

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кисельов Сергій Михайлович

УДК: 616.127-005.8+616.12-008.331.1]-06:
616-018.74:616.12-005]-073.7“52”-085

**ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ, ЗМІНИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО
ТИСКУ, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ
БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST НА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті
МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Сиволап Віктор Денисович,
Запорізький державний медичний університет МОЗ
України, завідувач кафедри факультетської терапії з
курсом ендокринології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Крайдашенко Олег Вікторович,** Запорізький
державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної
фармакології, фармації та фармакотерапії;

доктор медичних наук, **Коваль Олена Акіндинівна,** Дніпропетровська державна
медична академія МОЗ України, професор кафедри госпітальної терапії №2.

Провідна установа: Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН
України, відділ реанімації та інтенсивної терапії, м. Київ.

Захист відбудеться “26” жовтня 2005 р. о 14⁰⁰ годині на
засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 17.600.02 у Запорізькому державному
медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного
медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “22” вересня 2005 року.

Вчений секретар
спеціалізованої Вченої Ради,
доктор медичних наук, професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострі коронарні синдроми (ГКС) – нестабільна стенокардія (НС) та гострий інфаркт міокарда (ІМ) – головні чинники захворюваності і смертності в розвинутих країнах світу [Малая Л.Т., 2000; Пархоменко О.М., 2001; Лутай М.І., 2002; Нетяженко В.З., 2003; Дзяк Г.В., 2005]. Інфаркт міокарда і нестабільна стенокардія є різними клінічними виявами тромбозу різного ступеня над надривом атеросклеротичної бляшки або ерозією ендотелію коронарних артерій і наступних мікротромбоемболій у дистальне коронарне русло [Нетяженко В.З., 2004]. Важливе значення у патогенезі цих станів відіграє вазоконстрикція, яка може бути проявом дисфункції ендотелію [Лутай М.І., 2005; Cai H., 2000]. Пошкодженню ендотелію сприяють фактори ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), пасивні та активні механізми [Пархоменко А.Н., 2001]. Особливе значення відіграє артеріальна гіпертензія (АГ) та добові коливання артеріального тиску (АТ) [Подзолков В.И., 2004]. В зв'язку з цим вивчення взаємозв'язку між показниками добового профілю артеріального тиску, маркерами ендотеліальної дисфункції та некрозу міокарда при ГКС без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією є актуальною науковою проблемою.

Ефективність застосування бета-адреноблокаторів при лікуванні хворих на ГКС доказана в численних багатоцентрових дослідженнях [Chen J., 2001; Ellis K., 2003; Freemantle N., 1999; Kernis S.J., 2003]. З появою бета-адреноблокаторів з вазодилатуючими властивостями (карведілол, небіволол) з'явилися нові можливості для лікування хворих на ГКС без елевації сегмента ST [Пархоменко А.Н., 2001; Vrehm B.R., 2000; Dargie H.J., 2001]. Спільність патогенетичних механізмів ішемічного ушкодження міокарда при всіх формах ГКС дає безумовні підстави припускати користь призначення бета-адреноблокаторів у хворих з нестабільною стенокардією та не-Q-інфарктом міокарда [Дзяк Г.В., Коваль О.А., 2005]. Рекомендації ЄКТ (2004) та ААС (2002) щодо лікування та профілактики гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST суттєво доповнилися завдяки поглибленому вивченню механізмів їх розвитку та появи нових засобів лікування. В Європейському консенсусі зазначено, що дослідження впливу бета-адреноблокаторів при нестабільній стенокардії та не-Q-інфаркті міокарда нечисленні, їм бракує потужності для встановлення впливу бета-адреноблокаторів на летальність та інші основні виходи ГКС. Недостатньо висвітлені питання щодо їх впливу на ендотеліальну дисфункцію, добовий профіль артеріального тиску та кардіогемодинаміку у хворих на ГКС без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією в залежності від рівня кардіального тропоніну I.

Подальша розробка і уточнення способів ранньої діагностики ГКС без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією дозволить обґрунтувати терапію з застосуванням сучасних лікарських методів. Поглиблене вивчення механізмів ендотеліальної дисфункції, змін добового профілю артеріального тиску у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією та розробка диференційованих терапевтичних методик сприятимуть підвищенню ефективності їх лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії з курсом ендокринології Запорізького державного медичного університету і є фрагментом теми: “Діагностика та лікування інфаркту міокарда у хворих з метаболічними порушеннями (надмірна вага, гіперглікемія, дисліппротеїнемія, артеріальна гіпертензія)” (№ держреєстрації 0104U004094). У рамках зазначеної теми автором здійснено обстеження хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда) з артеріальною гіпертензією та проведено їх диференційоване лікування в залежності від змін функціонального стану судинного ендотелію, добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки.

Мета і задачі дослідження. Мета дослідження – встановити особливості функціонального стану судинного ендотелію, добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда) з артеріальною гіпертензією та оптимізувати лікування шляхом корекції виявлених змін.

Для досягнення мети дослідження були сформульовані наступні задачі:

1. Вивчити особливості дисфункції ендотелію за показниками рівня ендотеліну-1, 6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$, проби з реактивною гіперемією у хворих на ГКС без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією.
2. Дослідити добовий профіль артеріального тиску у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією.
3. Дослідити взаємозв'язок між показниками функціонального стану ендотелію, добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією.
4. Вивчити вплив терапії карведілолом, небівололом, метопрололом на клінічний перебіг, ендотеліальну дисфункцію, добовий профіль артеріального тиску, кардіогемодинаміку у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією.
5. Оцінити відмінності впливу бета-адреноблокаторів з вазодилатуючими властивостями на функціональний стан ендотелію, добовий профіль артеріального тиску, кардіогемодинаміку у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження – хворі на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження – показники, які характеризують стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, добовий профіль артеріального тиску, функціональний стан судинного ендотелію, вміст вазоактивних ендотеліальних речовин (ендотеліну-1, 6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$) в сироватці крові у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією та їх динаміка під впливом лікування карведілолом, небівололом, метопрололом на тлі базисної терапії.

Методи дослідження – клінічні – для оцінки суб'єктивних і об'єктивних проявів та ефективності лікування нестабільної стенокардії та не-Q-інфаркту міокарда з артеріальною гіпертензією

проводили збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; лабораторні – для верифікації діагнозу не-Q-інфаркту міокарда методом імуноферментного аналізу визначали рівень кардіального тропоніну I; для з'ясування функціонального стану судинного ендотелію імуноферментним методом визначали рівень ендотеліну-1 та 6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$ в сироватці крові; інструментальні – для встановлення особливостей кардіогемодинаміки, добового профілю артеріального тиску та судинно-рухової функції ендотелію при нестабільній стенокардії та не-Q-інфаркті міокарда з артеріальною гіпертензією використовували електрокардіографію, еходоплеркардіографію, комбіноване добове моніторування артеріального тиску та електрокардіограми, ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії з проведенням проби з реактивною гіперемією; статистичні – для аналізу результатів дослідження використовували одно- і двовибірковий t-критерій Ст'юдента, однофакторний дисперсійний аналіз, кореляційний аналіз, критерій хі-квадрат.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше встановлено, що при нестабільній стенокардії та не-Q-інфаркті міокарда у осіб з артеріальною гіпертензією, на відміну від хворих без артеріальної гіпертензії, визначаються концентрична гіпертрофія з діастолічною дисфункцією ЛШ за типом порушеної релаксації; переважання типів добового профілю АТ нон-діпер і найт-пікер, середніх значень і показників “навантаження” систолічним і діастолічним АТ за добу, денний і нічний періоди, тривалості та площі ішемії міокарда. Вперше у хворих на не-Q-інфаркт міокарда у порівнянні з хворими на нестабільну стенокардію, асоційованих з артеріальною гіпертензією, за даними ультразвукового дуплексного сканування плечової артерії та визначення вмісту ендотеліальних вазоактивних речовин у сироватці крові доведено наявність більшої вираженості дисфункції судинного ендотелію; при аналізі даних комбінованого добового моніторування артеріального тиску та ЕКГ встановлено перевагу показників варіабельності та “навантаження” систолічним і діастолічним артеріальним тиском; за результатами еходоплеркардіографії виявлено більш виражену дилатацію, нижчі показники систолічної та скорочувальної функції лівого шлуночка. Визначено наявність взаємозв'язку між показниками добового профілю артеріального тиску, функціонального стану судинного ендотелію та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Вперше встановлено, що карведілол і небіволол перевищують метопролол за здатністю покращувати показники діастолічної функції ЛШ, добового профілю артеріального тиску, функціонального стану судинного ендотелію (покращення судинно-рухової функції, зниження вмісту ендотеліну-1 та підвищення 6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$ в сироватці крові), тоді як метопрололу притаманна виразніша негативна хронотропна дія. Виявлена особливість карведілолу покращувати насосну та скорочувальну функцію ЛШ у хворих на не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є комплексним дослідженням, у якому визначено можливість використання показників добового профілю артеріального тиску у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда для підвищення ефективності антигіпертензивної терапії. Доведено, що проведення проби з реактивною гіперемією та визначення рівня вазо-

ктивних ендотеліальних речовин (ендотеліну-1 і 6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$) в сироватці крові в гострому періоді не-Q-інфаркту міокарда з артеріальною гіпертензією може бути використано для оцінки ступеня дисфункції судинного ендотелію та визначення засобів її фармакологічної корекції. Розроблено підхід до диференційованого застосування бета-адреноблокаторів (карведілолу, небівололу, метопрололу) при порушеннях добового профілю артеріального тиску, функціонального стану судинного ендотелію, внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією.

За результатами роботи отримано патент України 69270 А, МПК 7 А61К31/00 “Спосіб лікування гострого коронарного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією”. Одержані результати впроваджено в практичну діяльність інфарктного відділення Запорізької міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги, відділення інтенсивної терапії Запорізького обласного кардіологічного диспансеру, кардіологічних відділень Запорізької обласної клінічної лікарні, Запорізької міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги, Міжрайонного лікувально-діагностичного центру терапевтичного профілю Мелітопольської міської лікарні №2, а також в навчальний процес кафедри факультетської терапії з курсом ендокринології Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом особисто проведений патентний пошук та проаналізована наукова література, що дозволило визначити напрямок дослідження, окреслити мету, задачі та методичні підходи до їх виконання. Здобувач самостійно проводив підбір та обстеження хворих, виконував інструментальні дослідження, проводив забір крові для виконання лабораторних досліджень. Аналіз, узагальнення, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку матеріалів до публікації й оформлення дисертаційної роботи автор проводив самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на III республіканській науково-практичній конференції “Досягнення, проблеми і перспективи розвитку кардіології та пульмонології на рубежі століть” (м. Вінниця, 2000), міжнародній науково-практичній конференції “Ліки-людині” (м. Харків, 2000), об’єднаному пленумі правління Українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів “Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії” (м. Київ, 2001), об’єднаному пленумі правління Українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю (м. Київ, 2002), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми клініки внутрішніх хвороб” (м. Харків, 2002), пленумі правління Українського наукового товариства кардіологів “Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень” (м. Київ, 2003), Українській науково-практичній конференції “Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні” (м. Київ, 2004), I-й Українській конференції з міжнародною участю “Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування” (м. Київ, 2004), VII національному конгресі кардіологів

України (м. Дніпропетровськ, 2004), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Діагностика і лікування ураження серця та нирок при артеріальній гіпертензії” (м. Харків, 2004), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Від фундаментальних досліджень - до прогресу в медицині”, присвяченій 200-річчю заснування Харківського державного медичного університету (м. Харків, 2005), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених “Актуальні питання медицини і фармації – 2005” (м. Запоріжжя, 2005). Апробацію дисертаційної роботи проведено на сумісному засіданні кафедр факультетської терапії та пропедевтики внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету та лікарів Запорізької міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги 31 травня 2005.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових наукових виданнях ВАК України (з них одна стаття без співавторів), отримано 1 деклараційний патент України на винахід.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 234 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів, присвячених результатам роботи та їхньому обговоренню, висновків та практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 63 таблицями і 19 рисунками. Список використаної літератури містить 293 джерела, що складають 33 сторінки, з них 90 написано кирилицею та 203 – латиною.

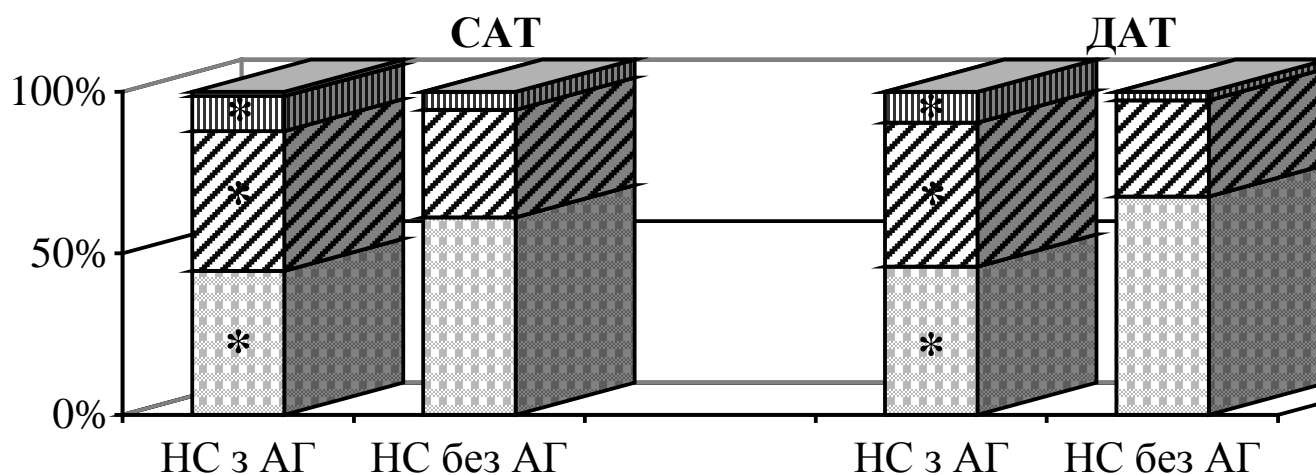
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Відповідно до задач дослідження під спостереженням знаходились 150 хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на ЕКГ з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією у віці від 45 до 76 років (середній вік склав $60,4 \pm 4,2$ років): 102 чоловіки і 48 жінок. На момент включення в дослідження усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному і кардіологічному відділеннях Запорізької міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги. Пацієнти були розділені на 2 групи. До групи хворих на нестабільну стенокардію з АГ увійшли 74 хворих, з них 52 чоловіки та 22 жінки, середній вік $59,6 \pm 4,1$ років; контролем служили 37 хворих на нестабільну стенокардію без АГ, з них 25 чоловіків та 12 жінок, середній вік $58,4 \pm 5,2$ років; до групи хворих на не-Q-інфаркт міокарда з АГ включено 76 пацієнтів, з них 50 чоловіків та 26 жінок, середній вік $61,8 \pm 3,7$ років; як контрольну групу обстежено 32 хворих на не-Q-інфаркт міокарда без АГ, з них 22 чоловіки та 10 жінок, середній вік $60,9 \pm 3,1$ років. В залежності від призначеного бета-адреноблокатора в кожній групі виділяли три підгрупи: хворі, які отримували метопролол (“Корвітол”, фірма Берлін Хемі АГ, Немеччина) в дозі 50 мг двічі на добу; пацієнти, які приймали небіволол (“Небілет”, фірма Берлін Хемі АГ, Немеччина) в дозі 5 мг один раз на добу; хворі, яким був призначений карведілол (“Коріол”, фірма KRKA, Словенія) в дозі 25 мг двічі на добу. Титрація дози препаратів проводилась згідно із загальноприйнятими вимогами. Незалежно від призначеного бета-адреноблокатора всі

хворі з моменту госпіталізації отримували базисну терапію ГКС без елевації сегмента ST з АГ: аспірин, перорально 325 мг однократно, потім 250 мг один раз на добу (зранку, під час прийому їжі), за відсутності протипоказань, застосовували протягом усього стаціонарного курсу терапії і рекомендували до застосування після виписки; нефракціонований гепарин, який вводили внутрішньовенно-струминно в дозі 5000 ОД (болус) з наступною інфузією 1000 ОД за годину, протягом 24 годин, потім підшкірно по 7500 ОД чотири рази на добу протягом 5 діб під контролем АЧТЧ, який підтримували на рівні, що перевищував початковий у 1,5 – 2 рази; або низькомолекулярний гепарин (еноксапарин) підшкірно по 1 мг/кг маси тіла пацієнта (в середньому 0,8 мл) двічі на добу протягом 5 – 7 днів; симвастатин, перорально в дозі 10 мг на добу однократно (ввечері), застосовували протягом усього стаціонарного курсу терапії і рекомендували до застосування після виписки; еналаприл малеат, перорально по 5 – 10 мг двічі на добу, застосовували протягом усього стаціонарного курсу терапії і рекомендували до застосування після виписки; ізосорбіда дінитрат, у першу добу внутрішньовенно-краплинно в добовій дозі 20 мг, потім перорально 20 – 40 мг тричі на добу. Групи були подібні за віком, статевим складом, клініко-анамнестичними характеристиками та базисною терапією.

Клінічна оцінка хворих проводилася на основі вивчення скарг, анамнезу та фізикального обстеження. Інструментальна діагностика здійснювалася у стаціонарі на базі інфарктного відділення. Первинний огляд, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів проводили у перші 48 години, повторне обстеження - через 28 днів від початку захворювання. Із інструментальних методів дослідження використовували ЕКГ, еходоплерардіографію на апараті “Sonos-100” фірми “Hewlett-Packard”, США, датчик 3,5 МГц, комбіноване добове моніторування ЕКГ та АТ за допомогою системи Cardiotens (Meditech, Угорщина), що забезпечена аускультативним та осцилометричним методами реєстрації АТ, ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії за допомогою ультразвукового сканера “Sonoline G50” фірми “Siemens”, Німеччина, лінійний електронний мультічастотний датчик 5 – 10 МГц. Із лабораторних даних при надходженні хворого до стаціонару визначали рівень кардіального тропоніну I у сироватці крові на автоматичному імунохемилюмінесцентному аналізаторі IMMULITE прямим імунохемилюмінесцентним методом за допомогою наборів реактивів IMMULITE Troponin I, фірми DPC (USA), при надходженні та на 28-й день після початку захворювання твердофазним імуноферментним методом визначали вміст в сироватці крові ендотеліну-1 за допомогою наборів реактивів Peninsula Laboratories, Inc. (USA) та б-кето-простагландину $F_{1\alpha}$, використовуючи набори реактивів Prostaglandin $F_{1\alpha}$ ELISA KIT, фірми RDS (UK). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0 for Windows’ 95. Кількісні признаки, які мали нормальне розподілення, представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середня величина, m – середньоквадратична помилка середньої величини. Використовували одно- і двовибірковий t-критерій Ст’юдента, однофакторний дисперсійний аналіз, кореляційний аналіз, критерій хі-квадрат. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні хворих на нестабільну стенокардію з АГ у порівнянні з пацієнтами без АГ відмічається наявність концентричної гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушеної релаксації. Встановлено суттєву перевагу середніх значень, показників “навантаження тиском” (індексів часу та площі) САТ та ДАТ за добу, денний та нічний періоди. Виявлено недостатнє нічне зниження САТ та ДАТ, завдяки чому має місце перевага кількості пацієнтів з добовими профілями САТ і ДАТ типу нон-діпер і найт-пікер та менша кількість хворих з добовим профілем САТ і ДАТ типу діпер (рис. 1).



Примітка. * - достовірність розбіжностей показників у порівнянні з групою хворих на нестабільну стенокардію без АГ ($p < 0,05$)

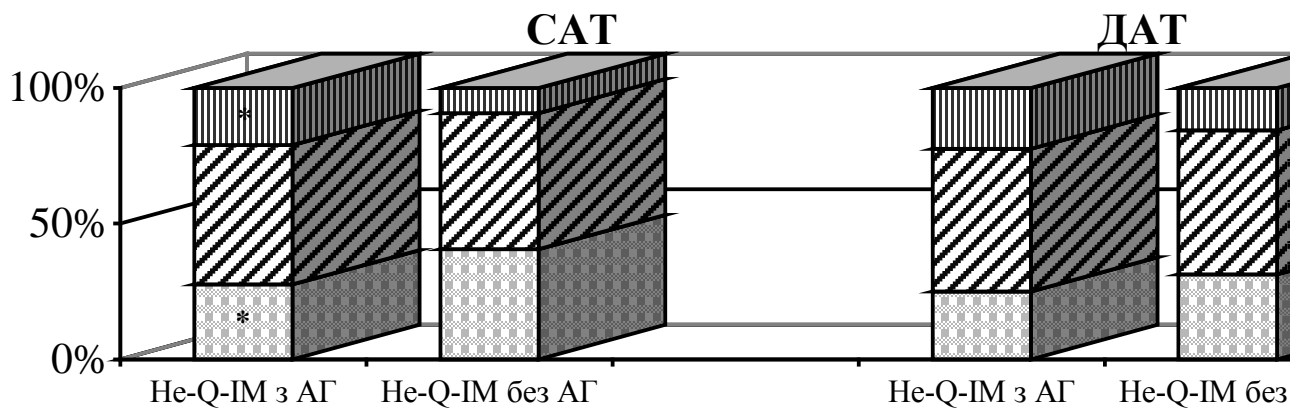
Рис. 1. Структура добового ритму артеріального тиску у хворих на нестабільну стенокардію.

Відмічено перевагу загальної тривалості та кількості епізодів ішемії. Результати кореляційного аналізу свідчать, що у хворих на нестабільну стенокардію з АГ відносна товщина стінок і індекс маси міокарда ЛШ залежать від ступеня нічного зниження (ДІ) САТ і ДАТ; чутливість плечової артерії до напруги зрушення на ендотелії залежить від індексу маси міокарда, кінцево-діастолічного тиску ЛШ, показників “навантаження” систолічним і діастолічним АТ; ішемія міокарда залежить від товщини міжшлуночкової перетинки, задньої стінки, відносної товщини стінок, індексу маси міокарда ЛШ.

У хворих на не-Q-інфаркт міокарда при наявності АГ на відміну від хворих без АГ відмічається концентрична гіпертрофія міокарда та діастолічна дисфункція ЛШ за типом порушеної релаксації. Виявлено вірогідну перевагу середніх значень, показників варіабельності, показників “навантаження тиском” (індексів часу та площі) САТ та ДАТ за добу, денний та нічний періоди. Встановлено недостатнє нічне зниження САТ, що обумовило перевагу кількості пацієнтів з добо-

вим профілем САТ типу найт-пікер і меншу кількість хворих з добовим профілем САТ типу діпер (рис. 2).

За результатами кореляційного аналізу у хворих на не-Q-інфаркт міокарда з АГ виявлено залежність індексу сферичності ЛШ від показників варіабельності і “навантаження” систолічним АТ; індексу маси міокарда від показників варіабельності систолічного і діастолічного АТ; показників діастолічної функції ЛШ від показників варіабельності і “навантаження” діастолічним АТ; ішемії міокарда від товщини міжшлуночкової перетинки, відносної товщини стінок, індексу маси міокарда лівого шлуночка та ступеня нічного зниження АТ; чутливості плечової артерії до напруги зрушення на ендотелії від індексу сферичності, індексу маси міокарда, відносної товщини стінок, кінцево-діастолічного тиску, показників варіабельності і “навантаження” систолічним і діастолічним АТ.



Примітка. * - достовірність розбіжностей показників у порівнянні з групою хворих на не-Q-інфаркт міокарда без АГ ($p < 0,05$)

Рис. 2. Структура добового ритму артеріального тиску у хворих на не-Q-інфаркт міокарда.

У хворих на не-Q-інфаркт міокарда на відміну від пацієнтів з нестабільною стенокардією, асоційованих з АГ, спостерігали більш виразну дилатацію ЛШ (КДО – на 7,62%, $p < 0,05$, КСО – на 40,33%, $p < 0,05$, ІС – на 12,09%, $p < 0,05$), нижчі показники насосної (ФВ – на 22,72%, $p < 0,001$) та скорочувальної (V_{cf} – на 26,91%, $p < 0,001$, підвищення ІЛСЗ – на 76,21%, $p < 0,01$) функції ЛШ; вищу варіабельність САТ вночі (на 24,58%, $p < 0,05$) та ДАТ протягом доби (на 20,92%, $p < 0,05$) і нічного періоду (на 26,84%, $p < 0,05$), більші показники “навантаження тиском”: ІЧ САТ протягом дня (на 19,79%, $p < 0,01$) і ДАТ за добу (на 20,03%, $p < 0,05$), денний (на 24,44%, $p < 0,01$) і нічний (на 26,23%, $p < 0,01$) періоди та ІП ДАТ за добу (на 52,22%, $p < 0,05$) і нічний період (на 88,69%, $p < 0,001$); менший коефіцієнт чутливості артерії до напруги зрушення (на 37,04%, $p < 0,01$). У хворих на не-Q-інфаркт міокарда у порівнянні з хворими на нестабільну стенокардію, асоційованих з АГ, спостерігали вірогідно більш високий рівень кардіального тропоніну I (на 98,27%, $p < 0,001$), ендотеліну-1 (на 65,97%, $p < 0,05$) та менші значення 6-кетопростагландину $F_{1\alpha}$ (на 25,79%, $p < 0,05$) у сироватці крові (табл. 1).

В групі хворих на нестабільну стенокардію з АГ під впливом метопрололу в дозі 50 мг двічі на добу спостерігали суттєве зниження середніх значень ЧСС за добу, денний та нічний періоди. Показники “навантаження” систолічним АТ зазнали суттєвих позитивних змін. Відмічено зниження загальної тривалості та кількості епізодів ішемії міокарда.

Таблиця 1

Вміст маркерів некрозу міокарда та ендотеліальної дисфункції в сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією

Показники	Нестабільна стенокардія з АГ (n=74)	Не-Q-інфаркт міокарда з АГ (n=76)	p
1	2	3	4
Тропонін I, нг/мл	0,22±0,01	12,36±1,59	<0,001
Ендотелін-1, нг/мл	0,52±0,07	0,86±0,15	<0,05
б-кетоПГF _{1α} , пг/мл	71,66±7,09	53,18±4,69	<0,05

В групі хворих на нестабільну стенокардію з АГ під впливом небівололу в дозі 5 мг один раз на добу відмічено достовірне зменшення кінцево-діастолічного об'єму порожнини ЛШ, покращення показників діастолічної функції ЛШ: збільшення інтегралу потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ та внеску періоду раннього діастолічного наповнення ЛШ при зменшенні інтегралу потоку систоли передсердь та частки передсердного наповнення ЛШ, що призвело до зростання співвідношення швидкостей потоків раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь та їх інтегралів і супроводжувалось зниженням кінцево-діастолічного тиску і скороченням періоду ізovolюмічного розслаблення ЛШ. У порівнянні з метопрололом виявлено значно суттєвіший позитивний вплив небівололу на показники діастолічної функції ЛШ: перевага інтегралу швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 38,92%, p<0,001), співвідношення швидкостей потоків раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 32,98%, p<0,001) та їх інтегралів (на 47,67%, p<0,001), внеску періоду раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 30,72%, p<0,01) при наявності достовірно менших значень швидкості потоку систоли передсердь (на 12,22%, p<0,05), його інтегралу (на 22,45%, p<0,001), частки передсердного наповнення ЛШ (на 27,67%, p<0,05) та кінцево-діастолічного тиску (на 41,79%, p<0,001). Крім того, виявлено суттєве зниження середніх значень САТ за добу, денний і нічний періоди і ДАТ за добу, денний і нічний періоди, варіабельності САТ за денний період та показників “навантаження” САТ за добу, денний та нічний періоди і ДАТ (індекс площі) за добу та день, добовий індекс значно підвищився здебільшого як у відношенні САТ, так і ДАТ, що проявилось зростанням кількості пацієнтів з нормальним добовим профілем САТ і ДАТ типу діпер та зменшенням кількості пацієнтів з патологічними типами добового профілю типу нон-діпер і найт-пікер. Відмічено суттєве зниження загальної тривалості, загальної площі та кількості епізодів ішемії міокарда. У порівнянні з хворими, які приймали метопролол, виявлено більш суттєвий вплив спрямований на зменшення середньонічного ДАТ (на 9,90%,

$p < 0,05$), індексу часу САТ за добу (на 20,32%, $p < 0,05$) та денний період (на 18,46%, $p < 0,05$), підвищення добового індексу ДАТ (на 94,03%, $p < 0,05$) до нормальних значень. За результатами проби з реактивною гіперемією коефіцієнт чутливості артерії до напруги зрушення під впливом лікування збільшився, що дає змогу говорити про покращення судинно-рухової функції ендотелію під впливом лікування небівололом. У порівнянні з хворими, що отримували метопролол, виявлено значно суттєвіший позитивний вплив на судинно-рухову функцію ендотелію, що проявилось у зменшенні ступеня зростання швидкості кровотоку (на 31,32%, $p < 0,05$) та напруги зрушення на ендотелії (на 33,21%, $p < 0,05$) під час проведення проби з реактивною гіперемією та збільшенні коефіцієнта чутливості плечової артерії до напруги зрушення (на 32,00%, $p < 0,05$).

В групі хворих на нестабільну стенокардію з АГ під впливом карведілолу в дозі 25 мг двічі на добу відмічено покращення показників скорочувальної функції: зростання швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда, і діастолічної функції ЛШ: збільшення швидкості та інтегралу потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ при зменшенні показника швидкості та інтегралу потоку систоли передсердь, зростання показників співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь та їх інтегралів, внеску періоду раннього діастолічного наповнення ЛШ, зниження КДТ і частки передсердного наповнення ЛШ. Карведілол у порівнянні з метопрололом має суттєвіший позитивний вплив на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки (хвилинний об'єм кровотоку переважає на 30,26%, $p < 0,05$), насосної (фракція викиду ЛШ більша на 8,47%, $p < 0,05$) та діастолічної функції ЛШ: виявлено перевагу інтегралу швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 71,61%, $p < 0,001$), співвідношення швидкостей потоків раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 41,40%, $p < 0,001$) та їх інтегралів (на 56,75%, $p < 0,001$), внеску періоду раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 62,78%, $p < 0,001$), при наявності менших значень швидкості потоку систоли передсердь (на 21,32%, $p < 0,05$), його інтегралу (на 23,38%, $p < 0,01$), частки передсердного наповнення ЛШ (на 40,11%, $p < 0,05$) та кінцево-діастолічного тиску (на 52,60%, $p < 0,001$). У порівнянні з небівололом в групі карведілолу виявлено більш вагомий позитивний вплив на показники діастолічної функції ЛШ: перевагу інтегралу швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 23,53%, $p < 0,01$) та внеску періоду раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 24,53%, $p < 0,001$) при наявності менших значень кінцево-діастолічного тиску (на 18,57%, $p < 0,001$). Крім того, під впливом карведілолу виявлено суттєве зниження середніх значень САТ за добу, денний і нічний періоди і ДАТ за добу, денний і нічний періоди, показників варіабельності САТ за добу, денний і нічний періоди та ДАТ за добу, денний і нічний періоди, показників “навантаження тиском” (індекси часу та площі) стосовно САТ та ДАТ за добу, денний і нічний періоди. Добовий індекс значно підвищився по відношенні САТ, завдяки чому зросла кількість пацієнтів з нормальним добовим профілем САТ і ДАТ типу діпер та зменшилась кількість пацієнтів з патологічними типами добового профілю типу нон-діпер і найт-пікер. Відмічено суттєве зниження загальної тривалості, загальної площі та кількості епізодів ішемії міокарда. У порівнянні з хворими, що отримували метопролол, виявлено значно суттєвіший антигі-

пертензивний вплив, спрямований на зменшення середніх значень САТ за добу (на 9,48%, $p < 0,05$), денний (на 11,67%, $p < 0,05$) та нічний (на 16,55%, $p < 0,01$) періоди та ДАТ за добу (на 17,01%, $p < 0,01$), денний (на 20,06%, $p < 0,001$) та нічний (на 22,54%, $p < 0,001$) періоди, варіабельності ДАТ за нічний період (на 20,92%, $p < 0,05$), індексів часу та площі САТ за добу (на 30,51%, $p < 0,001$ та 21,94%, $p < 0,05$), денний (на 29,17%, $p < 0,001$ та 28,80%, $p < 0,01$) та нічний (на 25,80%, $p < 0,01$ та 11,45%, $p > 0,05$) періоди і ДАТ за добу (на 20,79%, $p < 0,05$ та 55,34%, $p < 0,05$), денний (на 18,88%, $p < 0,05$ та 50,77%, $p > 0,05$) та нічний (на 21,79%, $p < 0,001$ та 60,93%, $p < 0,01$) періоди, при наявності достовірно більших значень ЧСС за добу (на 11,98%, $p < 0,05$) та нічний період (на 12,41%, $p < 0,05$) та добового індексу ДАТ (на 130,78%, $p < 0,001$). Тоді як у порівнянні з хворими, що отримували небіволол, відмічено більш суттєвий антигіпертензивний вплив, спрямований на зменшення середніх значень ДАТ за денний (на 12,46%, $p < 0,05$) та нічний (на 14,02%, $p < 0,01$) періоди, варіабельності САТ за нічний період (на 20,80%, $p < 0,05$).

За результатами проби з реактивною гіперемією можна говорити про покращення судинно-рухової функції ендотелію (збільшення коефіцієнту чутливості артерії до напруги зрушення на 39,34%, $p < 0,001$) під впливом лікування карведілолом. У порівнянні з хворими, що отримували метопролол, виявлено значно суттєвіший позитивний вплив на судинно-рухову функцію ендотелію, зокрема на зменшення ступеня зростання швидкості кровотоку (на 30,75%, $p < 0,05$) та напруги зрушення на ендотелії (на 33,78%, $p < 0,05$) під час проведення проби з реактивною гіперемією, та збільшення коефіцієнту чутливості плечової артерії до напруги зрушення (на 42,29%, $p < 0,001$).

В групі хворих на не-Q-інфаркт міокарда з АГ, які отримували метопролол в дозі 50 мг двічі на добу, спостерігали суттєве зниження середніх значень ЧСС за добу, денний та нічний періоди, середніх значень САТ за добу, денний і нічний періоди. Показники “навантаження тиском” зазнали суттєвих позитивних змін у відношенні САТ: зниження індексів часу та площі за добу, денний та нічний періоди, загальної тривалості, загальної площі та кількості епізодів ішемії міокарда.

В групі хворих на не-Q-інфаркт міокарда з АГ, які приймали небіволол в дозі 5 мг один раз на добу на тлі базисної терапії, має місце достовірне зменшення КДО, КСО, індексу сферичності. Це супроводжувалось покращенням показників діастолічної функції ЛШ: збільшились швидкість потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ, його інтеграл при зменшенні швидкості потоку систоли передсердь та частки передсердного наповнення ЛШ, що зумовило зростання співвідношення швидкостей потоків раннього діастолічного наповнення і систоли передсердь та їх інтегралів, і супроводжувалось зниженням кінцево-діастолічного тиску та скорочення періоду ізоволюмічного розслаблення ЛШ. Крім того, небіволол, у порівнянні з метопрололом, має значно суттєвіший вплив на показники діастолічної функції ЛШ, про що свідчить перевага швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 26,92%, $p < 0,05$), його інтегралу (на 28,34%, $p < 0,05$) при наявності достовірно менших значень кінцево-діастолічного тиску (на 26,83%, $p < 0,001$) та часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ (на 20,20%, $p < 0,05$).

Під впливом небівололу спостерігали достовірне зниження середніх значень ЧСС за добу, денний та нічний періоди, середніх значень САТ за добу, денний та нічний періоди і ДАТ за добу, показників варіабельності САТ за добу, денний та нічний періоди та ДАТ за добу, денний та нічний періоди, показників “навантаження тиском” (індекси часу та площі) САТ за добу, денний та нічний періоди і ДАТ за добу, денний та нічний періоди. Відмічено зростання кількості пацієнтів з нормальним добовим профілем САТ і ДАТ типу діпер та зменшення кількості хворих з патологічними добовими профілями типу нон-діпер та найт-пікер. Виявлено суттєве зниження загальної тривалості, загальної площі та кількості епізодів ішемії міокарда. Крім того, у порівнянні з хворими, що отримували метопролол, виявлено значно суттєвіше зменшення показників середньодобового ДАТ (на 9,29%, $p < 0,05$), варіабельності ДАТ за добу (на 21,45%, $p < 0,05$), денний (на 21,78%, $p < 0,05$) та нічний (на 24,13%, $p < 0,05$) періоди, індексів часу та площі САТ за добу (на 26,50%, $p < 0,01$ та 24,47%, $p < 0,05$), денний (на 24,47%, $p < 0,001$ та 12,10%, $p > 0,05$) та нічний (на 27,61%, $p < 0,001$ та 22,48%, $p < 0,05$) періоди і ДАТ за добу (на 36,64%, $p < 0,001$ та 52,15%, $p < 0,01$), денний (на 37,37%, $p < 0,001$ та 44,61%, $p < 0,01$) та нічний (на 40,29%, $p < 0,001$ та 57,77%, $p < 0,001$) періоди.

Результати проби з реактивною гіперемією вказують на наявність покращення судинно-рухової функції ендотелію після лікування небівололом, про що свідчить більший ступінь зростання діаметра артерії і менший ступінь зростання напруги зрушення на ендотелії під час проведення проби з реактивною гіперемією та збільшення коефіцієнту чутливості плечової артерії до напруги зрушення, тобто її здатності до вазодилатації. Крім того, у порівнянні з хворими, що отримували метопролол, виявлено значно суттєвіший позитивний вплив на судинно-рухову функцію ендотелію, що проявилось у перевазі зростання діаметра плечової артерії під час проведення проби з реактивною гіперемією (на 74,07%, $p < 0,01$) та коефіцієнта чутливості плечової артерії до напруги зрушення (на 79,39%, $p < 0,001$).

В групі хворих на не-Q-інфаркт міокарда з АГ, що отримували карведілол в дозі 25 мг двічі на добу на тлі базисної терапії, спостерігали покращення показників насосної та скоротливої функцій ЛШ: зросли ФВ ЛШ та Vcf. Має місце суттєве покращення діастолічної функції ЛШ: збільшення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ, його інтегралу при зменшенні швидкості потоку систоли передсердь, що призвело до зростання співвідношення швидкостей потоків раннього діастолічного наповнення і систоли передсердь та їх інтегралів і супроводжувалось зниженням кінцево-діастолічного тиску, скороченням періоду ізовольомічного розслаблення ЛШ та часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ. Крім того, карведілол, у порівнянні з метопрололом, має значно суттєвіший позитивний вплив на показники насосної (ФВ ЛШ переважає на 12,57%, $p < 0,05$), скоротливої (Vcf переважає на 25,00%, $p < 0,05$) і діастолічної функції ЛШ: зафіксовано перевагу швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 26,92%, $p < 0,05$) та його інтегралу (на 30,77%, $p < 0,01$), співвідношення швидкостей потоків раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 33,30%, $p < 0,001$) та їх інтегралів (на 35,53%,

$p < 0,01$), що супроводжується меншими значеннями часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 12,45%, $p < 0,05$) та кінцево-діастолічного тиску (на 35,60%, $p < 0,001$).

Відмічали суттєве зниження середніх значень САТ за добу, денний та нічний періоди та ДАТ за добу, денний та нічний періоди, варіабельності САТ і ДАТ протягом дня. Показники “навантаження тиском” суттєво знизились стосовно як САТ за добу, денний та нічний періоди, так і ДАТ за добу, денний та нічний періоди. Добовий індекс зазнав значного підвищення у відношенні як САТ, так і ДАТ, завдяки чому зросла кількість пацієнтів з нормальним добовим профілем САТ і ДАТ типу діпер та зменшилась кількість пацієнтів з патологічними типами добового профілю АТ типу нон-діпер і найт-пікер. Відмічено суттєве зниження загальної тривалості, загальної площі та кількості епізодів ішемії. Крім того, у порівнянні з хворими, що отримували метопролол виявлено значно суттєвіший антигіпертензивний вплив (зменшення середніх значень САТ за добу (на 7,29%, $p < 0,05$), денний (на 9,17%, $p < 0,05$) та нічний (на 8,44%, $p < 0,05$) періоди та ДАТ за добу (на 16,99%, $p < 0,001$), денний (на 14,57%, $p < 0,01$) та нічний (на 20,21%, $p < 0,001$) періоди, індексів часу та площі САТ за добу (на 30,96%, $p < 0,001$ та 22,84%, $p < 0,05$), денний (на 29,44%, $p < 0,001$ та 15,07%, $p > 0,05$) та нічний (на 30,81%, $p < 0,001$ та 22,84%, $p < 0,05$) періоди і ДАТ за добу (на 38,45%, $p < 0,001$ та 45,64%, $p < 0,001$), денний (на 40,20%, $p < 0,001$ та 39,04%, $p < 0,05$) та нічний (на 45,15%, $p < 0,001$ та 54,96%, $p < 0,001$) періоди, при наявності достовірно більших значень ЧСС за добу (на 16,04%, $p < 0,05$), денний (на 16,54%, $p < 0,05$) і нічний періоди (на 18,66%, $p < 0,01$) та добових індексів САТ (на 37,41%, $p < 0,05$) і ДАТ (на 119,57%, $p < 0,01$). Тоді як у порівнянні з хворими, що отримували небіволлол, відмічено зменшення лише середніх значень ДАТ за добу (на 8,48%, $p < 0,05$), денний (на 10,93%, $p < 0,05$) та нічний (на 12,09%, $p < 0,05$) періоди.

Результати проби з реактивною гіперемією свідчать про значне покращення судинно-рухової функції ендотелію під впливом карведілолу, що підтверджується наявністю більшого ступеня зростання діаметра артерії, меншого ступеня зростання швидкості кровотоку та напруги зрушення на ендотелії; значним збільшенням під впливом лікування коефіцієнту чутливості плечової артерії до напруги зрушення. У порівнянні з хворими, що отримували метопролол виявлено значно суттєвіший позитивний вплив на судинно-рухову функцію ендотелію, зокрема перевагу зростання діаметра плечової артерії під час проведення проби з реактивною гіперемією (на 107,41%, $p < 0,001$) та коефіцієнта чутливості плечової артерії до напруги зрушення (на 158,93%, $p < 0,001$), при наявності достовірно менших значень показника зростання напруги зрушення на ендотелії (на 23,13%, $p < 0,05$). При порівнянні з хворими, що отримували небіволлол також відмічено перевагу зростання діаметра плечової артерії під час проведення проби з реактивною гіперемією (на 19,15%, $p < 0,05$) та коефіцієнта чутливості плечової артерії до напруги зрушення (на 44,34%, $p < 0,01$), тобто вагоміший вплив на судинно-рухову функцію ендотелію.

За результатами визначення вмісту ендотеліальних вазоактивних речовин в сироватці крові (зниження вмісту ендотеліну-1 на 54,95%, $p < 0,01$ та підвищення 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ на 70,03%, $p < 0,01$) терапія небіволлолом сприяла значному покращенню функціонального стану су-

динного ендотелію, що співпадає з результатами отриманими під час проведення проби з реактивною гіперемією. Крім того, у порівнянні з хворими, що отримували метопролол (рис. 3), виявлено значно суттєвіший позитивний вплив на вміст ендотеліальних вазоактивних речовин в сироватці крові, про що говорить достовірно нижчий рівень ендотеліну-1 (на 85,81%, $p < 0,05$) та достовірно вищий рівень 6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$ (на 33,89%, $p < 0,05$) після лікування небівололом.

Лікування хворих, з використанням карведілолу, сприяло значному покращенню функціонального стану судинного ендотелію за результатами визначення вмісту ендотеліальних вазоактивних речовин в сироватці крові (зниження вмісту ендотеліну-1 на 63,08%, $p < 0,05$ та підвищення

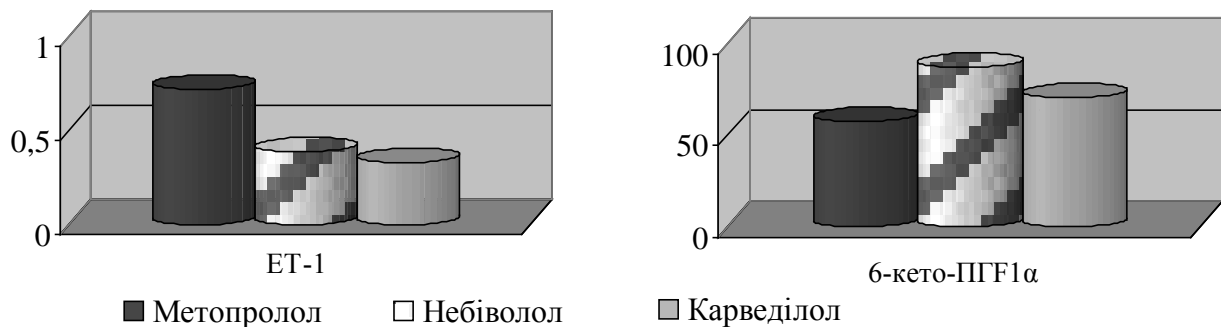


Рис. 3. Вміст вазоактивних ендотеліальних речовин в сироватці крові хворих на не-Q-інфаркт міокарда з АГ після лікування.

6-кетопростагландіну $F_{1\alpha}$ на 33,76%, $p < 0,05$), що співпадає з результатами отриманими під час проведення проби з реактивною гіперемією. При порівнянні з хворими, які отримували метопролол, рівень ендотеліну-1 був достовірно нижче (на 118,24%, $p < 0,05$) після лікування карведілолом, що свідчить про значно суттєвіший позитивний вплив карведілолу на вміст ендотеліну-1 в сироватці крові (рис. 3).

ВИСНОВКИ

1. В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання кардіології щодо оптимізації лікування гострого коронарного синдрому (нестабільної стенокардії та не-Q-інфаркта міокарда) у осіб з артеріальною гіпертензією з урахуванням особливостей добового профілю артеріального тиску, порушень кардіогемодинаміки та функціонального стану судинного ендотелію шляхом диференційованого застосування бета-адреноблокаторів з вазодилатуючими властивостями.

2. Встановлено, що при нестабільній стенокардії та не-Q-інфаркті міокарда у осіб з артеріальною гіпертензією у порівнянні з аналогічними групами хворих без артеріальної гіпертензії визначаються концентрична гіпертрофія з діастолічною дисфункцією ЛШ за типом порушеної релаксації; переважання типів добового профілю АТ нон-діпер і найт-пікер, середніх значень і показників “наван-

таження” систолічним і діастолічним АТ за добу, денний і нічний періоди, тривалості та площі ішемії міокарда.

3. У хворих на не-Q-інфаркт міокарда на відміну від пацієнтів з нестабільною стенокардією, асоційованих з артеріальною гіпертензією, спостерігали більш виразну дилатацію ЛШ (КДО – на 7,62%, $p < 0,05$, КСО – на 40,33%, $p < 0,05$, ІС – на 12,09%, $p < 0,05$), нижчі показники насосної (ФВ – на 22,72%, $p < 0,001$) та скорочувальної (Vcf на 26,91%, $p < 0,001$, підвищення ІЛСЗ – на 76,21%, $p < 0,01$) функцій ЛШ; вищу варіабельність САТ вночі (на 24,58%, $p < 0,05$) та ДАТ протягом доби (на 20,92%, $p < 0,05$) і нічного (на 26,84%, $p < 0,05$) періоду, більші показники “навантаження тиском”: ІЧ САТ протягом дня (на 19,79%, $p < 0,01$) і ДАТ за добу (на 20,03%, $p < 0,05$), денний (на 24,44%, $p < 0,01$) і нічний (на 26,23%, $p < 0,01$) періоди та ІІ ДАТ за добу (на 52,22%, $p < 0,05$) і нічний (на 88,69%, $p < 0,001$) періоди; менший коефіцієнт чутливості артерії до напруги зрушення (на 37,04%, $p < 0,01$). Виявлено кореляційну залежність індексу сферичності ЛШ від показників варіабельності і “навантаження” систолічним АТ; індексу маси міокарда від показників варіабельності систолічного і діастолічного АТ; показників діастолічної функції ЛШ від показників варіабельності і “навантаження” діастолічним АТ; ішемії міокарда від товщини міжшлуночкової перетинки, відносної товщини стінок, індексу маси міокарда лівого шлуночка та ступеня нічного зниження АТ; чутливості плечової артерії до напруги зрушення на ендотелії від індексу сферичності, індексу маси міокарда, відносної товщини стінок, кінцево-діастолічного тиску, показників варіабельності і “навантаження” систолічним і діастолічним АТ.

4. У хворих на не-Q-інфаркт міокарда у порівнянні з хворими на нестабільну стенокардію, асоційованих з артеріальною гіпертензією, спостерігали вірогідно більш високий рівень ендотеліну-1 (на 65,97%, $p < 0,05$) та менші значення 6-кетопростагландину $F_{1\alpha}$ (на 25,79%, $p < 0,05$) у сироватці крові.

5. У хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда, асоційованих з артеріальною гіпертензією, карведілол (25 мг двічі на добу) та небіволол (5 мг один раз на добу) перевищують метопролол (50 мг двічі на добу) за здатністю покращувати показники діастолічної функції ЛШ, знижувати кінцево-діастолічний тиск, середні значення, варіабельність та показники “навантаження” САТ і ДАТ за добу, денний і нічний період. Особливість карведілолу полягає в здатності покращувати насосну та скорочувальну функції ЛШ.

6. У хворих на не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією під впливом карведілолу та небівололу спостерігали суттєве відновлення функцій судинного ендотелію: покращення судинно-рухової функції (зростання коефіцієнта чутливості плечової артерії до напруги зрушення на 171,29%, $p < 0,01$ та 75,85%, $p < 0,001$ відповідно), зниження вмісту ендотеліну-1 (на 63,08%, $p < 0,05$ та 54,95%, $p < 0,01$ відповідно) та підвищення 6-кетопростагландину $F_{1\alpha}$ (на 33,76%, $p < 0,05$ та 70,03%, $p < 0,01$ відповідно) у сироватці крові.

7. Використання метопрололу в дозі 50 мг двічі на добу в лікуванні хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією супроводжується вірогідним

зниженням середніх значень та показників “навантаження” систолічним артеріальним тиском, виразною хронотропною дією.

8. Вибір бета-адреноблокатора для лікування хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією необхідно проводити індивідуально, з оцінкою впливу препарату на функціональний стан судинного ендотелію, добовий профіль артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, глобальну та локальну скоротливість міокарда.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У схеми обстеження хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією доцільно включати визначення добового профілю артеріального тиску і при виборі терапії віддавати перевагу препаратам, які сприяють корегуванню патологічних його типів.

2. Використання карведілолу в дозі 25 мг (початкова доза – 6,25 мг) двічі на добу на тлі базисної терапії у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією є найбільш ефективним для корекції порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, насосної, скорочувальної і діастолічної функцій ЛШ, добового профілю артеріального тиску та дисфункції судинного ендотелію.

3. Корекція порушень ендотеліальної функції та патологічних типів добового профілю артеріального тиску у хворих на нестабільну стенокардію та не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією може забезпечуватись за рахунок використання небівололу в дозі 5 мг (початкова доза – 2,5 мг) на добу.

4. Проведення проби з реактивною гіперемією та визначення рівня вазоактивних ендотеліальних речовин (ендотеліну-1 і 6-кетопростагландіну F_{1α}) в сироватці крові в гострому періоді не-Q-інфаркта міокарда з артеріальною гіпертензією може бути використане для оцінки ступеня дисфункції судинного ендотелію та визначення засобів її фармакологічної корекції.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Киселев С.М. Клиническая эффективность и влияние небиволола на суточный профиль артериального давления, ишемию и дисфункцию миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с артериальной гипертензией // Український терапевтичний журнал. – 2004. – №3. – С. 52-56.
2. Сиволап В.Д., Бондаренко О.П., Кисельов С.М. Дослідження впливу факторів, що зумовлюють клінічний перебіг та прогноз гострого коронарного синдрому // Збірник наукових праць співробітників КМАПН ім. П.А.Шупика. – Випуск 9, Книга 2. – Київ. – 2000. – С. 376-380. (Дисертантом особисто проведений аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, оцінка та статистична обробка отриманих даних).
3. Сиволап В.Д., Киселев С.М. Влияние небиволола на суточный профиль АД и показатели внутрисердечной гемодинамики у больных нестабильной стенокардией в сочетании с умеренной ар-

териальной гипертензией // Збірник наукових статей “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Випуск X. – Запоріжжя. – 2003. – С. 262-268. (Здобувачем самостійно проведено обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення результатів дослідження, разом зі співавтором розроблено загальний план статті та сформульовано висновки).

4. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Эффективность небиволола у тропонин-I-позитивных и тропонин-I-негативных больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и артериальной гипертензией // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С. 10-13. (Здобувачем самостійно здійснювався підбір літератури та її узагальнення, проведено обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу, разом зі співавтором розроблено загальний план статті, сформульовано висновки).

5. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Влияние бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами на функциональное состояние сосудистого эндотелия, суточный профиль артериального давления, ишемию миокарда у больных не-Q-инфарктом миокарда с умеренной артериальной гипертензией // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – №2(29). – С. 54-58. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення літературних джерел, обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку, разом зі співавтором розроблено план статті, сформульовано висновки).

6. Пат. 69270А Україна, МПК А61К31/00. Спосіб лікування гострого коронарного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією / Кисельов С.М. (Україна) – 20031212273; Заяв. 24.12.2003; Опубл. 16.08.2004. – Бюл. Промисл. Власн. – №8.

7. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Эффективность и переносимость небиволола у больных с прогрессирующей стенокардией // Материалы международной научно-практической конференции "Лекарства – человеку". – Харьков. – 2000. – С. 83. (Автором самостійно проведено обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка до друку).

8. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Применение небиволола в лечении больных с впервые возникшей стенокардией напряжения // Матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів “Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії”. – Київ. – 2001. – С. 180. (Дисертантом особисто виконано клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків).

9. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Влияние венозного возврата на спектр трансмитрального диастолического потока у больных с нестабильной стенокардией // Матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів “Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії”. – Київ. – 2001. – С. 78-79. (Дисертантом особисто проведений аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінка даних клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).

10. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Сравнительное изучение влияния небиволола и метопролола на диастолическую функцию левого желудочка и суточный профиль артериального давления у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Матеріали пленуму правління Українського наукового товариства кардіологів “Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень”. – Київ. – 2003. – С. 154-155. (Здобувачем самостійно проведено обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення результатів дослідження, разом зі співавтором розроблено план статті та сформульовано висновки).
11. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Влияние карведилола на суточный профиль артериального давления у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с артериальной гипертензией // Матеріали Української науково-практичної конференції “Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні”. – Київ. – 2004. – С. 136. (Здобувачем самостійно здійснювався підбір літератури та її узагальнення, обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу, разом зі співавтором розроблено загальний план статті, сформульовано висновки).
12. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Влияние карведилола на суточный профиль артериального давления и функцию эндотелия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с артериальной гипертензией // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Діагностика і лікування ураження серця та нирок при артеріальній гіпертензії”. – Харків. – 2004. – С. 94-95. (Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку, разом зі співавтором розроблено загальний план статті, сформульовано висновки).
13. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Влияние небиволола на суточный профиль артериального давления, ишемию и дисфункцию миокарда у тропонин-I-положительных и тропонин-I-негативных больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с умеренной артериальной гипертензией // Матеріали VII національного конгресу кардіологів України. – Дніпропетровськ. – 2004. – С. 261. (Дисертантом особисто проведений аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінка даних клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).
14. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и адгезивность тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с артериальной гипертензией при применении небиволола и карведилола // Матеріали I-ї Української конференції з міжнародною участю “Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування”. – Київ. – 2004. – Додаток до науково-практичного журналу “Кровообіг та гемостаз”. – 2004. – С. 194-196. (Автором самостійно проведено обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).
15. Сыволап В.Д., Кисельов С.М. Динаміка концентрації ендотеліна-1, 6-кетопростагландіна F_{1α} і параметрів судиннорухової функції ендотелію під впливом карведілолу у хворих на не-Q-інфаркт

міокарда з артеріальною гіпертензією // Матеріали регіональної науково-практичної конференції “Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування”. – Івано-Франківськ. – 2005. – С. 83. (Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження хворих, оцінка, статистична обробка даних, формулювання висновків, підготовка до друку).

16. Сыволап В.Д., Михайловская Н.С., Киселев С.М. Сравнительная оценка эффективности анти-тромботической терапии гепарином и клексаном у больных инфарктом миокарда без зубца Q // Лекарства-человеку. – 2002. – Том XVII, №3. – С. 52-54. (Дисертантом особисто виконано інструментальне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків).

АНОТАЦІЯ

Кисельов С.М. Дисфункція ендотелію, зміни добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на електрокардіограмі з артеріальною гіпертензією та їх медикаментозна корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2005.

Дисертацію присвячено оптимізації лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST (нестабільної стенокардії та не-Q-інфаркта міокарда) у осіб з артеріальною гіпертензією з урахуванням особливостей порушень добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки та функціонального стану судинного ендотелію шляхом диференційованого застосування бета-адреноблокаторів з вазодилатуючими властивостями. У роботі вперше визначено наявність взаємозв'язку між показниками добового профілю артеріального тиску, функціонального стану судинного ендотелію та кардіогемодинаміки. Встановлено, що карведілол і небіволол перевищують метопролол за здатністю покращувати показники діастолічної функції ЛШ, добового профілю артеріального тиску, функціонального стану судинного ендотелію, тоді як метопрололу притаманна виразніша негативна хронотропна дія. Виявлена особливість карведілолу покращувати насосну та скоротливу функцію ЛШ у хворих на не-Q-інфаркт міокарда з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, не-Q-інфаркта міокарда, ендотеліальна дисфункція, добовий профіль артеріального тиску, кардіогемодинаміка, карведілол, небіволол, метопролол.

АННОТАЦИЯ

Киселев С.М. Дисфункция эндотелия, изменения суточного профиля артериального давления, кардиогемодинамики у больных острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST на электрокардиограмме с артериальной гипертензией и их медикаментозная коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2005.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи кардиологии, которая заключается в оптимизации лечения острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардии и не-Q-инфаркта миокарда) у больных с артериальной гипертензией с учетом особенностей суточного профиля артериального давления, нарушений кардиогемодинамики и функционального состояния сосудистого эндотелия путем дифференцированного использования бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами.

Установлено, что при нестабильной стенокардии и не-Q-инфаркте миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, в сравнении с аналогичными группами больных без артериальной гипертензии определяется концентрическая гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка по типу нарушения релаксации; преобладание прогностически неблагоприятных типов суточного профиля АД (нон-дипер и найт-пикер), средних значений и показателей “нагрузки” систолическим и диастолическим АД за сутки, дневной и ночной периоды, общей длительности и площади ишемии миокарда. У больных не-Q-инфарктом миокарда в отличие от пациентов с нестабильной стенокардией, ассоциированных с артериальной гипертензией наблюдали более выраженную дилатацию (КДО – на 7,62%, $p < 0,05$, КСО – на 40,33%, $p < 0,05$, ИС – на 12,09%, $p < 0,05$), сопровождающуюся меньшими показателями насосной (ФВ – на 22,72%, $p < 0,001$) и сократительной (V_{cf} – на 26,91%, $p < 0,001$, увеличение ИЛС – на 76,21%, $p < 0,01$) функции левого желудочка; преобладание показателей вариабельности систолического АД ночью (на 24,58%, $p < 0,05$), диастолического АД в течение суток (на 20,92%, $p < 0,05$) и ночного (на 26,84%, $p < 0,05$) периода, большие показатели “нагрузки давлением”: индекс времени систолического АД за день (на 19,79%, $p < 0,01$) и диастолического АД за сутки (на 20,03%, $p < 0,05$), дневной (на 24,44%, $p < 0,01$), ночной (на 26,23%, $p < 0,01$) периоды и индекс площади диастолического АД за сутки (на 52,22%, $p < 0,05$) и ночной (на 88,69%, $p < 0,001$) периоды; меньший коэффициент чувствительности артерии к напряжению сдвига (на 37,04%, $p < 0,01$). Выявлена корреляционная зависимость индекса сферичности левого желудочка от показателей вариабельности и “нагрузки” систолическим АД; индекса массы миокарда левого желудочка от показателей вариабельности систолического и диастолического АД; показателей диастолической функции левого желудочка от показателей вариабельности и “нагрузки” диастолическим АД; ишемии миокарда от толщины межжелудочковой перегородки, относительной толщины стенок, индекса массы миокарда левого желудочка и степени ночного снижения АД; чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии от индекса сферичности, индекса массы миокарда, относительной толщины стенок, конечно-диастолического давления, показателей вариабельности и “нагрузки” систолическим и диастолическим АД. У больных не-Q-инфарктом миокарда в сравнении с больными нестабильной стенокардией, ассоциированных с артериальной гипертензией, отмечен достоверно более высокий уровень карди-

ального тропонина I (на 98,27%, $p < 0,001$), эндотелина-1 (на 65,97%, $p < 0,05$) и меньшие значения 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (на 25,79%, $p < 0,05$) в сыворотке крови.

У больных нестабильной стенокардией и не-Q-инфарктом миокарда, ассоциированных с артериальной гипертензией, небиволол (5 мг один раз в сутки) и карведилол (25 мг дважды в сутки) преобладают над метопрололом (50 мг дважды в сутки) по способности улучшать показатели диастолической функции левого желудочка, снижать конечно-диастолическое давление, средние значения, вариабельность и показатели “нагрузки” систолическим и диастолическим АД за сутки, дневной и ночной период, тогда как для метопролола характерно более выраженное негативное хронотропное действие. Особенность карведилола заключается в способности улучшать насосную и сократительную функцию левого желудочка. У больных не-Q-инфарктом миокарда с артериальной гипертензией под влиянием небиволола и карведилола наблюдали существенное восстановление функций сосудистого эндотелия: улучшение сосудодвигательной функции (увеличение коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на 75,85%, $p < 0,001$ и 171,29%, $p < 0,01$ соответственно), снижение содержания эндотелина-1 (на 54,95%, $p < 0,01$ и 63,08%, $p < 0,05$ соответственно) и повышение 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (на 70,03%, $p < 0,01$, и на 33,76%, $p < 0,05$ соответственно) в сыворотке крови.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, не-Q-инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, суточный профиль артериального давления, кардиогемодинамика, карведилол, небиволол, метопролол.

SUMMARY

Kiselyov S.M. Endothelium dysfunction, violations of 24-hour blood pressure profile, cardiohemodynamics in patients with acute coronary syndrome without segment ST-elevation on electrocardiogram and arterial hypertension and their medicamental correction. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences by specialty 14.01.11 – Cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, 2005.

The main idea of the dissertation is optimization of treatment of acute coronary syndrome without segment ST elevation (unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction) in patients with arterial hypertension by the differential application of beta-adrenoblockers with vasodilating properties, considering peculiarities of violations of 24-hour blood pressure profile, endothelium function and cardiohemodynamics. The presence of interrelations between parameters of 24-hour blood pressure profile, endothelium function and cardiohemodynamics was revealed. It was found, that carvedilol and nebivolol prevail metoprolol in ability to improve parameters of left ventricle diastolic function, 24-hour blood pressure profile, functional stage of endothelium, whereas more expressed negative chronotropic effect was typical for metoprolol. It was established the peculiarity of carvedilol to improve pump and contractile function of left ventricle in patients with non-Q-wave myocardial infarction and arterial hypertension.

Key words: unstable angina, non-Q-wave myocardial infarction, endothelial dysfunction, 24-hour blood pressure profile, cardiohemodynamics, carvedilol, nebivolol, metoprolol.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріального тиску
ГКС	– гострий коронарний синдром
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕТ-1	– ендотелін-1
ІЛСЗ	– індекс локальної скорочувальної здатності
ІМ	– інфаркт міокарда
ІС	– індекс сферичності
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
ЛШ	– лівий шлуночок
НС	– нестабільна стенокардія
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ФВ	– фракція викиду
6-кетопГГF _{1α}	– 6-кетопростогландін F _{1α}
D ₀	– діаметр плечової артерії у спокої
D ₁	– діаметр плечової артерії в фазу ендотелійзалежної вазодилатації
D ₂	– діаметр плечової артерії в фазу ендотелійнезалежної вазодилатації
V ₀	– швидкість кровопотоку у плечовій артерії у спокої
V ₁	– швидкість кровопотоку у плечовій артерії в фазу ендотелійзалежної вазодилатації
V _{cf}	– швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда
ΔD	– зростання діаметру плечової артерії під впливом реактивної гіперемії
ΔV	– зростання швидкості кровопотоку у плечовій артерії під впливом реактивної гіперемії
Δτ	– зростання напруги зрушення на ендотелії під впливом реактивної гіперемії
τ ₀	– напруга зрушення на ендотелії у спокої
τ ₁	– напруга зрушення на ендотелії в фазу ендотелійзалежної вазодилатації