

УДК: 615.224.03:616.12-009.3-009.72

С.В. Широкова<sup>2</sup>,Т.О. Плащук<sup>1</sup>,І.В. Окіпняк<sup>1</sup><sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці<sup>2</sup> Комунальна лікувальна установа "Міська поліклініка №2"

## ВПЛИВ БІСОПРОЛОЛУ, КАРВЕДІЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

*Ключові слова:* бісопролол, карведілол, івабрадин, стабільна стенокардія.

*Резюме.* Проведено комплексне дослідження хворих із стабільною стенокардією, які отримували відмінні схеми терапії: у групі I (n=30) пацієнти отримували бісопролол, у групі II (n=30) - карведілол, у групі III (n=30) - івабрадин. Отримані результати при первинному візиті порівнювали із показниками осіб контрольної групи (n=30). Під впливом проведеного лікування виявлено співставимий корегуючий вплив на параметри вегетативного статусу, позитивну динаміку рівня ендотеліну-1 та гомоцистеїну у пацієнтів із вказаною формою ішемічної хвороби серця.

### Вступ

Антиішемічними препаратами першого ряду для пацієнтів із стабільною хворобою коронарних артерій є  $\beta$ -адреноблокатори [2]. Внаслідок зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на фоні прийому останніх, подовжується діастола, покращується перфузія міокарда, знижується його потреба в кисні та зменшуються чи зникають ішемічні прояви [4]. Проте, необхідно відзначити, що всі  $\beta$ -адреноблокатори мають побічні ефекти, які обмежують їх використання при цілому ряді супутніх патологій у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) [6, 7]. З появою нового класу лікарських препаратів, які регулюють іонний натрієвий потік в іf-каналах клітин синусового вузла з'явилися нові перспективи в оптимізації схем лікування хворих з кардіоваскулярною патологією [1, 3, 5]. До інгібіторів іf-каналів належить івабрадин, який знижує ЧСС без шкоди для скоротливої здатності міокарду, електрофізіологічних характеристик провідної системи серця та гемодинаміки. Цей препарат не має побічних впливів, характерних для  $\beta$ -адреноблокаторів: зниження артеріального тиску, погіршення периферичного кровотоку, підсилення бронхообструкції та ін. Вказане дає можливість розглядати препарати цього класу в якості альтернативи  $\beta$ -адреноблокаторам при лікуванні ІХС у певної категорії пацієнтів.

### Мета дослідження

Провести порівняльну оцінку використання адреноблокаторів (бісопрололу, карведілолу) та інгібітора іf-каналів (івабрадину) у лікуванні хворих із стабільною стенокардією (СС).

### Матеріал і методи

В обстеженні взяли участь 90 пацієнтів із СС II-III функціонального класу (ФК) та 30 практично здорових осіб, співставимих за статтю та віком. Хворі отримували стандартну терапію СС: аспірин ("Bayer AG" 100мг на добу), статини (Мертеніл, "Гедеон Ріхтер" 10 мг на добу), нітрати (Кардікет, "Schwarz pharma" в дозі 10-40 (23,56 $\pm$ 3,27) мг/добу) та додатково бісопролол (Конкор, "Nucomed") в дозі 1,25 - 7,5 (5,41  $\pm$  1,36) мг/добу - група I, 30 хворих; карведілол (Коріол, "KRKA") в дозі 6,25-12,5 (9,75 $\pm$ 1,69) мг/добу - група II, 30 хворих; та івабрадин (Кораксан, "Servier") в дозі 5-15 (9,81  $\pm$  2,13) мг/добу - група III, 30 хворих. Пацієнтів обстежували на момент поступлення, моніторували стан гемодинаміки в період перебування на стаціонарному лікуванні (в середньому 11,7 $\pm$ 2,1 днів) та через місяць після призначеного лікування. Крім того, визначали рівень ендотеліну 1 (ЕТ-1) в плазмі крові імуноферментним методом (Moreau P. et al., 1997) та вміст гомоцистеїну (ГЦ) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів Axis Homocysteine EI виробництва Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology Park Dundee DD2, XA United Kingdom.

Дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP) проводили з використанням апарата "Dia Card" (Солвейг, Україна). Аналізували наступні часові показники: SDNN - стандартне відхилення величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год; SDANN - стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ; rMSSD - стандартне від-

хилення різниці послідовних інтервалів NN; рNN50- відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс. Спектральний аналіз проводився за допомогою наступних показників: HF - високочастотний компонент спектра (0,15-0,4 Гц), LF - низькочастотний компонент спектра (0,04-0,15 Гц), LF/HF - коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу, TP - загальна потужність спектра.

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-критерій Вілкоксона. У двох незалежних вибірках при нормальному розподілі застосовувався двовибірковий t-критерій Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі - U-критерій Вілкоксона. З метою побудови системи математичного прогнозування проводилося зіставлення корелятивних зв'язків із використанням тестів Спірмена й Пірсона і виведення математичної залежності між основними гемостазіологічними та гемодинамічними показниками, що вивчаються.

### Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження показників ВСР загалом у обстежених пацієнтів із СС II-III ФК ( $n=90$ ) до початку лікування вказували на підвищення тону симпатичної ланки вегетативної нервової системи, внаслідок чого виявлено зниження значення часових показників SDNN (на 67,34%,  $p < 0,001-0,05$ ), SDANN (на 66,21%  $p < 0,001-0,05$ ), rMSSD (на 29,43%,  $p < 0,001-0,05$ ), рNN50% (на 29,76%,  $p < 0,001-0,05$ ), що свідчить про порушення модулюючих компонентів вегетативної нервової системи в сторону дестабілізації. При первинному обстеженні обраного контингенту хворих встановлено також зміни спектральних показників ВСР. Необхідно зазначити збільшення в раз коефіцієнта симпато-парасимпатичного балансу в порівнянні із особами контрольної групи. При цьому виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між ЧСС та величиною коефіцієнту LF/HF ( $r=0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Встановлено також зворотній кореляційний зв'язок між ЧСС та деякими часовими показниками ВСР (rMSSD ( $r = -0,47$ , при  $p < 0,05$ ) та рNN 50 ( $r=-0,51$ , при  $p < 0,05$ )).

Отже, у всіх обстежених пацієнтів із СС при первинному огляді встановлено відхилення параметрів варіабельності серцевого ритму від показників контрольної групи та визначених рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Регуляція ритму здійснювалась переважно на гуморально-метаболічному рівні, встановлено зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної регуляції.

Необхідно зазначити, що при визначенні в обраного контингенту хворих рівнів ендотеліну-1 та гомоцистеїну встановлено їх достовірне ( $p < 0,001-0,05$ ) підвищення ( $16,03 \pm 2,58$  пг/мл та  $17,54 \pm 2,16$  мкмоль/л відповідно) у порівнянні із показниками контрольної групи ( $8,9 \pm 5,6$  пг/мл та  $2,09 \pm 0,76$  мкмоль/л відповідно) та прямий кореляційний зв'язок із значенням коефіцієнту симпато-парасимпатичного балансу LF/HF ( $r=0,25$ ,  $p < 0,05$  та  $r=0,55$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Вважається, що зниження показників ВСР свідчать про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності та є несприятливим фактором для прогнозу пацієнтів із СС. Відомо, що одним із центральних механізмів прогресування ІХС є активація нейрогуморальних систем, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатоадреналової системи, які стимулюють розвиток вазоконстрикторних реакцій. Підвищена активність циркулюючих катехоламінів потенціює збільшення ЧСС, що значно збільшує ризик кардіоваскулярної летальності пацієнтів із хворобою коронарних артерій. У ряді досліджень встановлено, що при тахікардії порушується ендотеліальна функція коронарних артерій, збільшується проникливість судинної стінки, що призводить до втрати еластичності судинної стінки та прискоренню розвитку атеросклерозу [4].

Після проведеної терапії виявлено достовірне збільшення часових показників у всіх трьох обстежених групах (табл.1). На фоні прийому бісопрололу встановлено збільшення SDNN на 46,27% ( $p < 0,001-0,05$ ), у хворих на фоні прийому карведілолу - на 46,31% ( $p < 0,001-0,05$ ), івабрадину - на 55,79% ( $p < 0,001-0,05$ ) у порівнянні із вихідними величинами. Найбільшого наближення до показників контрольної групи було досягнуто в пацієнтів групи III ( $99,83 \pm 8,28$  мс). Слід зазначити, що спостерігалася статистично достовірна різниця даного показника між групами хворих, які отримували карведілол та івабрадин ( $81,56 \pm 7,32$  у порівнянні з  $99,83 \pm 8,28$ ,  $p < 0,001-0,05$ ) після проведеного лікування.

При аналізі спектральних показників після проведеної терапії (табл.2) встановлено достовірне збільшення загальної потужності спектра на

**Таблиця 1**

**Динаміка часових показників варіабельності серцевого ритму в пацієнтів зі стабільною стенокардією**

Показники	Групи обстежених хворих						Контроль на група (n=30)
	I група (n=30)		II група (n=30)		III група (n=30)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ЧСС, сер/добу	73,45± 3,72	65,43± 2,23* Δ	72,93± 2,61	69,33± 3,13 Δ#	75,56± 1,32	61,03± 2,26*	63,15± 2,41
SDNN, мс	46,97± 3,4	87,43± 4,01* #	43,79± 5,76	81,56± 7,32* Δ#	44,13± 3,99	99,83± 8,28*	119,35± 5,66
SDANN, мс	34,1± 3,9	76,39± 5,78* #	39,12± 3,11	69,43± 4,34* Δ#	35,97± 6,14	79,88± 5,64* #	115,77± 9,12
rMSSD, мс	21,00± 4,75	29,77± 4,12*	22,53± 2,78	29,65± 2,26* #	20,99± 5,25	30,12± 3,67*	35,43± 3,19
pNN 50, %	5,03± 0,81	8,91± 1,12*	5,99± 2,54	8,64± 1,15*	6,54± 1,78	8,86± 2,13*	9,18± 2,63

Примітки: \*-достовірні відмінності в одній групі обстежених до та після проведеного лікування (p<0,001-0,05); Δ-достовірні відмінності між III та іншими групами після проведеного лікування (p<0,001-0,05); # - достовірні відмінності між контрольною групою та обстеженими після проведеного лікування (p<0,001-0,05)

**Таблиця 2**

**Динаміка спектральних показників варіабельності серцевого ритму в пацієнтів зі стабільною стенокардією**

Показники	Групи обстежених хворих						Контроль на група (n=30)
	I група (n=30)		II група (n=30)		III група (n=30)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
TP, мс <sup>2</sup>	1084±71	2098± 96* Δ #	1124±125	2136± 143* Δ #	1785±89	2548± 151* #	3446±108
LF, мс <sup>2</sup>	992±79	811±52 #	945±63	890±54#	899±74	845±56#	1040±81
HF, мс <sup>2</sup>	302±19	621±37* #	360±46	649±26* #	364±49	689±58*	797±56
LF/HF, ум.од.	2,44±0,26	1,45± 0,19*	2,63± 0,26	1,47± 0,21*	2,49± 0,25	1,45± 0,13*	1,45±0,13

Примітки: \*-достовірні відмінності в одній групі обстежених до та після проведеного лікування (p<0,001-0,05); Δ -достовірні відмінності між III та іншими групами після проведеного лікування (p<0,001-0,05); # - достовірні відмінності між контрольною групою та обстеженими після проведеного лікування (p<0,001-0,05)

48,33% (p<0,05) - у пацієнтів групи I, на 47,38% (p<0,05) - у пацієнтів групи II та на 53,43% (p<0,05) відповідно у пацієнтів групи III. Такі зміни відбулися за рахунок збільшення високо-частотної складової спектру. На фоні прийому біспролола HF збільшився у 1,76 раза, на фоні

прийому карведілолу - у 1,81 раза, на фоні прийому івабрадину - у 1,89 раза відповідно. При цьому найбільшого наближення до показників контрольної групи було досягнуто в пацієнтів групи III, що свідчить про більш виражене підвищення активності парасимпатичного відділу на

фоні прийому івабрадину.

### Висновки

1. У пацієнтів із стабільною стенокардією виявлено зміни варіабельності серцевого ритму у вигляді зсуву вегетативної рівноваги в бік симпатикотонії, які корелювали із порушенням функціонального стану ендотелію.

2. Бісопролол, карведілол та івабрадин мають співставимі позитивні результати застосування у лікуванні хворих із стабільною стенокардією, зменшують прояви симпатикотонії та ендотеліальної дисфункції.

### Перспективи подальших досліджень

За необхідне вбачаємо подальше порівняльне вивчення впливу відмінних схем лікування пацієнтів із різними формами ІХС на вегетативний гомеостаз та ендотеліальну дисфункцію.

**Література.** 1. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркин О.І. Ефективність і безпека застосування інгібітора І<sub>f</sub>-каналів івабрадину у хворого з острым Q-інфарктом міокарда з синусовою тахікардією на фоні терапії блокаторами бета-адренорецепторів // Укр. мед. часопис. - 2012. - № 1 (87). - С. 103-110. 2. Чесникова А.И., Лаврик Е.А., Бедарева И.В. Оценка эффективности применения карведилола и бисопролола у больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 3. - С. 68-73. 3. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. - 2008. - Vol. 372, N 9641. - P. 807-816. 4. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleand J.G., et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure result from COMET // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49, N 9. - P. 963-971. 5. Riccioni G., Masciocco L., Benvenuto A., et al. Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with  $\beta$ -blockers: results of a multicentric observational APULIA study // Pharmacology. - 2013. - Vol. 92, N 5-6. - P. 276-280. 6. Ulu N., Henning R.H., Goris M., et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2009. - Vol. 53, N. 1. - P. 9-17. 7. Xu Y. Effects of ivabradine in combination with metoprolol on left ventricle remodelling after Q-wave myocardial infarction with early moderate left ventricle systolic dysfunction // International Journal of Cardiology: Abstracts of World Hypertension League Regional Congress 2011 (03-06 November 2011, Beijing, China) - 2011. - Vol. 152 (Supplement) - P. S55-S56.

### ВЛИЯНИЕ БИСОПРОЛОЛА, КАРВЕДИЛОЛА И ИВАБРАДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

*С.В.Широкова, Т.А.Илащук, И.В.Окинник*

**Резюме.** Проведено комплексное исследование больных со стабильной стенокардией, которые получали отличающиеся схемы терапии: в группе I (n=30) пациенты получали бисопролол, в группе II (n=30) - карведилол, в группе III (n=30) - ивабрадин. Полученные результаты при первичном визите сравнивали с показателями контрольной группы (n=30). Под влиянием проведенного лечения выявлено сопоставимое корректирующее влияние на параметры вегетативного статуса, положительную динамику уровней эндотелина-1 и гомоцистеина у пациентов с указанной формой ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** бисопролол, карведилол, ивабрадин, стабильная стенокардия.

### THE INFLUENCE OF BISOPROLOL, CARVEDILOL AND IVABRADINE ON VALUES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA

*S.V.Shirokova, T.O.Ilyashchuk, I.V.Okinnyak*

**Abstract.** Complex investigation of patients with class II - III stable stenocardia administered different treatment schedules was performed. Group I (n=30) patients received bisoprolol as addition to basic therapy, group II - carvedilol (n=30) and group III - ivabradine (n=30). Obtained results during primary visit compared with values of control group subjects (n=30). Decrease of time indices (SDNN (on 67,34%, p<0,001-0,05), SDANN (on 66,21% p<0,001-0,05), rMSSD (on 29,43%, p<0,001-0,05), pNN50% (on 29,76%, p<0,001-0,05)), decrease of general power of spectrum (TP) at the expense high-frequency component were established; that points on shift of vegetative homeostasis to sympatycotonia. Matching correcting influence over parameters of vegetative status, positive dynamics of endotheline-1 level and homocysteine in patients with mentioned type of stenocardia under influence of administered treatment were detected. Significant increase of TP on 48,33% (p<0,05) - in group I patients, on 47,38% (p<0,05) - in group II patients and on 53,43% (p<0,05) - in group III patients correspondently was established. Maximal approximation to control group values was achieved in patients receiving ivabradine.

**Key words:** bisoprolol, carvedilol, ivabradine, stable angina.

**1 Bukovynian State Medical University, Chernivtsy**

**2 City polyclinic №2**

*Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №1 (51). - P.193-196.*

*Надійшла до редакції 15.03.2015*

*Рецензент – проф. О.С. Полянська*

*© С.В.Широкова, Т.О.Илащук, И.В.Окинник, 2015*