

Сравнительная оценка влияния бисопролола и ивабрадина на жесткость сосудистой стенки и иммунные маркеры кардиоваскулярного риска у больных стабильной стенокардией напряжения

А.В.Прасолов

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1
(зав. кафедрой – д.м.н. Л.И.Князева)

В статье представлены результаты сравнительной оценки влияния терапии ивабрадином и бисопрололом на параметры эластичности сосудистой стенки и иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска у 60 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Выявлено наличие статистически достоверной корреляционной зависимости между параметрами эластичности сосудистой стенки, провоспалительной цитокинемии и молекулами межклеточной адгезии. Установлено более выраженное корригирующее влияние бисопролола на исследуемые показатели по сравнению с ивабрадином. Полученные данные показали положительное влияние терапии ивабрадином и бисопрололом на эластичность сосудистой стенки, что проявилось снижением скорости распространения пульсовой волны.

Ключевые слова: цитокины, молекулы межклеточной адгезии, скорость распространения пульсовой волны, стабильная стенокардия, ивабрадин, бисопролол

Comparative analysis of the influence of bisoprolol and ivabradine on the stiffness of vascular wall and immune markers of cardiovascular risk in patients with stable angina

A.V.Prasolov

Kursk State Medical University, Department of Internal Diseases №1
(Head of the Department – DMSci. L.I.Knyazeva)

In the article there are given results of the comparative analysis of the influence of ivabradine and bisoprolol therapy on the parameters of vascular wall elasticity and immune cardiovascular risk markers in 60 patients with stable angina of II–III FC exertion. Presence of statistically authentic correlation dependence between parameters of vascular wall elasticity, a proinflammatory cytokinemia and molecules of intercellular adhesion was revealed. There was established a more marked corrective effect of bisoprolol compared with ivabradine on the investigated parameters. The obtained data showed a positive influence of ivabradine and bisoprolol therapy on the vascular wall elasticity that was expressed by decrease in pulse wave velocity.

Key words: cytokines, molecules of intercellular adhesion, pulse wave velocity, a stable angina, ivabradine, bisoprolol

Важнейшей проблемой современной медицины остается неуклонный рост заболеваемости и смертности от ИБС [1]. С этих позиций важным представляется изучение жесткости артериальной стенки как одного из факторов прогрессирования кардиоваскулярной патологии. При этом методы лечения (медикаментозные и хирургические) во многих случаях оказываются недостаточно эффективными.

Для корреспонденции:

Прасолов Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета

Адрес: 305041, Курск, ул. К.Маркса, 3

Телефон: (4712) 35-7936

E-mail: kafedra_n1@bk.ru

Статья поступила 09.12.2010 г., принята к печати 01.03.2011 г.

В настоящее время отмечен повышенный интерес к изучению жесткости магистральных артерий и ее значимости в развитии кардиоваскулярной патологии, поскольку установлено, что жесткость артерий, оцениваемая по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных популяциях (у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, терминальной ХПН и т.д.). Жесткость аорты сохраняет свое значение предиктора ИБС после коррекции по фраммингемской шкале риска, что позволяет предположить, что она несет дополнительное значение по отношению к комбинации ФР [2]. Следует отметить малоизученность упруго-эластических свойств артериального русла и возможности

медикаментозного воздействия на жесткость сосудистого русла при ИБС.

Установлено, что некоторые показатели воспаления (интерлейкины-1–6, фактор некроза опухоли- α , растворимые молекулы адгезии и др.) ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистых осложнений при кардиоваскулярной патологии [3].

Все это говорит о перспективности клинических исследований жесткости сосудистой стенки, взаимосвязи ее с активностью иммунного воспаления у больных ИБС. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении индивидуального прогноза заболевания, но и намечает новые пути для терапевтического вмешательства.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006) для симптоматической терапии, эффективно уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с β -адреноблокаторов (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А). Однако их применение, даже β 1-селективных, часто сопровождается развитием целого ряда побочных эффектов, требующих их отмены [4]. В этой связи представляет интерес изучение влияния на активность иммунного воспаления и жесткость артериального русла при ИБС ингибитора ионных I_f -каналов – ивабрадина, обладающего свойством уменьшать частоту сердечного ритма, но не имеющего побочных эффектов, свойственных β -блокаторам.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности влияния бисопролола и ивабрадина на показатели жесткости сосудистой стенки и активность иммунного воспаления у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились 60 больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК: 45 мужчин (75%) и 15 женщин (15%). Средний возраст составил $49,5 \pm 7,36$ года (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлось наличие у больных ИБС стабильной стенокардии напряжения II–III ФК (характерный болевой синдром, данные тредмил-теста – депрессия сегмента ST >1 мм продолжительностью более 0,08 с). Все пациенты подписывали информированное согласие и могли выйти из исследования в любое время без объяснения причин.

Критерии исключения пациентов из исследования: артериальная гипертензия выше II степени, ХСН более IIA (II ФК по NYHA), нарушения сердечного ритма и проводимости, пере-

несенные острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, нарушения функции щитовидной железы, непереносимость бисопролола и/или выраженные побочные эффекты при его приеме.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы с учетом пола, возраста, наличия артериальной гипертензии, функционального класса стенокардии. В течение двух недель больные обеих групп получали лечение (аспирин, симвастатин, эналаприл, нитроглицерин короткого действия по требованию), после чего больным первой группы к терапии добавляли бисопролол в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг 2 раза в день, второй – ивабрадин 7,5 мг 2 раза в сутки. Прием других классов антиангинальных препаратов исключался.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Новосибирск) и программного комплекса BPLab.

Определялись: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; Alx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле:

$$СРПВ = \frac{L_{Ao} + L_{cp}(AS_c + AA + 1/3 AB)}{РТТ},$$

где L_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $L_{cp}(AS_c + AA + 1/3 AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Pro Con TNF- α , Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6 (НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) согласно инструкциям к тест-системам. Уровень sVCAM-1 в крови определяли с помощью иммуноферментного анализа («ЗАО Биохим Мак», Москва).

Исследование проводили дважды: до и после 4 мес лечения бисопрололом.

Для оценки параметров иммунного статуса и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 20 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте $42,5 \pm 6,4$ года, которые составили контрольную группу.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали у всех больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК наличие изменений исходных показателей, определяющих жесткость сосудистой стенки, что характеризовалось достоверным снижением в сравнении с контрольными значениями величины РТТ на 32,3% ($p < 0,05$), увеличением СРПВ на 13,4% ($p < 0,05$), ASI – на 46,7% ($p < 0,05$), увеличением Alx на 76,3% ($p < 0,05$), SAI – на 29,7% ($p < 0,05$) (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о повышенной жесткости сосудистой стенки у обследованных больных.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных ($n = 60$)

Показатель	Данные обследования
Мужчины/женщины	45/15
Возраст, годы	$49,5 \pm 7,36$
Индекс массы тела, кг/м ²	$26,7 \pm 1,7$
Курение, n (%)	19 (40)
ЧСС, уд/мин	$85,50 \pm 5,4$
САД, мм рт. ст.	$137,05 \pm 11,82$
ДАД, мм рт. ст.	$84,5 \pm 6,06$
ПАД, мм рт. ст.	$52,53 \pm 9,31$

Определение уровня цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК до лечения показало достоверно более высокое содержание ФНО-α – более чем в 2 раза, ИЛ-1β – на 68,6%, ИЛ-6 – более чем в 4 раза в сравнении с группой контроля (табл. 3), также отмечалось статистически значимое увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 на 41,5% в сравнении с контрольной группой.

Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) играют значимую роль в формировании эндотелиальной дисфункции и развитии сердечно-сосудистых осложнений. ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, является мощным фактором активации перекисного окисления липидов. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. ИЛ-6 действует через ФНО-α и ИЛ-1β, вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий. Молекулы адгезии sVCAM-1 инициируют миграцию лейкоцитов через эндотелий и инфильтрацию сосудов нейтрофилами, повышают риск тромбообразования, генерализуя поражение сосудистой стенки, нарушения вазорегулирующей функции эндотелия [5].

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки и иммунологическими маркерами кардиоваскулярного риска. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1β и величиной СРПВ ($r = 0,64, p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,57, p < 0,05$); ФНО-α и СРПВ ($r = 0,68, p < 0,05$); sVCAM-1 и СРПВ ($r = 0,71, p < 0,05$), между ИЛ-1β и Alx ($r = 0,52, p < 0,05$); ИЛ-6 и Alx ($r = 0,60, p < 0,05$); ФНО-α и Alx ($r = 0,62, p < 0,05$); sVCAM-1 и Alx ($r = 0,61, p < 0,05$).

Наличие высокой степени корреляционной зависимости между параметрами жесткости сосудистой стенки, показателями иммунного статуса и ВРС свидетельствует о патогенетической роли активности воспаления в формировании

повышенной жесткости сосудов у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

Сравнительный анализ эффективности терапии ивабрадина и бисопролола выявил снижение жесткости и увеличение эластичности артериального русла после приема как бисопролола, так и ивабрадина. После 4-месячной терапии бисопрололом определено достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на 28,1% ($p < 0,05$), снижение скорости распространения пульсовой волны на 9,0% ($p < 0,05$). Также достигнуто увеличение более чем в 2 раза ($p < 0,05$) индекса аугментации (Alx), определяющей эластичность сосудистой стенки.

У пациентов с ИБС (стабильной стенокардией напряжения II–III ФК) терапия ивабрадином оказывала меньшее влияние на параметры жесткости сосудистого русла. Так под влиянием ивабрадина РТТ увеличилась на 5,3% ($p < 0,05$), индекс аугментации (Alx) – на 45,2% ($p < 0,05$), СРПВ снизилась на 5,7% ($p < 0,05$).

Оценка показателей активности иммунного воспаления после 4 мес терапии выявила большую активность бисопролола по сравнению с ивабрадином у больных стабильной стенокардией напряжения. Терапия ивабрадином приводила к более значимому снижению концентрации ФНО-α – на 16,2%, ИЛ-1β – на 12,3%, ИЛ-6 – на 15,4%, sVCAM-1 на 9,8% по сравнению с бисопрололом.

Согласно полученным данным, у всех обследованных больных ИБС выявлена повышенная жесткость сосудистой стенки, коррелирующая с активностью иммунного воспаления (провоспалительной цитокинемией, гиперэкспрессией молекул адгезии sVCAM-1).

Эти изменения подтверждают мультифакториальную природу поражения сосудистого русла при ИБС, свидетельствуют о патогенетической роли иммунного воспаления в прогрессировании жесткости сосудов при этом заболевании.

Сравнительная оценка показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБС при стабильной стенокардии напряжения после восьминедельной терапии бисопрололом определила достоверно более значимое снижение скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации (Alx), а также увеличение времени распространения пульсовой волны по сравнению с ивабрадином. Следует отметить,

Таблица 2. Динамика показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения II–III ФК) на фоне терапии ($M \pm m$)

Параметры	Контроль (n = 20)	До лечения (n = 60)	Прием бисопролола 4 мес (n = 30)	Прием ивабрадина 4 мес (n = 30)
РТТ (мс)	166,5 ± 2,41	112,7 ± 1,61*1	144,4 ± 4,95*1,2	118,3 ± 2,12*1-3
СРПВ (см/с)	137,8 ± 13,21	156,4 ± 12,92*1	142,3 ± 11,11*1-3	147,8 ± 10,49*1-3
ASI	38,30 ± 1,64	56,2 ± 1,71*1	40,53 ± 1,65*1,2	42,2 ± 6,23*1-3
Alx (%)	-30,9 ± 4,25	-7,3 ± 1,62*1	-16,70 ± 2,34*1,2	-10,6 ± 1,94*1-3
SAI (%)	54,8 ± 2,31	71,1 ± 9,41*1	62,32 ± 5,65*1,2	66,6 ± 6,35*1-3

*здесь и в табл. 3 – достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 3. Динамика провоспалительных цитокинов и молекул адгезии sVCAM-1 в сыворотке крови больных ИБС на фоне терапии ($M \pm m$)

Параметры	Контроль (n = 20)	До лечения (n = 60)	Бисопролол 4 мес (n = 30)	Ивабрадин 4 мес (n = 30)
ФНО-α (пкг/мл)	32,4 ± 3,62	76,2 ± 3,24*1	54,1 ± 3,23*1,2	45,3 ± 3,18*1-3
ИЛ-1β (пкг/мл)	35,4 ± 4,17	59,7 ± 2,69*1	45,2 ± 1,28*1,2	50,8 ± 1,11*1-3
ИЛ-6 (пкг/мл)	15,8 ± 3,97	61,4 ± 1,74*1	42,8 ± 1,15*1,2	49,4 ± 1,19*1-3
sVCAM-1 (нг/мл)	289,5 ± 8,34	409,7 ± 11,23*1	326,3 ± 9,54*1,2	358,4 ± 9,51*1-3

что СРПВ является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией и рассматривается в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий [2]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше жесткость сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ.

В нашем исследовании у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне терапии бисопрололом достигнуто более значимое уменьшение активности иммунного воспаления и жесткости сосудистой стенки по сравнению с ивабрадином. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном корректирующем влиянии бисопролола на механизмы, формирующие повышенную жесткость сосудистого русла, что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Выводы

1. У больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК имеет место достоверное повышение жесткости (увеличение скорости распространения пульсовой волны), снижение эластичности (увеличение Alx) сосудистой стенки, увеличение в сыворотке крови уровня цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), молекул межклеточной адгезии sVCAM-1.

2. Прямые достоверные корреляционные связи определены между скоростью распространения пульсовой волны, индексом аугментации и провоспалительной цитокинемией.

3. Терапия бисопрололом оказывает более эффективное корректирующее влияние на жесткость сосудистой стенки по сравнению с ивабрадином, что характеризуется достоверно большим (на 28,1% против 5,3% на фоне ивабрадина) снижением скорости распространения пульсовой волны.

4. Лечение бисопрололом обладает большей результативностью корректирующего влияния на уровень провоспалительной цитокинемии, экспрессию молекул адгезии sVCAM-1 по сравнению с ивабрадином.

Литература

1. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К. и др. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом «стабильная стенокардия» // Кардиоваск. тер. и профил. – 2006. – №1 (5). – С.49.
2. Кобалава Ж.Б., Котовская Ю.В. и др. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий // Кардиоваск. тер. и профил. – 2006. – №5 (6). – С.11–14.
3. Палеев Н.Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клин. мед. – 2004. – №5. – С.4–7.
4. Лупанов В.П. Кардиоселективный β -адреноблокатор небиволол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // РМЖ. – 2007. – Т.15. – №20. – С.1453–1459.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб, 2008. – 552 с.