився на 6 %, ( $p > 0,05$ ), а МШП на 5 %, ( $p > 0,05$ ) відповідно. Позитивна динаміка спостерігалася за рахунок зменшення об'єму порожнини серця, оскільки товщина його стінок практично не змінилася.

Товщина стінки (ВТС) достовірно не змінилася, а передзадній розмір ( $\Delta S$ ) дещо збільшився на 9 %, ( $p < 0,05$ ). При аналізі показників ММЛШ і ІММЛШ ми виявили тенденцію до їх зменшення під дією даних препаратів, що може свідчити про регрес гіпертрофії міокарда ЛШ. ММЛШ зменшилася на 12,8 %, ( $p < 0,01$ ) і ІММЛШ на 17,8 %, ( $p < 0,02$ ) відповідно. При цьому ми спостерігали поліпшення скоротливої і насосної здатності міокарда. Так ФВ збільшилася на 8,2 %, ( $p < 0,05$ ). Якщо брати до уваги недовгий термін спостереження і короткий курс лікування даними препаратами цих хворих, а також первинно високий ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ, показник ФВ збільшувався достатньо швидко, що підтверджує процеси позитивного ремоделювання міокарда під впливом терапії у осіб похилого віку [5].



Рівень оксиду азота сироватки крові збільшився після проведеного лікування на 25,06 %, ( $p < 0,02$ ), а рівень ET-1 в сироватці крові знизився на 16,95 %, ( $p < 0,05$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Комплексна терапія з включенням карведілолу і периндоприлу у хворих похилого віку з ІХС: післяінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з ГХ, позитивно впливала на стан внутрісерцевої та системної гемодинаміки.

2. Включення карведілолу і периндоприлу в комплексну терапію у хворих похилого віку з ІХС: післяінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з ГХ, позитивно впливала на динамічні зміни функціонального стану ендотелію: підвищувався рівень NOx на 25,06 % і знижувався рівень ET-1 в сироватці крові на 16,95 %.

3. Дванадцятитижнева терапія з включенням карведілолу і периндоприлу разом з позитивним впливом на зниження артеріального тиску та досягнення його цільового рівня у 87 % хворих похилого віку з ІХС: післяінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з ГХ, приводила до позитивного впливу на процеси ремоделювання ЛШ: зниження

ММЛШ на 12,8 % та ІММЛШ на 17,8 %.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Свіщенко С.П., Багрій А.Е., Сна Л.М., Коваленко В.М. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Здоров'я України. – 2005. – № 20 (129). – С. 20 – 21.
2. Ситникова М.І. Ендотеліальна протекція у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Лікар. – № 2. – 2004. – С. 39 – 41.
3. Коваленко В.Н., Несукай С.Г., Дмитріченко С.В. Варіабельність ритму серця, як показник функції вегетативної нервової системи у хворих з серцево-судинними захворюваннями // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 68 – 73.
4. Коркушко О.В., Лішневська Ю.В., Чижова В.П. та ін. Особливості розвитку гіпоксії у людей похилого віку // Фізіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 17 – 21.
5. Терещенко С.Н., Демідова Н.В., Борисов Н.Е., Моїсєєв В.С. Клініко-гемодинамічна ефективність карведілолу у хворих застійною серцевою недостатністю // Кардіологія. – 1998. – № 2. – С. 43 – 46.
6. Luscher T.F. The endothelium in hypertension: bystander, target of mediator? J Hypertens 1994; 47: 44: 3A: 418 – 419.
7. Sponer G. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-bloking agent with vasodilating and hypotensive properties. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 9: 317 – 327.

### Сведения об авторе:

Резник Ольга Ивановна, врач-терапевт, Запорожского областного госпиталя инвалидов ВОВ.

Фуштей И.М., д.мед.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.

Адрес для переписки: 69000 г. Запорожье, ул. Н.Днепровская 6–55, тел. (0612)247962; м. 80663068166