

УДК 616-005.4-08-06:616.12-009.72.02

С.В. Широкова

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ВПЛИВ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ТА ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У роботі представлено результати порівняльного аналізу ефективності застосування різних схем антиішемічної терапії у пацієнтів із стабільною стенокардією (СС) II-III ФК. В обстеженні взяли участь 90 хворих на СС, які окрім нітропрепаратів, антиагрегантів та статинів отримували бісопролол (група I), карведилол (група II) та івабрадин (група III). Найбільш ефективного покращання скорчувальної функції міокарда

через рік лікування досягнуто на тлі прийому івабрадину. На тлі проведеної терапії встановлена позитивна динаміка щодо основних показників гемодинаміки через місяць у всіх трьох обстежених групах пацієнтів.

Ключові слова: стабільна стенокардія, бісопролол, карведилол, івабрадин, фракція викиду.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з основних причин розвитку дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності (СН). За даними ряду дослідників, підвищення ефективності вторинної профілактики та лікування ІХС призводить до збільшення частоти виникнення та прогресування СН [4]. Ішемія є провідною причиною виникнення діастолічної дисфункції лівого шлуночка, яка часто передуює систолічній дисфункції, й так само часто з нею поєднуються. За останніх 20 років кількість пацієнтів із клінічними ознаками СН, але не зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) зросла з 38 % до 54 % [1]. Епідеміологічні дослідження показують, що прогноз при діастолічній СН такий же несприятливий, як і при систолічній. Зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) є пріоритетною задачею лікування діастолічної СН, для вирішення якої в теперішній час використовують β -адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів [5]. З урахуванням побічної дії повних терапевтичних доз β -адреноблокаторів перспективним підходом до корекції ЧСС є використання івабрадину [1]. У дослідженні SHIFT доведено його ефективність щодо покращання наслідків лікування пацієнтів зі зниженою фракцією викиду і синусовим ритмом більше 70 за хвилину на тлі максимально переносимих доз β -блокаторів, що супроводжувалося покращанням показників функції систоли лівого шлуночка [6]. Проте у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду ЛШ такі дослідження не проводилися. Особливо перспективним є використання івабрадину в пацієнтів зі СС, які з тих чи інших причин не можуть отримувати β -адреноблокатори.

β -блокатори уповільнюють ЧСС у спокої та при навантаженні приблизно в тій же мірі, що й івабрадин. Однак івабрадин більше, аніж β -блокатори подовжує тривалість діастоли при навантаженні та, на відміну від β -блокаторів, не збільшує часу зниження лівошлуночкової напруги під час ізвольомічної релаксації [2]. Окрім того, в івабрадину також відсутня від'ємна ізотропна дія на міокард, яка є властивою β -

блокаторам [1]. Отже, можна припустити, що івабрадин може спричиняти позитивний вплив на діастолічну функцію ЛШ, який відрізняється від такого в β -блокаторів.

Мета дослідження. Вивчити вплив бісопрололу, карведилолу та івабрадину на основні показники гемодинаміки у хворих на СС, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) впродовж одного місяця лікування та через рік спостереження.

Матеріал і методи. Нами обстежено 90 хворих на СС, які окрім нітропрепаратів (Кардикет, «Schwarz pharma» у дозі 10-40 (23,56 \pm 3,27) мг/добу, аспірин («Bayer AG» 100 мг на добу) та розувастатину (мертеніл, «Гедеон Ріхтер» 10 мг на добу) отримували бісопролол (Конкор, «Nuscomed») у дозі 1,25-7,5 (5,41 \pm 1,36) мг/добу – група I, 30 пацієнтів; карведилол (Коріол, «KRKA») у дозі 6,25-12,5 (9,75 \pm 1,69) мг/добу – група II, 30 пацієнтів; та івабрадин (Кораксан, «Servier») у дозі 5-15 (9,81 \pm 2,13) мг/добу – група III, 30 осіб. Групи пацієнтів репрезентативні за віком (середній вік 51,3 \pm 5,7 року), статтю, тривалістю захворювання (11,9 \pm 3,8 року). Пацієнтів обстежували на момент надходження на стаціонарне лікування, через місяць після призначеної схеми терапії та через рік спостереження. Проводилося клінічне обстеження пацієнтів, ЕхоКГ.

Математичний аналіз отриманих результатів здійснювали з оцінкою середнього значення та стандартної похибки середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалася методом контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента (вірогідними вважалися результати з показником $p < 0,05$). Аналіз у двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів проводився з використанням парного t-критерію Стьюдента. При ненормальному розподілі масивів використовувався t-критерію Вілкоксона. У двох незалежних вибірках при нормальному розподілі застосовувався двовибірковий t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі – U-критерій Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз основних параметрів ЕхоКГ дослідження показав, що на початку лікування достовірних відмінностей між трьома сформованими групами пацієнтів не виявлено. Дослідження проводилося традиційно в поперечному зрізі ЛШ по довгій осі серця з використанням розрахункової формули L.E.Teicholz. Отримані на початку лікування показники наведені в таблиці 1.

Через місяць лікування проведено повторне ЕхоКГ дослідження у всіх трьох групах. Нами виявлено, що впродовж одного місяця на тлі призначеного лікування відбуваються наступні зміни основних показників внутрішньо серцевої гемодинаміки у хворих на СС: щодо розмірів аорти не зареєстровано жодних достовірних змін ні в одній групі пацієнтів ($p > 0,05$); те ж саме стосується й розмірів ЛП – достовірних змін у процесі лікування не виявлено ($p > 0,05$); реєструється деяке збільшення показника КДО в групах I та II, проте різниця при порівнянні з вихідними даними вірогідною не була ($p > 0,05$) та достовірне збільшення показника в групі III ($p < 0,05$); достовірне зниження кінцевого систолічного об'єму (КСО) у пацієнтів всіх трьох груп ($p < 0,05$). Не зареєстровано вірогідних змін показників товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) у жодній із досліджуваних груп ($p > 0,05$), що свідчило про зменшення ознак гіпертрофії міокарда на тлі лікування. Окрім того, виявлено вірогідне зростання інтегрального показника скоротливості ЛШ – загальна фракція викиду (ЗФВ) у пацієнтів груп I, II та III ($p < 0,05$), як наведено в таблиці 2. Причому в осіб групи III позитивні зміни скоротливої здатності міокарда, за показником ЗФВ, виражені більш суттєво порівняно з хворими групи I та II, хоча дані достовірно не розрізнялися ($p > 0,05$).

Можна дійти висновку про більш виражене збільшення скоротливої функції міокарда в групі III пацієнтів зі СС, що пов'язано з включенням до схеми лікування івабрадину, який на відміну від бісопрололу та карведилолу не справляє від'ємного ізотропного впливу на міокард ЛШ та сприяє покращанню скорочувальної функції ЛШ

як за рахунок позитивного впливу на інтегральний показник глобальної скоротливості – ЗФВ, так і параметри, що характеризують поздовжню скоротливість м'язових волокон ЛШ [3].

Таким чином, порівнюючи основні ЕхоКГ показники в пацієнтів груп I, II та III на початку та наприкінці одного місяця лікування, нами виявлено достовірне збільшення показника КДО у пацієнтів групи III (+6,28 %, $p < 0,05$), достовірне зменшення КСО у пацієнтів всіх трьох груп: - 13,81 %, $p < 0,05$ у групі I; - 14,65 %, $p < 0,05$ у групі II та - 18,55 %, $p < 0,05$ у групі III, а також достовірне зростання показника ЗФВ у групі I (+7,31 %, $p < 0,05$), у групі II (+8,63 %, $p < 0,05$), та в групі III (+9,1 %, $p < 0,05$).

Отже, за даними ЕхоКГ у пацієнтів груп I, II та III груп на тлі прийому β -блокаторів або івабрадину після одного місяця лікування відбулося вірогідне покращання гемодинамічних показників, зокрема показника інтегральної скоротливості ЛШ – ЗФВ, причому в групі івабрадину ці зміни були найбільш вираженими, що дозволяє розглядати цей препарат як повноцінну альтернативу β -адреноблокаторам у хворих на СС, у яких прийом препаратів цієї групи утруднений з тих чи інших причин, з метою запобігання розвитку та прогресуванню ознак СН.

Дані ряду епідеміологічних досліджень свідчать про те, що СН залишається одним із найбільш поширених, прогресуючих та прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи. Спільним для всіх епідеміологічних досліджень є висновок щодо різкого зростання частоти виявлення СН у зв'язку зі збільшенням віку пацієнтів [8]. Соціальна значимість СН визначається, перш за все, великою кількістю госпіталізації з приводу СН і пов'язаних із цим величезних фінансових затрат. Поряд із цим, прогностичність із СН надалі залишається одним із найбільш несприятливих. Так, за даними Фремінгемського дослідження, 5-річна смертність у всій популяції пацієнтів із СН становить 65% для чоловіків та 47 % для жінок [1]. ІХС, зокрема її хронічні форми, досить часто ускладнюється синдромом СН [7]. Отже, у зв'язку з тим, що СН исто-

Таблиця 1

Зіставлення основних показників ехокардіографії у М-режимі в групах обстежених осіб перед призначенням лікування

	Група I	Група II	Група III	$P_{1-2, 2-3, 1-3}$
Аорта, см	3,43±0,05	3,42±0,05	3,43±0,05	>0,05
ЛП, см	4,3±0,06	4,31±0,06	4,29±0,06	>0,05
КДР, см	4,89±0,1	4,91±0,1	4,89±0,1	>0,05
КСР, см	3,65±0,05	3,64±0,05	3,68±0,06	>0,05
КДО (Teicholz), мл	140,12±3,36	136,64±3,28	138,49±3,32	>0,05
КСО (Teicholz), мл	56,32±2,21	60,13±2,43	58,46±2,35	>0,05
ТМШП, см	1,21±0,02	1,23±0,02	1,2±0,02	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,1±0,02	1,09±0,02	1,08±0,02	>0,05
ЗФВ, %	53,97±1,39	54,14±1,34	52,63±1,37	>0,05

Таблиця 2

Зіставлення показників ехокардіографії у М-режимі в групах I, II та III обстежених осіб на тлі проведеного лікування (через 1 місяць)

	Група I	Група II	Група III
Аорта, см	3,39±0,04	3,38±0,04	3,41±0,04
ЛП, см	4,1±0,05	4,19±0,06	4,21±0,06
КДО(Teicholz), мл	147,34±3,42	143,67±3,36	147,19±3,51*
КСО(Teicholz), мл	48,54±2,13*	51,32±2,37*	47,61±2,23*
ТМШП, см	1,1±0,02	1,09±0,02	1,07±0,02
ТЗСЛШ, см	1,09±0,05	1,1±0,05	1,09±0,04
ЗФВ, %	57,92±1,56*	58,81±1,43*	57,42±1,64*

Примітка. * - вірогідна різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих (p<0,05)

Таблиця 3

Зіставлення показників ехокардіографії у М-режимі в групах I, II та III обстежених осіб на тлі проведеного лікування (через 1 рік)

	Група I	Група II	Група III
Аорта, см	3,37±0,04	3,4±0,04	3,39±0,04
ЛП, см	4,15±0,06	4,09±0,06	4,23±0,06
КДО(Teicholz), мл	148,61±3,31*	146,54±3,51*	148,37±3,62*
КСО(Teicholz), мл	44,28±2,09*	46,63±2,21*	42,87±2,31*
ТМШП, см	1,08±0,02	1,1±0,02	1,04±0,02
ТЗСЛШ, см	1,07±0,05	1,09±0,04	1,06±0,04
ЗФВ, %	58,16±1,61*	57,37±1,41*	60,27±1,71*

Примітка. *вірогідна різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих (p<0,05)

тно впливає на вихід захворювання, її прогнозування в пацієнтів, з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, стає самостійною клінічною задачею, а вивчення впливу тих чи інших препаратів на запобігання розвитку міокардіальної дисфункції робить це дослідження ще більш актуальним.

Таким чином, при проведенні візиту через місяць спостереження всім обстеженим пацієнтам рекомендовано продовжувати призначене лікування. Через рік від початку дослідження пацієнти були повторно викликані на візит-спостереження, під час якого проводилося ЕхоКГ обстеження з метою виявлення впливу призначеного лікування на основні гемодинамічні показники при тривалому спостереженні в пацієнтів із СС.

Виявлено, що через один рік на тлі призначеного лікування відбуваються наступні зміни основних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на СС: достовірних змін розмірів аорти не виявлено в жодній групі пацієнтів (p>0,05); аналогічна тенденція характерна й для розмірів ЛП – достовірних змін у процесі лікування не виявлено (p>0,05); реєструється достовірне збільшення показника КДО в групах I, II та III (p<0,05); вірогідне зменшення КСО в пацієнтів всіх трьох груп (p<0,05). Щодо змін показників ТМШП, то зареєстрована тенденція до зменшення в усіх досліджуваних групах, хоча дані

вірогідно не розрізнялися в жодній із досліджуваних груп (p>0,05). У всіх трьох групах пацієнтів зареєстровано суттєве покращання скорочувальної функції міокарда як вірогідне зростання показника ЗФВ (p<0,05) через рік лікування, особливо виразною ця тенденція була в пацієнтів групи III (табл. 3).

Отже, при порівнянні даних, отриманих на початку дослідження та через рік лікування, виявлено вірогідні зміни наступних показників по групах: група I – зростання КДО на 6,06 % (p<0,05), зменшення КСО на 21,37% (p<0,05) та збільшення показника ЗФВ на 7,76% (p<0,05); група II збільшення КДО на 7,25 % (p<0,05), зменшення КСО на 22,45 % (p<0,05), зростання ЗФВ на 5,97 % (p<0,05); група III – зростання показника КДО на 7,31 % (p<0,05), зменшення КСО на 26,67 % (p<0,05) та зростання інтегрального показника скоротливості ЛШ – ЗФВ на 14,52 % (p<0,05).

Висновок

Підібране нами лікування позитивно впливає на основні показники гемодинаміки в пацієнтів зі стабільною стенокардією. Відбувається вірогідне покращання скоротливої функції міокарда, що проявляється зростанням загальної фракції викиду в усіх досліджуваних групах вже через місяць лікування. Через рік ці зміни стають ще

виразнішими, причому найкраща динаміка спостерігається на тлі прийому івабрадину.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним вбачаємо подальший пошук ефективних та безпечних схем лікування хворих із стабільною стенокардією, зокрема розгляд можливого комбінювання івабрадину і β-адреноблокаторів, що дозволить зменшити прояви побічних ефектів останніх під час їх титрування для досягнення необхідної ЧСС.

Література

1. Колчин Ю.М. Клінічна ефективність і вплив івабрадину на показники систолічної функції і ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією, збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у разі жорсткого контролю ЧСС: результати 12-місячного спостереження / Ю.М. Колчин, Ю.С. Капранова // Серце і судини. – 2013. – № 2 (42). – С. 55-63.
2. Пархоменко А.Н. Эффективность и безопасность применения ингибитора If-каналов ивабрадина у больного с острым Q-инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами β-адренорецепторов / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 103-110.
3. Сравнительная оценка влияния контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации ивабрадина и метопролола и монотерапии метопрололом на
4. Чесникова А.И. Оценка эффективности применения карведилола и бисопролола у больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / А.И. Чесникова, Е.А. Лаврик, И.В. Бедарева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 68-73.
5. Borer J.S. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus / J.S. Borer, J.C. Tardif // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 29-35.
6. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression / N. Couvreur, R. Tissier, S. Pons [et al.] // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 1529-1537.
7. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings / S. Fasullo, S. Cannizzaro, G. Maringhini [et al.] // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 856-863.
8. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL / C. Ceconi, S.B. Freedman, J.C. Tardif [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 146, № 3. – P. 408-414.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ИВАБРАДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

С.В. Широкова

Резюме. В работе представлены результаты сравнительного анализа эффективности применения различных схем антиишемической терапии у больных стабильной стенокардией II-III ФК. В исследовании приняли участие 90 пациентов, которые кроме нитропрепаратов, антиагрегантов и статинов получали бисопролол (группа I), карведилол (группа II) и ивабрадин (группа III). Наиболее эффективное улучшение сократительной функции миокарда через один год лечения достигли на фоне лечения ивабрадином. На фоне проведенной терапии установлена позитивная динамика относительно основных показателей гемодинамики через месяц во всех трёх обследованных группах пациентов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, бисопролол, карведилол, ивабрадин, фракция выброса.

COMPARATIVE EFFICACY AND INFLUENCE OF BETA-BLOCKERS AND IVABRADINE ON INDEXES OF SYSTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA

S.V. Shirokova

Abstract. This paper presents the results of a comparative analysis of using different approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable angina pectoris Class II-III. The investigation included 90 patients, who, besides nitrates, anti-aggregantes and statins, were prescribed bisoprolol (Group 1), carvedilol (Group 2), ivabradine (Group 3). The most effective improvement of contracting myocardial function after one year of treatment was achieved while taking ivabradine. After analysing the results of therapy, we established positive dynamics in main haemodynamic indexes after one month in all three groups of patients.

Key words: stable stenocardia, bisoprolol, carvedilol, ivabradine, ejection fraction.

Higher State Educational Institution "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 214-217

Надійшла до редакції 14.07.2015 року