

Влияние бисопролола и ивабрадина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения

Д.С. Вундервальд¹, А.Л. Хохлов¹, О.В. Трофимова²,
Н.Н. Вундервальд³, И.Н. Каграманян¹

¹ – Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

² – Клиническая больница № 2, Ярославль

³ – Дорожная клиническая больница на станции. Ярославль ОАО «РЖД», Ярославль

Контактная информация: Хохлов Александр Леонидович alekskhokhlov@yandex.ru

Важным результатом работы является вывод о том, что ивабрадин в сравнении с бисопрололом не уступал последнему по степени влияния на снижение ЧСС и уровень СРБ. Однако на фоне применения бисопролола отмечалось достоверное снижение уровня ЭТ-1 плазмы, что может свидетельствовать о снижении процессов воспаления и повреждения в сосудистом эндотелии, а, следовательно, и торможении процессов коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: бисопролол, ивабрадин, эндотелиальная дисфункция, стенокардия напряжения.

В 2008 г. суммарная смертность от ИБС в мире составила 7,25 млн человек, что в общей структуре смертности составляет 12,8%. Смертность от ИБС лидирует в странах со средним уровнем дохода и в странах с высоким уровнем дохода и составляет 5,27 и 1,42 млн чел., что в процентном соотношении выглядит как 13,7 и 15,6% в структуре общей смертности.

Среди факторов риска ИБС значительная роль отводится частоте сердечных сокращений. Повышение ЧСС в конечном итоге приводит к развитию ишемии миокарда за счет укорочения продолжительности диастолы.

Сегодня теория развития атеросклероза особо выделяет асептическое воспаление эндотелия. Одним из маркеров асептического воспаления является С-реактивный белок, умеренное повышение которого отражает хроническое субклиническое воспаление сосудистого эндотелия, что со временем приводит к развитию атеросклероза и тромбоза. Есть все основания полагать, что СРБ

служит не только показателем воспаления сосудистого эндотелия, но и сам является активным участником-медиатором процессов атеротромбоза. Еще одним маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции является эндотелин (ЭТ-1), высокие уровни которого наблюдаются при ишемии миокарда. Индикатором повреждения эндотелия является синтезируемый в эндотелии фактор Виллебранда. Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и клинической тяжестью стенокардии [1-9].

При ИБС антиишемическими препаратами выбора являются β-адреноблокаторы. Посредством урежения ЧСС и удлинения эффективной диастолы β-адреноблокаторы приводят к уменьшению ишемии миокарда. Недостатком всех β-адреноблокаторов является их ограниченное применение при следующей сопутствующей патологии: бронхиальная астма, ХОБЛ, атеросклеротические поражения периферических

артерий, гипотония и пр. Новый класс антиангинальных препаратов – ингибиторов If – каналов клеток синусового узла и его первый представитель ивабрадин таких недостатков лишен. По результатам исследования BEAUTIFUL, назначение ивабрадина больным стабильной стенокардией при достижении ЧСС ≤ 70 уд./мин. снижает риск развития ИМ на 36%. Эффекты ивабрадина достигаются без отрицательного воздействия на сократимость миокарда, гемодинамическое состояние и электрофизиологические характеристики сердца.

Цель. Провести сравнительную оценку влияния препаратов бисопролол и ивабрадин на ЧСС, показатели воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения.

Материалы и методы

Обследованы 100 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс 1-3. Критериями исключения являлись перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, стойкие нарушения ритма сердца и нарушения проведения высокой степени, синусовая брадикардия с ЧСС ≤ 55 уд./мин., а также возраст старше 75 лет.

Все пациенты случайным образом были рандомизированы на две группы: пациенты, принимающие бисопролол (группа I); пациенты, принимающие ивабрадин (группа II).

В группу I вошли 50 пациентов, средний возраст которых составил 61,4 ± 8,3 г. Из них женщин – 34 (средний возраст 62,9 ± 8,6), мужчин – 16 (средний возраст 58 ± 6,6). В группу II также вошли 50 пациентов, средний возраст, которых составил 62,3 ± 8 г.: женщин – 38 (средний возраст 63,2 ± 7,8), мужчин – 16 (средний возраст 58 ± 6,6).

Всем пациентам при включении в исследование и по его завершении проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; для косвенного выявления степени влияния на процессы дисфункции и повреждения эндотелия определяли уровни СРБ, ЭТ-1 и фактора Виллебранда плазмы крови.

Все вычисления производились с использованием пакета программ Statistica 8.0. Оценивали характер распределения по W-критерию Шапиро-Уилка. Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы статистики (критерий Вилкоксона). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Длительность исследования составила 6 мес. Средние дозы препаратов составили 5,26 ± 1,3 мг для бисопролола и 10,19 ± 2,59 мг для ивабрадина, что соответствует средним терапевтическим дозам.

Средняя и максимальная ЧСС в группе I на начальной стадии составляла 72,7 ± 1,1 и 125,6 ± 3,0 уд./мин. В группе II – 74,2 ± 1,3 и 130,4 ± 2,7 уд./мин. По окончании исследования аналогичные показатели ЧСС составили 63,4 ± 0,8 и 108,2 ± 2,0 уд./мин. для группы I и 62,8 ± 1,2 и 106,4 ± 3,3 уд./мин. для группы II. Исходно и по окончании исследования разница между показателями ЧСС в обеих группах была не достоверна, что указывает на однородность исследуемых групп и на сопоставимую эффективность бисопролола и ивабрадина по снижению ЧСС.

Уровень СРБ в первой группе изначально составлял 0,32 ± 0,11 мг/дл, при завершении исследования 0,08 ± 0,04 мг/дл ($p < 0,05$); уровень ЭТ-1 – 0,71 ± 0,5 и 0,54 ± 0,1 ($p < 0,05$); уровень фактора Вил-

лебранда – $1,31 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,9$ ($p > 0,05$). В группе II: СРБ – $0,6 \pm 0,13$ и $0,3 \pm 0,09$ ($p < 0,05$); ЭТ-1 – $1,12 \pm 0,5$ и $1,34 \pm 0,2$ ($p > 0,05$); фактор Виллебранда – $2,03 \pm 0,6$ и $1,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Снижение уровня СРБ было достоверным в обеих группах. ЭТ-1 достоверно снижался только в группе I. Динамики показателей фактора Виллебранда ни на фоне приема бисопролола, ни ивабрадина продемонстрировать не удалось.

Выводы

Первый представитель нового класса антиангинальных и антиишемических препаратов-блокаторов If-каналов синусового узла ивабрадин, в сравнении с бисопрололом, не уступал последнему по степени влияния на снижение ЧСС и уровень СРБ. Однако на фоне применения бисопролола отмечалось достоверное снижение уровня ЭТ-1 плазмы, что может свидетельствовать о снижении процессов воспаления и повреждения в сосудистом эндотелии, а, следовательно, и торможении процессов коронарного атеросклероза.

Список литературы

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца.

Стратегия и тактика лечения. Москва «Реафарм» 2003. 256 с.

2. Маколкин В.И. β -адреноблокаторы в начале XXI века (перспективы применения). // Русский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 382-387.

3. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика: приложение к журналу. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Москва. 2008. № 6. 40 с.

4. Всемирная организация здравоохранения. Десять ведущих причин смерти. <http://www.who.int>

5. Blann A.D. Von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease. J Rheumatol, 1993. Vol. 20. P. 1469-1471.

6. Camm A.J. How does pure heart rate lowering impact on cardiac tolerability? European Heart Journal Supplements. 2006. 8. D9-D15.

7. Cobb F.R. Assessing risk for coronary heart disease: Beyond Framingham. Am Heart J. 2003. 146: 572-80.

8. Palatini P., Casiglia E., Julius S., Pessina A.C. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. Arch Intern Med. 1999. 159. 585-592.

9. Tardif J-C., Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. European Heart Journal Supplements. 2006. 8: D24-D29.

Effect of Bisoprolol and Ivabradine on heart rate, amount of inflammation and endothelium dysfunction in patients with coronary artery disease: stable angina of effort

D.S. Vundervald, A.L. Khokhlov, O.V. Trofimova,
N.N. Vundervald, I.N. Ghahramanyan

An important result is the conclusion that in terms of influence on the decrease in heart rate and CRP ivabradine compared with bisoprolol did not inferior to him. However, during treatment with bisoprolol significantly reduced levels of ET-1 plasma were registered, which may indicate a decrease in processes of inflammation and damage of the vascular endothelium and, consequently, inhibition of coronary atherosclerosis.

Key words: bisoprolol, ivabradine, endothelial dysfunction, angina.

Способность цитофлавина влиять на антиоксидантную систему защиты организма

О.А. Горошко, О.А. Чеча, Е.Ю. Демченкова

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Горошко Ольга Александровна elmed@yandex.ru

В работе определено влияние цитофлавина на компоненты антиоксидантной системы защиты организма (каталаза, малоновый диальдегид, 2,3-ДФГ) при патологиях сосудистого генеза. Установлено, что цитофлавин обладает способностью разово мощно влиять на состояние системы антиоксидантной защиты организма в сторону ее стабилизации и уменьшать тканевую гипоксию.

Ключевые слова: антиоксидантная система защиты, цитофлавин, каталаза, 2,3-ДФГ.

Лекарственное средство цитофлавин представляет собой смесь веществ, играющих важную роль в обменных и окислительно-восстановительных процессах организма, и включает в себя янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, рибофлавин мононуклеотид [1].

Препарат прошел клинические испытания, зарегистрирован на территории РФ и рекомендован при следующих заболеваниях: острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия 1–2 стадии и последствия нарушений мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга), токсическая и гипоксическая энцефалопатия при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркотическом угнетении сознания.

Цель. Определить влияние цитофлавина на некоторые компоненты антиоксидантной системы защиты организма при патологиях сосудистого генеза.

Материалы и методы

Влияние на антиоксидантную систему защиты организма оценивалось определением промежуточных продук-

тов липидно-перекисного процесса, в т.ч. малонового диальдегида по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты) [3], и активностью каталазы (КАТ) [2] в плазме крови. Также определяли уровень тканевой гипоксии по содержанию 2,3-дифосфолипидной кислоты (2,3-ДФГ) [4]. 2,3-ДФГ, связываясь с молекулой гемоглобина способствует лучшей диссоциации оксигемоглобина на гемоглобин и кислород, и, следовательно, отдаче кислорода тканевым окислительно-восстановительным ферментам.

Цитофлавин вводили разово в количестве 10,0 г внутривенно капельно в течение 40 мин. Измерения ТБК-реактантов, КАТ и 2,3-ДФГ проводили до введения препарата и сразу после капельницы.

Результаты и их обсуждение

Нами проведены исследования активности препарата в плазме крови пациентов с энцефалопатией сосудистого генеза и ишемической болезнью головного мозга. Было обследовано 15 больных: 7 женщин и 8 мужчин. Норму содержания ТБК-реактантов, КАТ и 2,3-ДФГ опреде-