

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

**На правах рукописи
УДК: 616.12-008.64-036.12-085:611-018.74**

ШАОЛИМОВА ЗУЛФИЯ МИРАБИТОВНА

**ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА И БИСОПРОЛОЛА НА
ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.06 - кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент-2008

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Камилова Умида Кабировна

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук
Абдуллаев Тимур Атаназарович

Доктор медицинских наук, профессор
Рахимов Шухрат Маликович

Ведущая организация: Республиканский научный центр
экстренной медицинской помощи

Защита диссертации состоится «___» _____ 2008года в _____ час.
на заседании Специализированного Совета Д.087. 21.01. Республиканского
Специализированного Центра Кардиологии МЗ РУз. по адресу: Ташкент,
700052, ул. Муртазаева, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского Специ-
ализированного Центра Кардиологии МЗ РУз.

Автореферат разослан «___» _____ 2008г.

Ученый секретарь
Специализированного совета

Хамидуллаева
Гульноз Абдусаттаровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)-распространенное, прогрессирующее и прогностически неблагоприятное заболевание сердечно-сосудистой системы. По данным Фремингемского исследования, его частота удваивается каждое десятилетие, и в ближайшие 20-30 лет она возрастет на 40-60%. Заболевание резко ухудшает качество жизни больных, в 4 раза повышает риск летальности, а уровень смертности больных в течение года составляет 15-50% (ФАСОН, 2001; HFSA, 2006).

Признаки сердечной недостаточности выявляются у 1,5-2% населения Земли. По данным ЭПОХА-ХСН, среди больных, обращающихся в медицинские учреждения России, 38,6% имеют признаки ХСН, 2/3 больных ХСН наблюдаются и лечатся стационарно (Ю.Н.Беленков и соавт., 2006). Риск внезапной смерти у них в 5 раз выше, чем у лиц, не имеющих проявлений сердечной недостаточности (Ni H., Nauman D.J., 1999; O'Driscoll G., 2000). В течение 5 лет после постановки диагноза ХСН умирает 75% мужчин и 62% женщин. Ежегодная 50%-ная смертность относится к больным с тяжелой степенью сердечной недостаточности (McMurray J.J., Stewart S., 2002; Сидоренко Б.А., 2004). Около 50% больных, несмотря на применение комбинированной терапии, умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов (O'Driscoll G. 2000; Akbanese M.C. et al., 2001; Мареев В.Ю. 2006; Агеев Ф.Т. и соавт., 2006).

Наиболее частой причиной (54-68,6%) ХСН является ишемическая болезнь сердца (Euro Heart Survey HF Study 2001; Euro Heart Failure, 2001). В последнее время все большее внимание уделяется понятию «постинфарктное ремоделирование левого желудочка», исходом которого является систолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), с последующим развитием ХСН (Pfeffer M., Braunwald E., 1990; Bolognese L., Alkawa T., 2001; Cohn J.N., 2002). У таких больных процессы ремоделирования затрагивают не только камеры сердца, но и периферические сосуды, что характеризуется дисфункцией эндотелия (Hallerman J.P., 2005; Беленков Ю.Н. и соавт., 2006).

Степень изученности проблемы. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) также является одной из причин развития ХСН: постинфарктное ремоделирование левого желудочка сопровождается его структурно-функциональной перестройкой и нарушением систолической и диастолической функции. От выраженности и особенностей ремоделирования ЛЖ зависит заболеваемость и смертность от ХСН (Khattar R. et al., 2000; Cohn J.N., 2002). Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при ХСН связано с активацией симпатoadрeналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тканевых и циркулирующих нейрогормонов и медиаторов.

К началу XXI в. внимание клиницистов сосредоточилось на роли дисфункции эндотелия в формировании ХСН (Barst R., 2004; Humbert M et al, 2004; Беленков Ю.Н., 2004; Мартынов А.И., 2005). Доказано, что маркерами дисфункции эндотелия являются снижение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, измене-

ние содержания в крови гуморальных маркеров, таких как фактор фон Виллебранда (ФФВ), фактора некроза опухоли, цитокинов, эндотелинов, нарушение тромборезистентности сосудистой системы. Дисфункция эндотелия и повышение агрегационной активности тромбоцитов возникают на ранних стадиях ХСН (ARIC, 1997; PROCAM, 1998; ESCAT, 1999).

В некоторых исследованиях выявлена положительная корреляционная связь между ремоделированием левого желудочка и функциональной активностью тромбоцитов (Левчук Н.Н., 2000г; Ферстрате М., 2004).

Так как тяжесть ХСН является важным и независимым предиктором прогноза больных и объединяет все остальные показатели (клинические, гемодинамические, нейрогуморальные) декомпенсированного сердца, то представляло интерес изучить взаимосвязь между прогрессированием ХСН и процессами ремоделирования левого желудочка, дисфункцией эндотелия.

Современные принципы терапии ХСН, учитывая сложный и многокомпонентный генез заболевания, требуют воздействовать на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы – имеется в виду концепция так называемого «обратного ремоделирования», при котором возможно фундаментальное воздействие на течение и исход сердечной недостаточности (Zuccala G. et al., 2005; Сидоренко Б.А., 2005; Беленков Ю.Н., 2006). В то время как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента уменьшают прогрессирование процессов ремоделирования (CONSENSUS, 1987; SOLVD, 1991), β -адреноблокаторы вызывают обратное ремоделирование левого желудочка (CIBIS-II, 1999; MERIT-HF, 2000; COPERNICUS, 2001, а также данные исследования CAPRICORN, 2002; CHRISTMAS, 2002; COMET, 2003) и, наряду с ингибиторами АПФ, являются главными средствами лечения ХСН. Их способность замедлять прогрессирование болезни и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений (Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН, 2006; SENIORS, 2006; CIBIS-III, 2006). Доказано, что β -адреноблокаторы блокируют не только на симпатoadреналовую систему, но некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН - ренин-ангиотензин-альдостероновую, эндотелиновую, систему цитокинов (Ancer S.D., 2002; Bolognese L., 2004; Cerisano G., 2005).

В этом плане представляло интерес оценить эффективность двух β -адреноблокаторов, рекомендованных многоцентровыми исследованиями (COPERNICUS, 2001; CHRISTMAS, 2002, CIBIS-III, 2006), β_1 -селективного бисопролола и β_1, β_2 – адреноблокатора с дополнительными свойствами α_1 -блокатора и антиоксиданта – карведилола на клиническое течение, качество жизни больных, структурно-геометрические параметры сердца и функциональное состояние эндотелия у больных ХСН.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена согласно теме НИР Ташкентской медицинской академии «Разработка новых и оптимизация используемых методов диагностики, ле-

чения и профилактики при заболеваниях внутренних органов», № Государственной регистрации 01.03.001 от 2003г.

Цель исследования. Изучить в сравнительном аспекте влияние карведилола и бисопролола на процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка, дисфункцию эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса.

Задачи исследования:

1. Оценить в сравнительном аспекте эффективность длительной терапии карведилолом и бисопрололом на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН.

2. Изучить влияние 6-месячной терапии карведилолом и бисопрололом на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН.

3. Изучить функционально-гуморальные маркеры дисфункции эндотелия и их взаимосвязь с прогрессированием ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом.

4. Оценить динамику показателей функциональных и гуморальных маркеров дисфункции эндотелия при длительной терапии карведилолом и бисопрололом.

Объект и предмет исследования. 100 больных, мужчины в возрасте 38-60 лет с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью, которые наблюдались в течение 6 месяцев. Средний возраст $51,8 \pm 1,03$ года.

Методы исследования. Тест шестиминутной ходьбы, оценка по ШОКС и качество жизни больных, эхокардиография, доплерография плечевой артерии с реактивной гиперемией и нитроглицериновым тестом, определения функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда в плазме крови.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка и эндотелиальная дисфункция у больных ХСН объединены общими патогенетическими механизмами, включающими нейрогуморальную дисрегуляцию активизирующих гуморальных факторов.

2. Прогрессирование ХСН усугубляет дисфункцию эндотелия.

3. У больных I-II ФК ХСН шестимесячная терапия бисопрололом и карведилолом способствует улучшению течения ХСН, качества жизни больных, структурно-геометрических параметров сердца, функциональных и гуморальных маркеров дисфункции эндотелия.

4. Улучшения функциональных и гуморальных маркеров дисфункции эндотелия у больных с III ФК ХСН достигается после шестимесячной терапии карведилолом, связано с его кардио- и эндотелиопротективной эффективностью.

Научная новизна работы. Получены новые данные, позволяющие оптимизировать диагностику и лечение ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда. Впервые комплексно исследованы функции эндотелия, агрегационная активность тромбоцитов, уровень фактора фон Виллебранда и процессы постинфарктного

ремоделирования левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН. Установлено, что по мере прогрессирования ХСН, наряду со снижением сократительной способности миокарда, толерантности больных к физической нагрузке, нарушается функциональное состояние эндотелия: снижается эндотелийзависимая вазодилатация, повышается агрегационная активность тромбоцитов и уровень фактора фон Виллебранда. Ухудшение функционального состояния эндотелия было наиболее выражено у больных с III ФК ХСН.

Показано наличие взаимосвязи между фракцией выброса ЛЖ, эндотелийзависимой вазодилатацией, функциональной активностью тромбоцитов и уровнем фактора фон Виллебранда у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненной ХСН.

Доказано, что длительное применение карведилола и бисопролола наряду с улучшением клинического течения болезни, качества жизни больных, структурно-геометрических параметров сердца улучшает и дисфункцию эндотелия, характеризующейся повышением эндотелийзависимой вазодилатации, снижением тонуса сосудов, функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда.

Установлено, что применение карведилола на фоне комплексной терапии в сравнении с бисопрололом, приводит к более выраженному улучшению функции эндотелия, снижению функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда у больных с III ФК ХСН.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Установлена взаимосвязь между функциональными, гуморальными маркерами дисфункции эндотелия и процессами ремоделирования ЛЖ у больных ХСН. Широкое использование определения функциональных и гуморальных маркеров дает возможность оптимизировать раннюю диагностику дисфункции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда. Разработаны показания к дифференцированному назначению β -адреноблокаторов в зависимости от дисфункции эндотелия и ремоделирования левого желудочка.

Применение карведилола и бисопролола на фоне базисной терапии ХСН положительно влияет на процессы ремоделирования левого желудочка, толерантность к физической нагрузке, качества жизни, функциональное состояние эндотелия и, тем самым, улучшает течение заболевания.

Выявлены преимущества карведилола по сравнению с бисопрололом по влиянию на функциональные и гуморальные параметры дисфункции эндотелия у больных с III ФК ХСН, отражающие высокую эндотелиопротективную эффективность препарата.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования и практические рекомендации оформлены в виде информационного письма и внедрены в практику отделениях кардиологии первой клиники Ташкентской медицинской академии и Специализированном научном центре медицинской реабилитации и физической терапии МЗ РУз, также используются в учебном процессе на кафедре

внутренних болезней по подготовке ВОП с клинической аллергологии Ташкентской медицинской академии.

Апробация диссертации. Основные положения диссертации представлены на конференциях молодых ученых Ташкентской медицинской академии (Ташкент, 2006, 2007), на Республиканской научно-практической конференции терапевтов с международным участием «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов» (Ташкент, 2007), на XIV Национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2007), на Российском национальном конгрессе кардиологов и конгрессе кардиологов стран СНГ (Москва, 2007), на I и II конгрессах Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2006, 2007).

Диссертация апробирована на заседании Кафедры внутренних болезней по подготовке ВОП с курсом клинической аллергологии ТМА от 13.12.2007 (протокол №10) и совместном заседании кафедр внутренних болезней по подготовке ВОП с клинической эндокринологией, факультетской и госпитальной терапии и клинической фармакологии ТМА от 24.12.2007(протокол №6).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 16 работ: 2 журнальные статьи, 13 тезисов, 1 информационное письмо.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Иллюстрации: 27 таблиц и 20 рисунков. Библиографический указатель содержит 248 отечественных и зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 100 больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) - мужчины в возрасте 38-60 лет. Давность перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q - 2 мес. - 3 года. Все больные были рандомизированы по ФК ХСН согласно Нью-йоркской классификации кардиологов, по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). В обследование не включали больных сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, хроническими обструктивными болезнями легких. Все больные были разделены на две группы: 1- 51 больных, получавших на фоне базисной терапии (ингибиторы АПФ, спиронолактон, нитраты, аспирин, при необходимости петлевые диуретики) - высокоселективный БАБ - бисопролол («Конкор» фирмы «Novamed», Германия); 2 - 49 больных, получавших на фоне базисной терапии БАБ, обладающий α_1 - β_1 - и β_2 - блокирующими свойствами, – карведилол («Дилатренд» фирмы «Roche», Швейцария). Первую группу составили 12 больных с I ФК, 22 - II ФК и 17 - III ФК ХСН, вторую 12 - I ФК, 22 - II ФК и 15- III ФК ХСН. Средний возраст больных 1 и 2 группы составлял $52,2 \pm 0,98$ и $51,4 \pm 1,07$ года соответственно; давность перенесенного ИМ – $2,86 \pm 2,85$ и $3,32 \pm 3,12$ года. У 30,3 и 29,4%

больных из 1 и 2 групп, соответственно, выявили артериальную гипертензию. Титрование дозы БАБ проводили с 1,25 до 10 мг/сут целевой дозы для – биспролола и с 3,125 до 25-50 мг/сут целевой дозы для – карведилола. Помимо ТШХ и ШОКС, всем больным проводили эхокардиографию, доплерографию плечевой артерии (ПА) с пробой реактивной гиперемии (РГ) и нитроглицериновым тестом, оценивали качество жизни (КЖ) и функциональную активность тромбоцитов и фактор фон Виллебранда в плазме крови. Для сравнения показателей доплерографии плечевой артерии с реактивной гиперемией, функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда в плазме крови обследована группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 14 человек, мужчины в возрасте $52,2 \pm 7,2$ года без патологии сердечно-сосудистой системы.

ЭхоКГ проводили на аппарате Toshiba SSH-YO (60)A (Япония) трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М- и В- режимах в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП), продольный размер ЛЖ, определяемый как расстояние от основания папиллярных мышц до верхушки сердца в систолу и диастолу (L_s и L_d). Величину среднего гемодинамического АД (АД_{ср}) вычисляли по формуле ХиКема; конечный систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), фракцию выброса (ФВ) – на основании полученных данных по формуле Teicholz и соавт. (1976), фракцию укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (F_s), ударный объем (УО) – как разность КДО и КСО. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.B. (1977); индекс ММЛЖ (ИМ-МЛЖ) – как отношение ММЛЖ к площади тела, за критерий гипертрофии ЛЖ принят $ИММЛЖ \geq 134$ г/м². Высчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), индекс систолической и диастолической сферичности (ИС_s и ИС_d), конечный систолический меридиональный миокардиальный стресс (МС) (Soma J. et al. 1996).

Качество жизни больных оценивали по Миннесотскому опроснику T. Rector и J. Cohn (1985), опроснику выраженности симптомов СН «Quality of Life Index», модифицированному Г.Е. Гендлиным и Самсоновым Е.В (2000), и опроснику DASI (The Duke Activity Status Index), с помощью которого оценивали функциональные возможности больного (Hlatky M., 1989).

Сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии оценивали по методике D. S. Celemajer (1992) на аппарате Acuson 128 (США) линейным датчиком 7 МГц. Плечевую артерию (ПА) визуализировали в продольном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба. Вазорегулирующую функцию эндотелия изучали с оценкой эндотелизависимой и эндотелинезависимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНЗВД). Стимулом, вызывающим ЭЗВД была реактивная гиперемия, создаваемая манжеткой, наложенной проксимальнее места измерения. На 3 минуты создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше САД. Исходно до компрессии, на 5-ой секунде, на 1-и 5-ой минутах реактивной гиперемии оценивали:

- D₀ - диаметр правой ПА в покое, см
- D₁ - диаметр ПА после пробы с РГ, см
- D₂ - диаметр ПА после пробы с НТГ, см
- V_s - систолическая скорость кровотока в ПА, м/с
- V_d - диастолическая скорость кровотока в ПА, м/с
- V_{ср} - средняя скорость кровотока в ПА, м/с
- P_i - пульсативный индекс: $PI = (V_s - V_d) / V_{ср}$, отн. ед.
- R_i - резистивный индекс: $Ri = (V_s - V_d) / V_s$, отн. ед.
- ЭЗВД = $(D_{□} - D) / D * 100\%$
- ЭНЗВД = $(D_2 - D) / D * 100\%$

Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 и более процентов от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации и вазоконстрикции считалась патологической реакцией.

Использовали унифицированный показатель K – «чувствительность ПА к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелии»:

$$K = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0),$$

где: K – чувствительность ПА к напряжению сдвига, усл. ед;

ΔD – изменение диаметра ПА, см;

$\Delta \tau$ – изменение напряжения сдвига, дин/см²;

Функциональную активность тромбоцитов определяли по методу Born G.V.R. (1962) на 2-канальном оптическом агрегометре «Chronolog-440» (США). Кровь для исследования брали утром в 9-10 час., натошак, бесшприцовым методом в силиконовую пробирку с 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. В качестве индуктора использовали АДФ в концентрации 0,5-5 мкМ (Sigma, США). По величине конечного титра АДФ (ААТ) судили о чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов и их готовности к агрегации. Динамику самой агрегации характеризовали скорость агрегации (V_{agr}), определяемая - по амплитуде агрегатограммы на 1 мин. (см/мин) и ее интенсивность (A_{max} - максимальная агрегация), определяемая по амплитуде кривой агрегатограммы на 3 мин. от момента введения индуктора на стартовом титре (0,5 мкМ).

Фактор Виллебранда в плазме крови определяли с помощью количественного иммуноферментного метода с использованием реактивов СПО «РЕ-НАМ» на анализаторе «Vidas» (Франция). Реактив для определения ФФВ представляет твердый носитель, покрытый моноклональными иммуноглобулинами против ФФВ. Принцип исследования сочетает двухшаговый иммуноферментный анализ с конечным флюоресцентным энзимсвязанным анализом. Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета электронных таблиц EXCEL 6.0 Windows-95. Параметры описывались в виде: среднее арифметическое ± стандартное отклонение (M±SD). Распределение оценивали по критерию Смирнова-Колмогорова. При нормальном распределении значений межгрупповые сравнения количественных переменных проводили с использованием крите-

рия (t) Стьюдента: для случаев равных и неравных дисперсий. Для оценки различия средних по двум группам при несоответствии чисел нормальному закону распределения использовался ранговый критерий Вилкоксона. Данные в динамике анализировали соответствующими парными критериями. Для анализа зависимостей признаков рассчитывали коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные результаты ТШХ показали снижение толерантности к физической нагрузке у всех больных: в 1 и 2 группах при II ФК ХСН она была в 1,4 и 1,3, а при III ФК – в 2 и 2,1 раза ниже, чем при I ФК, соответственно (табл. 1).

Через 3 мес. результаты ТШХ показали достоверное увеличение дистанции у всех больных, через 6 мес. – у больных с I ФК ХСН данный показатель нормализовался, а при II и III ФК проходимая дистанция увеличилась на 29,5 и 30,3% ($P < 0,001$) в 1 группе и на 35,7 и 40,1% ($P < 0,001$) – во 2-ой группе. Положительный эффект можно объяснить, достоверным повышением сократительной способности миокарда, что согласуется с данными других исследователей (Игнатенко С.Б., 2003; Ольбинская Л.И., 2005; Cleland J., 2005).

Оценка клинического состояния обследованных больных по ШОКС показала, что исходно у больных 1 и 2 группы данный показатель составил $3,4 \pm 1,08$ и $3,5 \pm 0,90$ балла. Причем, он увеличивался с прогрессированием ХСН: при ФК II и III он превышал I ФК на 58,8 и 147% ($P < 0,001$) и на 57 и 142% ($P < 0,001$) соответственно группам.

Таблица 1

Показатели ТШХ и ШОКС больных ХСН I-III ФК (M±SD)

Группа, ФК		ТШХ (в метрах)		ШОКС (в баллах)	
		исходный	через 6 мес.	исходный	через 6 мес.
1	ФК I	478,3±13,87	556,6±13,49*	3,4±1,08	2,0±0,43*
	ФК II	345,5±25,95	447,7±13,78*	5,4±0,59	3,2±0,39*
	ФК III	240,9±27,40	314,1±28,74*	8,4±0,87	5,6±0,79*
2	ФК I	476,3±15,54	567,3±16,73*	3,5±0,90	1,7±0,65*
	ФК II	347,7±11,10	471,8±8,53*	5,5±0,86	3,0±0,49*
	ФК III	235,0±8,24	329,3±13,87*	8,5±0,74	5,1±0,96*

Примечание: * - $P < 0,001$ достоверное отличие от исходного.

Через 3 и 6 мес. лечения бисопрололом клиническое состояние больных улучшалось, параметры ШОКС снижались от исходного на 20,5 и 35,2% ($P < 0,01$), на 18,5 и 40,7%, на 17,8 и 33,3% ($P < 0,001$), соответственно I-III ФК ХСН. В эти же сроки на фоне комплексного лечения с карведилолом также достоверно улучшалось клиническое состояние больных. Изучаемые показатели снижались от исход-

ных при I-III ФК на 31 и 48,6% (P<0,001), на 25,4 и 45% (P<0,001), на 21,2 и 40% (P<0,001), соответственно, через 3 и 6 мес. (табл. 1).

Таким образом, исходные показатели ШОКС были высокими по мере нарастания ФК ХСН, что было подтверждено и в ходе российских многоцентровых исследований ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК, показавшими корреляционную зависимость ШОКС с функциональным классом ХСН по NYNA.

Далее мы установили, что КЖ больных зависело от функционального класса ХСН: с его повышением увеличивались суммарный индекс КЖ, выраженность симптомов СН, и снижалась функциональная активность больных.

В динамике лечения бисопрололом и карведилолом у всех больных к концу 3-го мес. достоверно снижалась выраженность симптомов СН. Через 6 мес. лечения бисопрололом выраженность симптомов СН снизилась на 20,9; 22,4 и 21,4% (P<0,001), соответственно I-III ФК ХСН, а после карведилола – на 21,4; 27,2 и 27,5% (P<0,001).

Суммарный индекс КЖ в обеих группах к концу лечения также достоверно снизился: при I и II ФК – на 30,5 и 35,2%, на 36,8 и 43,3% (P<0,001), соответственно 1 и 2 группам. У больных с III ФК ХСН в 1 и 2 группе – на 33,3 и 41,4%, соответственно, от исходного показателя (P<0,001).

Уменьшение симптомов СН сопровождалось достоверным увеличением индекса активности по результатам опросника DAS1 у больных обеих групп с 3 месяца наблюдения. Во 1 группе у больных с III ФК ХСН его прирост через 3 мес. составил 60,2%, во 2 группе 83,7% (P<0,001). Через 6 месяца лечения функциональная активность у больных I-III ФК ХСН повысилась от исходной на 64,3; 146,4 и 152,5% (P<0,001) – в 1 группе и на 80,4; 186,9 и 182,4% (P<0,001) во 2-ой группе. (табл.2).

Таблица 2

Показатели качество жизни больных ХСН (M±SD), в балах

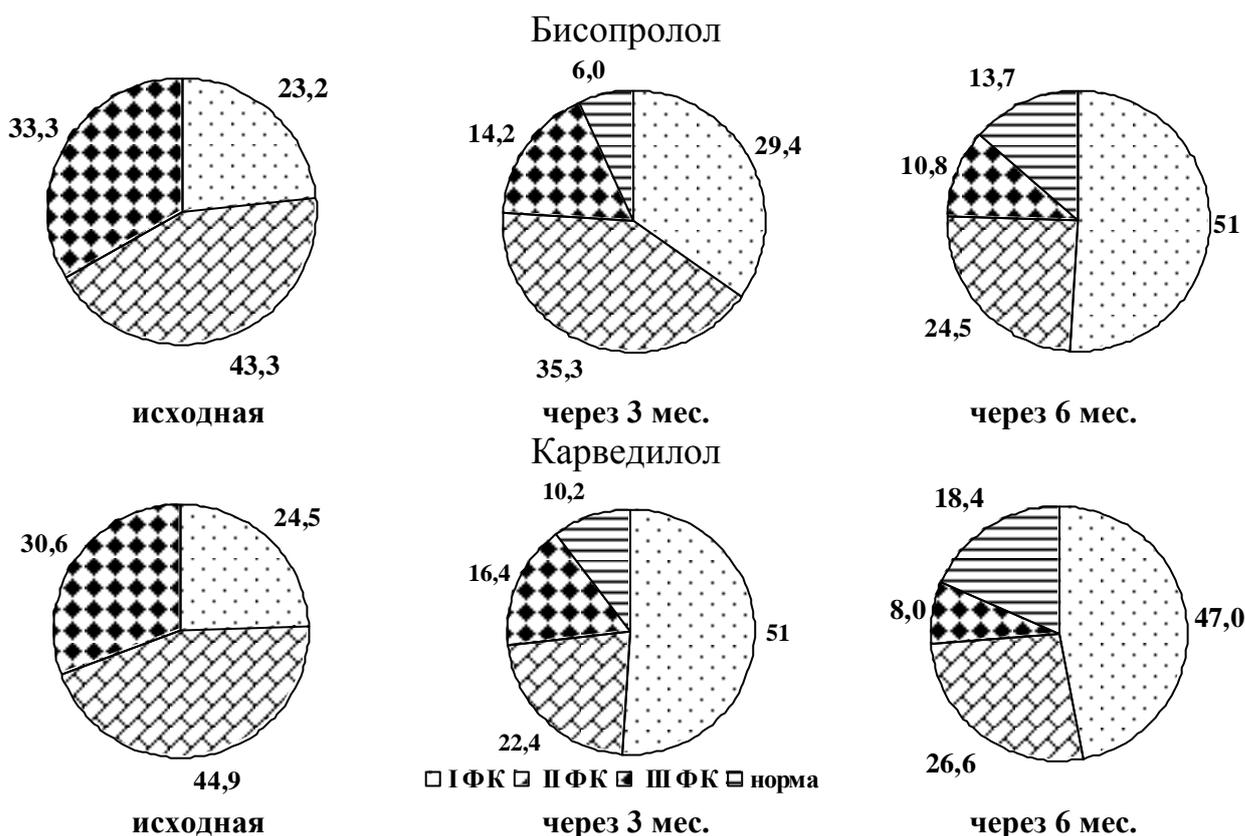
Группа, ФК	Миннесотский опросник		Выраженность симптомов ХСН		Индекс DAS1		
	исходный	через 6 мес.	исходный	через 6 мес.	исходный	через 6 мес.	
1	I	27,2±2,37	18,9±1,16*	12,4±1,68	9,8±0,94*	17,1±1,78	28,1±4,11*
	II	37,2±2,37	24,1±1,23*	13,4±1,71	10,4±1,0*	9,9±2,06	24,4±3,39*
	III	47,1±1,36	31,4±2,94*	17,4±1,70	13,5±1,37*	7,8±1,28	19,7±1,18*
2	I	28,2±1,59	17,8±1,03*	12,3±1,30	8,8±0,83*	16,4±2,68	29,6±2,23*
	II	36,5±2,24	20,7±1,03*	13,6±1,87	9,6±0,95*	9,2±1,39	26,6±3,44*
	III	47,2±2,91	27,5±1,46*	17,1±1,75	11,8±0,86*	7,4±1,78	20,9±1,90*

Примечание: * - P<0,001 достоверное отличие всех показателей от исходного

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. (Fowler M.V. et al., 1998; Сидоренко Б.А. и соавт., 2002; Cleland J.G.F., 2004; Евдокимова А.Г. и соавт., 2006).

К концу 6 мес. лечения бисопрололом и карведилолом улучшались и гемодинамические показатели: у больных 1 группы артериальное давление (АД) снижалось от исходного на 25,8; 29,5 и 31,5% ($P<0,001$), соответственно I-III ФК, а частота сердечных сокращений (ЧСС) – на 31,6; 31,2% и 32,9% ($P<0,001$). После приема карведилола снижение АД составило 26,8%; 37,7% и 30% ($P<0,001$), ЧСС – 26,3; 27,5 и 32,9% ($P<0,001$).

В обеих группах к концу 6-го месяца лечения уменьшилось число больных с III ФК, и появились пациенты с отсутствием признаков СН (рис.1).



Структура ФК ХСН в группах в динамике лечения бисопрололом и карведилолом %.

Рис. 1

Исходно структурные параметры ЛЖ в обеих группах были сопоставимы. На начальных стадиях ХСН сохранялись нормальные показатели ФВ и F_s . Прогрессирующие признаки ХСН у больных со II и III ФК сопровождалась выраженной структурной перестройкой ЛЖ, характеризующейся увеличением поперечных размеров и объемов ЛЖ, размера ЛП, систолического МС (характеризующего внутрижелудочковую нагрузку на стенки ЛЖ), уменьшением толщины стенок и увеличением ММЛЖ. Отмечалось выраженное снижение ФВ и F_s - как основных показателей систолической функции ЛЖ. Увеличивались и геометрические показатели ЛЖ: продольные размеры, ИСs и ИСd; при этом изменилась форма ЛЖ - становилась более сферической.

Процесс ремоделирования ЛЖ после перенесенного ИМ было направлено на поддержание сердечного выброса, т.е. было компенсаторным, но в клинической

картине проявлялись выраженные признаки СН. У больных ХСН увеличение КДО является прогностически неблагоприятным фактором, являясь предиктором внезапной смерти, а увеличение КСО отрицательно влияет на прогноз последующей выживаемости (Waagstein F. и соавт., 1987; Deedwania P.C. 1994; Doughty RN. и соавт., 1997; Беленков Ю.Н., 2006).

У больных с I ФК ХСН в обеих группах через 3 мес. отмечалось достоверное уменьшение показателей КДО, КСО и увеличение - ФВ и Fs. Через 6 мес. положительная динамика сохранялась: КДО и КСО у больных 1 и 2 групп снизились от исходного на 18,9 и 30,1% ($P < 0,01$), на 26 и 36,3% ($P < 0,001$), соответственно. Уменьшились и размеры ЛП, ТЗСЛЖ и ТМЖП, ИММЛЖ, МС. Улучшились геометрические параметры ЛЖ: в 1 группе продольные размеры ЛЖ в систолу и диастолу уменьшились от исходных на 5 и 1,25% ($P < 0,001$), соответственно, ИСd и ИCs – на 8,5 и 10,3%; во 2 группе уменьшение продольных размеров составило 6,9 и 1,25% ($P < 0,001$), индекса сферичности в диастолу и в систолу – на 9,8 и 11,5% ($P < 0,001$).

У больных ХСН II ФК улучшения объемных показателей и параметров сократительной способности миокарда ЛЖ также наблюдались с 3-го месяца лечения, которые достигли высокодостоверных значений через 6 мес. наблюдения: КДО и КСО снизились на 20,8 и 28,6% и на 23,5 и 36,3% ($P < 0,001$), соответственно, в 1 и 2 группах. ФВ также увеличилась в первой группе на 11,8%, во второй группе на 14,8% от исходного показателя. Улучшение объемных показателей ЛЖ сопровождалось достоверным уменьшением размеров ЛП, толщины стенок ЛЖ, ИММЛЖ, систолического МС, продольных размеров ЛЖ, ИCs и ИСd. ИCs и ИСd были снижены на 8,3 и 8,6% ($P < 0,005$) в первой группе, во втором – 9,7 и 10% ($P < 0,005$).

Анализ структурно-геометрических показателей ЛЖ у больных с III ФК выявил, что через 6 мес. лечения КДО и КСО снижались от исходных в 1 группе на 26,2 и 35,8% ($P < 0,001$), во 2 – на 27,6 и 38,3% ($P < 0,001$); ФВ увеличивалась на 23,1 и 25,6% ($P < 0,001$). Выражено уменьшались размеры ЛП после бисопролола – на 17,1%, а после карведилола на 19,5% ($P < 0,001$). Показатели ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ также достоверно уменьшились.

К концу лечения индекс систолической сферичности снизился на 7,4 и 7,5% ($P < 0,001$), а индекс диастолической сферичности на 13,9 и 15% ($P < 0,05$) в 1 и 2 группах соответственно.

Таким образом, у больных ПИКС, осложненным ХСН I-III ФК, длительная комплексная терапия с включением бисопролола и карведилола улучшает структурно-геометрические параметры сердца: снижает степень дилатации ЛЖ, его размеры и объемные показатели, увеличивает сократительную способность миокарда ЛЖ, уменьшает индекс систолической и диастолической сферичности, что согласуется с опубликованными данными о положительном влиянии БАБ при постинфарктном РЛЖ (Мартынов И.А. и соавт., 2001; Гуревич М.А. и соавт., 2002; Shekelle P.G., 2004; Иваненко В.В. и соавт., 2004; Канорский С.Г. и соавт., 2005; Flather M.D. et al., 2005; COPERNICUS, 2001; CIBIS-II, 1999).

Процесс ремоделирования при ХСН, являясь сложным процессом, характеризуется активизацией симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-алдостероновых систем, которые, в свою очередь, стимулирует тканевые, циркулирующие нейрого르몬ы и медиаторы. При этом наблюдается ремоделирование не только ЛЖ, но и периферических сосудов, что проявляется дисфункцией эндотелия.

Для оценки вазодилатирующей функции эндотелия мы изучали параметры кровотока в плечевой артерии с оценкой эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. У больных с I ФК ХСН диаметр ПА был меньше по сравнению с контрольной группой на 2,4 и 4,8%. Систолическая скорость кровотока (V_s) в ПА была достоверно ниже на 19,5 и 18,4% ($P < 0,01$), а диастолическая скорость (V_d) на 35% и 38,8% в 1 и 2 группах по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Анализ исходных данных резистивного индекса R_i – отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения, показал что у больных с I ФК ХСН была достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 8,8 и 11,7% ($P < 0,01$). Пульсативный индекс, косвенно отражающий тонус сосуда превышал показателей контрольной группы на 14,4 и 18,3% ($P < 0,01$). Эндотелийзависимая вазодилатация составила в контрольной группе $11,4 \pm 1,7\%$, а у больных с I ФК отмечалось снижение этого показателя на 23,6 и 25,4% по сравнению с контрольной группой. У больных с II ФК ХСН в обеих группах отмечалось снижение диаметра ПА на 7,3 и 4,9%, по сравнению с показателями контрольной группы. Отмечалось снижение систолической скорости кровотока в ПА на 27,4% и 26,4%, также диастолической скорости кровотока на 49,7 и 52,4% ($P < 0,01$) в первой группе и во второй группе соответственно по сравнению с контрольной группой. Средняя скорость кровотока у больных первой и второй группы с II ФК ХСН было снижена на 32,6 и 32,4% по сравнению с данными здоровых лиц. Анализ исходных показателей резистивного индекса выявил, что у больных с II ФК ХСН данный показатель был достоверно выше по сравнению с контрольной на 14,7 и 16,2% в 1 и 2 группах соответственно. А пульсативный индекс исходно у этих больных превышал показателей контрольной группы на 23,3 и 25,9% ($P < 0,01$). Отмечалось снижение ЭЗВД на 36,8 и 38,6% по сравнению контрольной группой. Исходно показатель чувствительности ПА к напряжению сдвига у больных с II ФК ХСН было снижено на 28,5 и 35,7% от показателей контрольной группы в 1 и 2 группах, соответственно.

При III ФК в обеих группах отмечались серьезные нарушения ЭЗВД, указывающее на резкое ухудшение функционального состояние эндотелия: в 1 группе ЭЗВД снизилась у 68% больных, у 30% - выявлена патологическая вазоконстрикция и лишь у 2% ЭЗВД ПА сохранялась; во 2 группе у 70% больных выявлено снижение ЭЗВД, у 27% - патологическая вазоконстрикция и лишь у 3% ЭЗВД ПА сохранялась. Отмечалось достоверное снижение систолической скорости кровотока на 28,2 и 27,3%, диастолической на 62 и 62,2% ($P < 0,01$) от контрольной в 1 и 2 группах, соответственно. Отмечалось снижения средней скорости кровотока у больных первой и второй группы с III ФК ХСН на 36,2 и 35,6% по сравнению с данными здоровых лиц, составляя $38,7 \pm 1,84$ и $39,1 \pm 1,1$ см/с соответственно. Диа-

метр ПА была ниже на 19,5 и 17,1% у больных в 1 и 2 группах. При III ФК ХСН ЭЗВД составил $5 \pm 3,9$ и $4,8 \pm 4,5\%$ соответственно, против $11,4 \pm 1,7\%$, т.е. отмечалось снижение этого показателя на 56,5 и 58,2% ($P < 0,001$). Пульсативный индекс исходно у больных с III ФК ХСН превышал показателей контрольной группы на 36,5 и 38,4% ($P < 0,01$). Анализ данных резистивного индекса показал, что у этот показатель была выше на 29,6 и 31,2% ($P < 0,05$) в 1 и 2 группах, соответственно, по сравнению с контрольной группой. У больных III ФК ХСН в обеих группах наблюдения отмечалось выраженное снижение показателя чувствительности ПА к напряжению сдвига - на 64,3% ($P < 0,001$) от показателей контрольной группы.

Изменение диаметра ПА после пробы с НТГ представляет функционально-морфологический субстрат эндотелинезависимой вазодилатации (ЭЗВД). При этом у всех больных отмечалась почти одинаковая реакция на вазодилатацию. В 1 группе показатели ЭЗВД составили $14 \pm 2,29$; $14,2 \pm 4,5$ и $15,8 \pm 5,2\%$ и 2-ой - $15,8 \pm 1,66$; $15,3 \pm 3,6$ и $15,2 \pm 4,54\%$ соответственно ФК. Возможно, это связано с процессами ремоделирования сосудов при ХСН: преобладание вазоконстрикторной реакции при проведении пробы с РГ и обусловленным этим снижением продукции NO. А экзогенное внесение NO восполняло его дефицит, усиливая вазодилатацию при проведении пробы с НТГ (Schoeme N., 2001; Бувальцев В.И., 2004; Ситникова М.Ю., 2005).

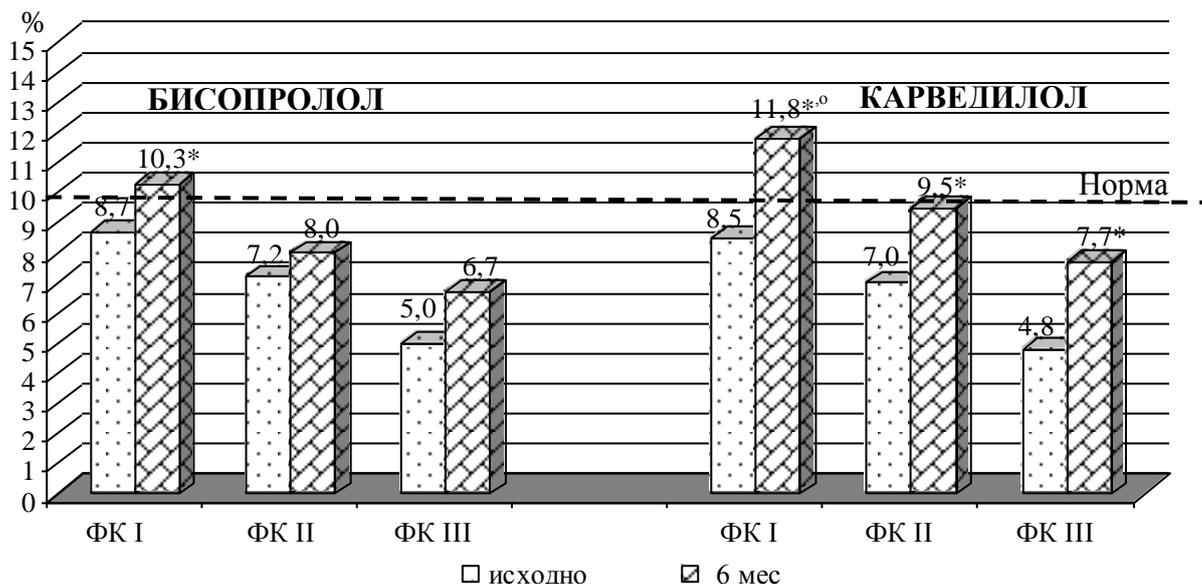
На фоне комплексного лечения с бисопрололом и карведилолом у больных I ФК ХСН 1 и 2 групп через 6 мес. достоверно увеличивалась ЭЗВД - на 18,3 и 38,8% ($P < 0,05$), соответственно. Отмечалось увеличения диаметра ПА на 4,6 и 11,9% ($P < 0,005$) на фоне бисопролола и карведилола. Систолический скорость кровотока увеличился на 3,6 и 12,8 %, а диастолический на 10,5 и 55%. Средняя скорость кровотока достоверно увеличилась от исходной на 4,9 и 20,9% ($P < 0,001$). Резистивный индекс уменьшился 1,3 и 11,8%, пульсативный индекс 4,2 и 17,8%. Достоверно повышалась чувствительность ПА к напряжению сдвига на 30 и 40% ($P < 0,005$), соответственно, в первой и второй группах.

При длительной терапии бисопрололом у больных II ФК ХСН отмечен лишь некоторое усиление ЭЗВД на 11,1%, а после карведилола этот показатель достоверно увеличился на 35,7% ($P < 0,05$) (рис.2.), аналогично увеличивался и диаметр ПА: после бисопролола на 10,5%, а карведилол увеличивал его на 12,8% ($P < 0,001$). Систолический скорость кровотока увеличился на 1,4 и 7,9%, а диастолический на 13,5 и 35,4%.

Средняя скорость кровотока ускорялась на 3,6 и 12,6% ($P < 0,001$) от исходного. Резистивный индекс уменьшился на 3,8 и 6,3%, а пульсативный на 5,4 и 10,6%. Чувствительность ПА к напряжению сдвига в первой группе почти не изменилась, а во второй группе увеличивалась на 33,3% ($P < 0,001$) соответственно.

На фоне комплексного лечения с включением бисопролола и карведилолом у больных III ФК ХСН через 6 мес. ЭЗВД усиливалась на 34 и 60,4% ($P < 0,02$), соответственно, от исходного (рис 2). Диаметр ПА увеличивался на 6 и 8,8% соответственно ($P < 0,01$). Систолический скорость кровотока увеличился на 2,7 и 2,9% и диастолический на 15,2 и 30%. Повышалась и средняя скорость кровотока на

4,6% после курса бисопролола и - на 6,7% ($P<0,01$) на фоне карведилола. Резистивный индекс уменьшился 2,4 и 6%, а пульсативный 4,2 и 9%. Чувствительность ПА к напряжению сдвига повысился в 1,6 и 2 раза от исходной.



Влияние лекарственной терапии на ЭЗВД у больных ХСН I-III ФК

Примечание: *- $P<0,05$ по сравнению с исходом.

Рис.2

Таким образом, у больных ХСН, в зависимости от степени тяжести ХСН, прогрессирования РЛЖ, усиливается дисфункция эндотелия: снижаются ЭЗВД, скоростные показатели кровотока, тонус сосудов и чувствительность ПА к напряжению сдвига. При длительной комплексной терапии больных I-III ФК ХСН с включением бисопролола и карведилола нарушенные показатели восстанавливались: увеличивались диаметр и скорость кровотока, чувствительность ПА к напряжению сдвига.

Результаты исследования функциональной активности тромбоцитов у больных I ФК ХСН показали, что у больных 1 и 2 групп агрегационная активность тромбоцитов (ААТ) был достоверно выше в 2,6 и 2,5 раза, чем у здоровых лиц, составляя $1,85\pm 0,94$ и $1,9\pm 1,07$ мкмоль АДФ, соответственно, против $4,72\pm 0,22$ мкмоль АДФ. Исходная скорость агрегации тромбоцитов (V_{ap}) составила $1,79\pm 0,52$ и $1,8\pm 0,51$ см/мин, против $0,34\pm 0,5$ см/мин, а максимальная амплитуда (A_{max}) $2,43\pm 0,46$ и $2,38\pm 0,52$ см, против $0,5\pm 0,07$ см, соответственно. Отмечалось достоверное повышение скорости агрегации на 5,2 и 5,3 раза и максимальной амплитуды агрегации на 4,8 и 4,9 раза, по сравнению с данными КГ. При II ФК ХСН в обеих группах ААТ была на 2,7 и 2,65 раза ниже, а скорость агрегации тромбоцитов и максимальная амплитуда – на 5,5 и 5,8 раза и на 5,6 и 5,8 раза, соответственно, выше, чем у здоровых лиц. Аналогично, но более выражено изменялись показатели при III ФК ХСН: ААТ была на 3,2 и 3 раза ($P<0,001$) меньше, чем у здоровых лиц, скорость агрегации тромбоцитов и максимальная амплитуда – выше на 8,5 и 5,5 раза, на 7 и 7,2 раза ($P<0,02$), соответственно.

После шестимесячной терапии бисопрололом у больных I ФК ХСН достоверно снижались: показатели функциональной активности тромбоцитов $V_{ар}$ на 49,7 ($P < 0,001$) и A_{max} - на 42,7% ($P < 0,01$) от исходного уровня; ААТ увеличивалась в 2,2 раза от исходной ($P < 0,001$). После курса карведилола достигнуто более выраженное снижение показателей функциональной активности тромбоцитов: $V_{ар}$ - на 61,6 ($P < 0,001$) и A_{max} - на 62,1% ($P < 0,001$); и ААТ увеличилась в 2,4 раза ($P < 0,001$).

У II ФК эффект бисопролола был следующим: увеличение ААТ – в 2,3 раза, снижение $V_{ар}$ и A_{max} от исходного на 59,2 и 54% ($P < 0,001$). Карведилол способствовал к достоверному увеличению ААТ в 2,7 раза ($P < 0,001$), снижению $V_{ар}$ и A_{max} на 72,2 и 63,6% ($P < 0,001$), соответственно.

При III ФК ХСН после курса бисопролола отмечалась тенденция к увеличению показателя ААТ в 1,8 раза, а $V_{ар}$ и A_{max} – снизились на 48,2 и 57,1% ($P < 0,001$). Карведилол повлиял на показатели более выражено: показатели функциональной активности тромбоцитов - $V_{ар}$ и A_{max} – снизились на 64,2 и 72,2% ($P < 0,005$), ААТ достоверно увеличилась в 2,5 раза ($P < 0,001$) (табл.4).

Изменения уровня фактора фон Виллебранда является экспериментально и клинически доказанным маркером отражающий функциональное состояние эндотелия. При исследовании исходного уровня ФФВ у больных с I ФК ХСН по сравнению с контрольной была повышена на 11,7% и 14,5%, составляя $125,6 \pm 5,3\%$ и $128,7 \pm 7,32\%$ в первой и во второй группе соответственно, против $112 \pm 13,9\%$ у здоровых лиц. У больных со II ФК ХСН исходный уровень ФФВ у больных первой и во второй группы составил $158 \pm 3,46\%$ и $157,3 \pm 3,09\%$ соответственно, т.е. отмечалась достоверное увеличение этого показателя от контрольной на 40,5% и 39,9%. У больных с III ФК ХСН при исследовании ФФВ был достоверно высоким на 51,4% и 56,3% ($P < 0,001$), чем у здоровых лиц, составляя $170,2 \pm 6,37\%$ и $175,7 \pm 6,37\%$ у больных первой и во второй группе соответственно. Уровень ФФВ, определяемый в плазме крови у больных с ХСН, зависит от степени функционального класса, наибольшие его величины наблюдались у больных с III ФК.

После лечения бисопрололом и карведилолом уровень ФФВ снизился на 4,1% и 10% ($P < 0,05$) при I ФК, на 15,3 и 23,3% ($P < 0,05$) при II ФК. У больных с III ФК ХСН отмечалась тенденция к увеличению ФФВ на 3,2% на фоне бисопролола и достоверное увеличения показателя на 25,8% ($P < 0,05$) от исходной на фоне карведилола (табл.4).

Таблица 4

Динамика гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных I-III ФК ХСН на фоне карведилола и бисопролола

Показатели	ФК	Бисопролол		Карведилол	
		Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ААТ, мкм АДФ	I	$1,8 \pm 0,94$	$4,1 \pm 0,88^*$	$1,9 \pm 1,07$	$4,5 \pm 0,70^*$
	II	$1,7 \pm 1,28$	$4,1 \pm 0,93^*$	$1,7 \pm 0,72$	$4,8 \pm 0,42^*$
	III	$1,5 \pm 1,60$	$2,7 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,36$	$4,1 \pm 0,88^*$

ФФВ, %	I	125,6±5,3	120,5±4,9*	128,7±7,32	115,8±4,42*
	II	158,0±3,46	133,7±3,96*	157,3±3,09	120,6±1,65*
	III	170,2±6,37	164,6±7,01	175,7±5,44	130,4±3,34*

Примечания: *- P<0,01 по сравнению с исходом. ◊- меж. групп.

При длительной комплексной терапии с включением бисопролола и карведилола у больных с I-II ФК ХСН наблюдалось улучшение функционального состояния эндотелия: увеличение диаметра и скоростных показателей кровотока, чувствительности ПА к напряжению сдвига, снижение агрегационной активности тромбоцитов и уровня ФФВ. У больных с выраженными признаками ХСН с III ФК карведилол продемонстрировал высокую эффективность, улучшая не только сократительную способность и структурно-геометрические параметры ЛЖ, но и достоверно улучшая функциональное состояние эндотелия, благоприятно влияя на функциональные и гуморальные маркеры ЭД.

Положительный эффект карведилола у больных с III ФК ХСН на показатели эндотелиальной дисфункции связано с дополнительным α -адреноблокирующим и антиоксидантным свойствами препарата и согласуется с данными других исследователей (Farre A.L., 2001; Ситникова М.Ю. и соавт., 2002; Бувальцев В.И., 2004; Cleland J.G.F., 2004; Hallerman J.P., 2005).

Таким образом, применение карведилола и бисопролола в комплексе со стандартной терапией больных с ХСН не только улучшает структурно-геометрические параметры ЛЖ, повышает толерантность к физической нагрузке и функциональную активность больных, но и улучшает функциональное состояние эндотелия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные выводы

1. Постинфарктное ремоделирование приводит не только к структурной перестройке левого желудочка, сопровождаемому дилатацией полостей, снижением сократительной способности миокарда с развитием ХСН, но и ремоделированию сосудов.

2. Дисфункция эндотелия у больных ХСН связана с прогрессированием заболевания и характеризуется снижением ЭЗВД, выраженной парадоксальной вазоконстрикцией, усилением агрегационной активности тромбоцитов и секреции фактора фон Виллебранда, которые более выражены у больных с III ФК ХСН.

3. Шестимесячная терапия карведилолом и бисопрололом способствует улучшению клинического течения ХСН, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшая показатели качества жизни.

4. Шестимесячная терапия карведилолом и бисопрололом приводит к регрессу патологического ремоделирования ЛЖ у больных перенесших ИМ, осложненный ХСН, характеризующиеся уменьшением размеров и объемов ЛЖ, повышением сократительной способности миокарда и улучшением геометрических параметров ЛЖ.

5. Длительная терапия карведилолом и бисопрололом способствует коррекции дисфункции эндотелия, выражающейся в улучшении эндотелий зависимой вазодилатации, уменьшению сосудистого тонуса, увеличению скорости кровотока у больных с I-II ФК ХСН.

6. Длительное применение карведилола и бисопролола у больных с I-II ФК ХСН снижает агрегационную активность тромбоцитов и уровень фактора фон Виллебранда, являющихся гуморальными маркерами эндотелиальной дисфункции.

7. У больных с III ФК ХСН шестимесячная терапия карведилолом улучшает эндотелий зависимую вазодилатацию, уменьшает сосудистый тонус, функциональную активность тромбоцитов и уровень фактора фон Виллебранда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации диагностики эндотелиальной дисфункции у больных ХСН, наряду с определением эндотелийзависимой вазодилатации, рекомендуется оценить функциональную активность тромбоцитов и уровень фактора фон Виллебранда, являющихся гуморальными маркерами эндотелиальной дисфункции.

2. Для улучшения клинического течения заболевания и коррекции дисфункции эндотелия у больных с I-II ФК ХСН рекомендуется назначение бисопролола в дозе 5-10 мг/сут или карведилола – 25-50 мг/сут.

3. Больным III ФК ХСН с дисфункцией эндотелия с целью улучшения эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшения сосудистого тонуса и снижения гуморальных маркеров рекомендуется применять карведилол в дозе 25-50 мг/сут.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Шаолимова З.М., Атаходжаева Г.А., Зайлобидинов О.Г, Алиева Т.А. Влияние карведилола и бисопролола на параметры качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и резидентов. Тез. докл. - Ташкент, 2006.-С.239-240.

2. Расулова З.Д., Хегай И, Ким Э., Пак Н., Шаолимова З.М., Атаходжаева Г.А. Влияние бета-блокаторов карведилола и атенолола на выраженность сердечной недостаточности и функциональную активность больных с систолической дисфункцией левого желудочка. // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и резидентов. Тез. докл. - Ташкент, 2006.-С.212-213.

3. Марданов Б.У., Шаолимова З.М., Атаходжаева Г.А., Джураева Ш.А. Оценка влияния карведилола на эндотелиальную функцию сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью. // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и резидентов. Тез. докл. - Ташкент, 2006.-С.208-209.

4. Камилова У.К., Авезов Д.К., Шаолимова З.М., Шукурджанова С.М. Влияние карведилола на функциональную активность тромбоцитов у больных хронической сердечной недостаточностью. // Журнал Кардиология Узбекистана.- Ташкент, 2006.-№2.-С.34-36.

5. Камилова У.К., Шаолимова З.М., Авезов Д.К., Шукурджанова С.М., Нуритдинова Н.Б. Функциональное состояние эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН. // «I конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2006». Тез. докл. - Москва, 2006.-С.56-57.

6. Шаолимова З.М., Шукурджанова С.М., Камилова У.К. Изучение функционального состояния эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью. // Журнал Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.- Ташкент. 2007,-№1.-С49-50.

7. Шаолимова З.М, Жураева Ш.А., Рахмонов Р.Р., Дилиев Д.Н., Давлятов Г.К. Влияние карведилола на функциональную активность тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью. // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и резидентов. Тез. докл. - Ташкент, 2007.-С.282-283.

8. Шаолимова З.М, Жураева Ш.А., Рахмонов Р.Р., Алиева Т.А, Ирисов Ж.Б. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и резидентов. Тез. докл. - Ташкент.2007.-С.282-283.

9. Шаолимова З.М, Камилова У.К., Шукурджанова С.М., Авезов Д.К. Оценка функционального состояния эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Человек и Лекарство: XII Российский национальный конгресс. Тез. докл. - Москва, 2007.-С.465.

10.Шаолимова З.М., Камилова У.К. Фактор Виллебранда - маркер дисфункции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью. // Информационное письмо: № 0062. -Ташкент, 2007.

11. Камилова У.К.,Шукурджанова С.М., Шаолимова З.М., Жураева Ш.А., Рахмонов Р.Р. Влияние Карведилола и Бисопролола на параметры качества жизни у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью. // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов. Тез. докл. -Ташкент, 20-21 сентября 2007 г. -С.63-64.

12. Шаолимова З.М., Камилова У.К., Авезов Д.К., Жураева Ш.А., Омаров Х.Б. Фактор Виллебранда и сосудодвигательная функция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью. // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов. Тез. докл. Ташкент, 20-21 сентября 2007. -С.102.

13. Шукурджанова С.М., Шаолимова З.М., Камилова У.К., Авезов Д.К., Жураева Ш.А. Влияние Бисопролола и Карведилола на процессы ремоделирования левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом. // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов. Тез. докл. -Ташкент 20-21 сентября 2007. - С.105-106.

14. Авезов Д.К., Шаолимова З.М., Камилова У.К., Жураева Ш.А., Рахмонов Р.Р. Влияние длительной терапии Карведилолом на функциональную активность

тромбоцитов у больных хронической сердечной недостаточностью. // Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ. Тез. докл. - Москва, 2007. - С.105-106.

15. Камилова У.К., Жураева Ш.А., Рахмонов Р.Р., Шаолимова З.М. Оценка сравнительной эффективности бисопролола и карведилола на процессы ремоделирования левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью. // II конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность- 2007». Тез. докл. - Москва, 2007.-С.72.

16. Камилова У.К., Шаолимова З.М., Аvezов Д.К., Жураева Ш. А., Рахмонов Р.Р. Влияние карведилола на функциональную активность тромбоцитов у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью. // II конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность- 2007». Тез. докл. - Москва, 2007.-С.72-73.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Шаолимова Зулфия Мирабитовнанинг 14.00.06 – кардиология ихтисослиги бўйича «Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда карведилол ва бисопрололнинг эндотелий дисфункциясига таъсири» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч сўзлар: инфарктдан кейинги ремоделланиш, сурункали юрак етишмовчилиги, эндотелий дисфункцияси, тромбоцитлар функционал фаоллиги, фон Виллебранд омили, карведилол, бисопролол.

Тадқиқот объектлари: I-III функционал синф (ФС) сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан асоратланган инфарктдан кейинги кардиосклероз (ИККС) билан хасталанган 100 та бемор эркаклар олти ой давомида кузатилди.

Ишнинг мақсади: I-III ФС СЮЕ билан асоратланган ИККС ли беморларда чап қоринчанинг инфарктдан кейинги ремоделлашуви, эндотелий дисфункцияси жараёнларига карведилол ва бисопрололнинг таъсирини қиёсий ўрганиш.

Тадқиқот усуллари: олти минутли тест, ҳаёт сифатини (ҲС) ва бемор клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи бўйича ўрганиш, эхокардиография, реактив гиперемия ва нитроглицеринли тест билан елка артерияси доплерографияси, тромбоцитлар функционал фаоллиги ва қон плазмасида фон Виллебранд омилини аниқлаш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: ИККСдан кейин ривожланган СЮЕ билан хасталанган беморларнинг клиник ҳолати, жисмоний юкламага толерантлиги, ҲС, юрак структур-геометрик кўрсаткичлари, шунингдек эндотелий дисфункцияси функционал ва гуморал маркёрлари комплекс таҳлили ўтказилди. Олиб борилган текширув кўрсатишича, чап қоринча инфарктдан кейинги ремоделлашуви ва томирлар ремоделлашуви жараёни ўзаро боғлиқ бўлиб, нейрогуморал тизимларни фаоллашуви натижасидир. СЮЕ билан хасталанган беморларда карведилол ва бисопрололни 6 ой давомида қўлланилиши натижасида жисмоний юкламага чидамлилик ортиши, беморларнинг клиник аҳволи, ҲС

кўрсаткичлари, гемодинамик кўрсаткичлар, юракнинг структур-геометрик параметрлари, ЧҚ миокардининг қисқарувчанлик хусусиятларини ишончли яхшиланиши билан бирга эндотелий функционал ҳолати ҳам яхшиланиши аниқланди. СЮЕ I-II ФС билан хасталанган беморларда карведилол ва бисопролол эндотелий функционал ҳолатини, яъни эндотелийга боғлиқ вазодилатацияни яхшилади, томирлар тонусини, тромбоцитлар агрегация фаоллиги ва фон Виллебранд омилини миқдорини камайтиради. СЮЕ III ФС билан хасталанган беморларда карведилолнинг бисопрололга нисбатан эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларига яққол ижобий таъсири аниқланди.

Амалий аҳамияти: СЮЕ билан хасталанган беморларда чап қоринча ремоделлашуви жараёни ва эндотелий дисфункцияси функционал ва гуморал маркерлари ўзаро боғлиқлиги аниқланди. Эндотелий функциясининг функционал ва гуморал маркерларини аниқлаш миокард инфаркт ўтказган беморларда эндотелий дисфункциясини эрта диагностикасини оптималлаштиради.

Чап қоринча ремоделлашуви жараёни эндотелий дисфункцияси билан боғлиқ равишда келганда бета адреноблокаторларни қиёсий қўллашга кўрсатма ишлаб чиқилди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: мазкур тадқиқотда қилинган хулоса ва амалий тавсиялар ахборот хати кўринишида ёзилди ва Тошкент тиббиёт академияси – 1 клиникаси ва Ихтисослашган тиббий реабилитация ва жисмоний тарбия илмий маркази кардиология бўлимларида амалиётга жорий қилинган.

Қўлланиш соҳаси: даволаш-профилактик муассасаларининг терапевтик, кардиологик ва функционал диагностика бўлимлари.

РЕЗЮМЕ

диссертации Шаолимовой Зулфии Мирабитовны на тему: «Влияние карведилола и бисопролола на дисфункцию эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.06. – кардиология

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование ЛЖ, дисфункция эндотелия, функциональная активность тромбоцитов, фактор фон Виллебранда, карведилол, бисопролол.

Объекты исследования: 100 больных, мужского пола с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III ФК, которые наблюдались в течение 6 месяцев.

Цель исследования: Изучить в сравнительном аспекте влияние карведилола и бисопролола на процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка, дисфункцию эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса.

Методы исследования: тест шестиминутной ходьбы, оценка клинического состояния по ШОКС, исследование качества жизни (КЖ), эхокардиография, до-

плерография плечевой артерии с пробой реактивной гиперемии и нитроглицериновым тестом, определение функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда в плазме крови.

Полученные результаты и их новизна: Проведена комплексная оценка клинического состояния, толерантности больных к физической нагрузке, параметров качества жизни, гемодинамики, структурно-геометрические показатели сердца, а также функциональных и гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ХСН. В результате проведенных исследований получены данные, свидетельствующие о взаимосвязанности процессов постинфарктного ремоделирования ЛЖ и ремоделирования сосудов у больных ХСН, обусловленных активацией нейрогуморальных систем. Доказано, что длительное применение карведилола и бисопролола наряду с улучшением течения болезни, качества жизни больных, структурно-геометрических параметров сердца улучшает и дисфункцию эндотелия, характеризующейся повышением эндотелийзависимой вазодилатации, снижением тонуса сосудов, функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда.

Установлено, что применение карведилола на фоне комплексной терапии в сравнении с бисопрололом, приводит к более выраженному улучшению функции эндотелия, снижению функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда у больных с III ФК ХСН.

Практическая значимость: Выявлена взаимосвязь между функциональными, гуморальными маркерами дисфункции эндотелия и процессами ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН. Определение функциональных и гуморальных маркеров функции эндотелия позволят оптимизировать раннюю диагностику дисфункции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Разработаны показания к дифференцированному назначению БАБ в зависимости от дисфункции эндотелия во взаимосвязи с ремоделированием ЛЖ.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты работы внедрены в практику работы в отделениях кардиологии Первой клиники Ташкентской медицинской академии и Специализированном научном центре медицинской реабилитации и физической терапии МЗ РУз . Оформлено 1 информационное письмо.

Область применения: отделения терапии, кардиологии, функциональной диагностики медицинских клиник.

RESUME

Thesis of Shaolimova Zulfiya Mirabitovna on the scientific degree competition of the doctor of sciences (philosophy) in medicine speciality 14.00.06 - cardiology subject:

“Effect of carvedilol and bisoprolol on the endothelial dysfunction in the patients with chronic heart failure”

Key words: postinfarction remodeling of left ventricle (RLV), endothelial dysfunction, platelet aggregation, factor von Willebrand, carvedilol and bisoprolol.

Subjects of the inquiry: 100 patients with postinfarction cardiosclerosis (PICS) complicated by I-III functional classes (FC) chronic heart failure (CHF) during 6 months have been observed.

Aim of inquiry: to evaluate comparative clinical-hemodynamic efficacy of carvedilol and bisoprolol on postinfarction remodeling processes in left ventricle (LV) and endothelial dysfunction of patients with PICS complicated by I-III FC CHF.

Method of inquiry: test of six minutes' walking (TSW), Scale of an estimation of a clinical condition (SECC), investigating of the quality of life (QL), echocardiography, dopplerography of humeral artery was performed with assessment of flow-dependent in the probe with reactive hyperemia and nitroglycerin (NGT), platelet aggregation and the level factor of von Willebrand in the blood serum.

The results achieved and their novelty: Complex assessment of clinical state, tolerance of patients to physical loading, QL, SECC, hemodynamic parameters, structural-geometrical indices of postinfarction cardiac RLV and parameters of endothelial dysfunction have been conducted. The carried out study results showed the association of postinfarction remodeling of LV processes and remodeling of vessels provided by neurohumoral system activation. A reliable effect of carvedilol and bisoprolol on tolerance to physical loading, QL parameters, hemodynamic indices, structural-geometrical heart parameters, contractility of the myocardium in LV for prolonged six months therapy pronounced. A reliable improvement of endothelial dysfunction and characterized by endothelial depended vasodilatation, decreased vessel tone, platelet aggregation and the level factor of von Willebrand in patients with I-II FS CHF, by effect of prolonged therapy with carvedilol and bisoprolol was proved. Carvedilol effected positively on parameters of endothelial dysfunction in patients with III FS CHF.

Practical value: It has been revealed the functional, humoral markers of endothelial dysfunction and parameters of remodeling in patients with CHF. Definition of functional and humoral endothelial markers functions can optimize early diagnostics in postmyocardial infarction patients. Parameters to differential administration beta adrenoblockers depending on endothelial dysfunction with LV remodeling relationship have been developed.

Degree of embed and economic effectivity: results and conclusions of research are introduced into practice of work in the department of Cardiology at the 1st clinic of the Tashkent Medical Academy, an Information Letter has documented.

Sphere of usage: departments of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics of clinics.