

УДК: 616.12-009.72:612.172.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ И БИСОПРОЛОЛОМ НА УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ ВЧС-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Прасолов А.В., Князева Л.А.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Курск, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты сравнительной оценки влияния терапии ивабрадином и бисопрололом на уровень ВЧСРБ и ростовых факторов (VEGF-A и ТФР- β_1) у 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Выявлено наличие статистически достоверной корреляционной зависимости между уровнем вчсрб и концентрацией ростовых факторов (VEGF-A и ТФР- β_1) в сыворотке крови обследованных больных. Установлено более выраженное корригирующее влияние бисопролола по сравнению с ивабрадином на исследуемые показатели.

Ключевые слова: вчсрб, ТФР- β_1 , VEGF-A, стабильная стенокардия, ивабрадин, бисопролол

THE COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY INFLUENCE OF THERAPY WITH IVABRADIN AND BISOPROLOL ON LEVEL OF THE MAINTENANCE OF SERUM HSC-REACTIVE PROTEIN AND GROWTH FACTORS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

Prasolov A.V., Knyazeva L.A., Delova M.A.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

In given article results of a comparative estimation of influence therapy ivabradin and bisoprolol on serum level hsCRP and growth factors (VEGF-A and TNF- β_1) at 60 patients IHD are presented: a stable angina pectoris II-III FC. Presence of statistically authentic correlation dependence between level hsCRP and concentration growth factors (VEGF-A and ТФР- β_1) in whey of blood of the surveyed patients is revealed. It is established more expressed corrective influence bisoprolol in comparison with ivabradin on investigated indicators.

Keywords: hsCRP, ТФР- β_1 , VEGF-A, a stable angina pectoris, ivabradin, bisoprolol

Известно, что, несмотря на успехи медицины, отмечен рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, при этом основной среди заболеваний сердечно-сосудистой системы является ИБС, на долю которой приходится более 60% умерших от кардиоваскулярной патологии. Данная ситуация обосновывает необходимость продолжения исследований, направленных на уточнение механизмов прогрессирования заболевания, что напрямую связано с возможностью совершенствования методов терапии ИБС. К настоящему времени хорошо известно, что существенный вклад в прогрессирование ИБС вносит активация процессов воспаления в сосудистой стенке [3]. Получены данные о тесной связи повышения уровня С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом (вчсрб), с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

В литературе последних лет показана тесная связь образования атеросклеротических бляшек, стенозирования сосудов с потенцированием процессов ангиогенеза, с активацией которого связывают гиперпродукцию ростовых факторов – трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР- β_1)

и васкулоэндотелиального фактора роста – А (VEGF-A). Гиперэкспрессия ТФР- β_1 и VEGF-A является одним из основных звеньев комплексного процесса изменения функциональных свойств сосудистого русла, основными причинами, ее индуцирующими, являются ишемия и активность иммунного воспаления [5]. С этих позиций важным представляется изучение свойств антиангинальных препаратов, используемых в лечении ИБС, влиять на активность иммунного воспаления, содержание ростовых факторов. Известно, что наряду с β -адреноблокаторами в терапии больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК применяют ингибитор If-каналов – ивабрадин, обладающий отрицательным хронотропным действием, но при этом не имеющий побочных эффектов, свойственных β -блокаторам.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния ивабрадина и бисопролола на уровень вчсрб и ростовых факторов (VEGF-A и ТФР- β_1) в сыворотке крови у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК –

40 мужчин (66,7%) и 20 женщин (33,3%). Средний возраст составил $52,0 \pm 5,06$ года (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика обследованных больных ($M \pm m$)

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (кол-во человек)	60
Мужчины	40
Женщины	20
Средний возраст (лет)	$52,0 \pm 5,06$
Коронарный анамнез (лет)	$5,8 \pm 3,20$
Курение (кол-во человек)	36
Сопутствующая артериальная гипертензия I-ст.	32
ХСН I (I ФК)	21
ИМТ $30,0 - 34,9$ кг/м ² (ожирение I ст.)	21
ИМТ $35,0 - 39,9$ кг/м ² (ожирение II ст.)	10
Мощность нагрузки при тредмил-тесте (кол-во чел.)	
а. 2,0 – 3,9 МЕТ	27
б. 4,0 – 6,9 МЕТ	33
ЧСС у больных стенокардией II-III ФК	$76,2 \pm 3,51$
ЧСС у больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза	$86,3 \pm 4,32$
Общий холестерин	$6,8 \pm 2,71$ ммоль/л
Триглицериды	$1,9 \pm 1,80$ ммоль/л

Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причин.

Критериями включения в исследование являлись мужчины и женщины в возрасте от 40 до 60 лет; наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса, подтвержденной клинически (характерный болевой синдром) и данными тредмил-теста (депрессия сегмента ST > 1 мм продолжительностью более 0,08 с); наличие постинфарктного кардиосклероза (для больных II группы); нормальный синусовый ритм; индивидуальная непереносимость β -блокаторов или наличие бронхообструктивного синдрома в анамнезе на фоне их приема; информированное согласие пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования: артериальная гипертония более I степени, ХСН более IIIA (II ФК по NYHA), нарушения сердечного ритма и проводимости, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, нарушения функции

щитовидной железы, непереносимость бисопролола и/или выраженные побочные эффекты (перемежающая хромота, бронхоспазм) при его приеме.

Все пациенты были рандомизированы на 3 группы с учетом пола, возраста, наличия артериальной гипертензии, функционального класса стенокардии. В течение 2 недель все больные 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, больные третьей группы получали комбинированную терапию бисопрололом и ивабрадином в дозах $5 \pm 2,5$ мг 1 раз в сутки и $7,5$ мг 1 раз в сутки соответственно. Прием других классов антиангинальных препаратов исключался.

Контроль качества проводимой терапии осуществляли на основании анализа клинической симптоматики: регресс болевого синдрома, уменьшение потребности в нитроглицерине, изменение толерантности к физической нагрузке при тредмил-тесте.

Концентрацию C-реактивного белка оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием наборов «F.Hoffman-La-Roche», Австрия.

Концентрацию ТФР- β_1 определяли иммуноферментным методом (Biosource).

Уровень васкулоэндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) определяли методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (Bender Medsystems).

Исследование проводили при поступлении больных в стационар и после 4 месяцев лечения.

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

Определение исходного уровня вчСРБ и ростовых факторов ТФР- β_1 и VEGF-A в сыворотке крови обследованных больных показало достоверное их повышение в сравнении с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2
Динамика содержания ростовых факторов в сыворотке крови больных ИБС: ССН II-III ФК на фоне терапии ($M \pm m$)

№ п/п	Группы обследованных	n	Показатель		
			вчСРБ (мг/мл)	ТФР- β_1 (пг/мл)	VEGF-A (пг/мл)
1	Контроль	20	$1,6 \pm 0,60$	$40,9 \pm 6,9$	$28,3 \pm 4,1$
2	До лечения	60	$6,9 \pm 0,71^{*1}$	$56,4 \pm 4,9^{*1}$	$89,1 \pm 12,7^{*1}$
3	Терапия ивабрадином	20	$3,9 \pm 0,35^{*1,2}$	$53,6 \pm 3,1^{*1,2}$	$84,3 \pm 11,9^{*1,2}$
4	Терапия бисопрололом	20	$3,0 \pm 0,4^{*1-3}$	$48,8 \pm 4,2^{*1-3}$	$62,4 \pm 11,6^{*1-3}$
5	Терапия бисопрололом + ивабрадин	20	$2,0 \pm 0,3^{*1-4}$	$43,1 \pm 2,1^{*1-4}$	$55,6 \pm 9,4^{*1-4}$

Примечание. Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Так уровень вчСРБ был достоверно выше в 4,3 раза у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по сравнению с контролем. Исследование VEGF-A в сыворотке крови больных ИБС выявило достоверное его увеличение в сравнении с группой контроля. При этом у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК уровень эндотелиального фактора роста VEGF-A более чем в 3,1 раза ($p < 0,05$) превышал таковой в группе контроля. Определение концентрации ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС: ССН II-III ФК показало достоверно более высокое его содержание в сравнении с группой контроля на 37,8%.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между вчСРБ и ростовыми факторами (ТФР- β_1 и VEGF-A).

У больных стабильной стенокардией определено наличие достоверных прямых корреляционных связей между вчСРБ, и факторами роста ТФР- β_1 и VEGF-A ($r = 0,61$ и $0,52$ соответственно). Результаты многофакторного корреляционного анализа свидетельствуют о патогенетической роли вчСРБ в повышении экспрессии ростовых факторов (ТФР- β_1 и VEGF-A), являющихся активаторами миграции гладкомышечных клеток в зону повреждения и оказывающих стимулирующее действие на образование атеросклеротической бляшки, приводящее в конечном итоге к ремоделированию артериальной стенки.

Клиническая эффективность терапии бисопрололом и ивабрадином характеризовалась сопоставимым уменьшением количества приступов стенокардии (с $6,2 \pm 2,75$ до $1,1 \pm 0,61$ и $0,93 \pm 0,4$ сутки ($p < 0,05$)), потребности в приеме нитроглицерина (с $7,1 \pm 3,1$ таблеток в сутки до $1,1 \pm 0,9$ ($p < 0,05$)).

На фоне лечения у 5 больных ИБС: стабильной стенокардией уровень переносимой нагрузки увеличился до 7,0 и более MET на фоне приема бисопролола; также на 37,5% ($p < 0,05$) уменьшилось количество больных, выполняющих физическую нагрузку, соответствующую III ФК стенокардии на фоне терапии ивабрадином, и на 64% после лечения бисопрололом. Комбинированная терапия ивабрадин+бисопролол характеризовалась достоверным уменьшением больных со стенокардией напряжения III ФК на 71% по сравнению с исходными данными.

Исследование концентрации вчСРБ на фоне терапии ивабрадином показало его достоверное снижение в 1,76 раза по сравнению с исходными данными, ТФР- β_1 уменьшился на 4,9%, $p < 0,05$, снижение

содержания VEGF-A составило 5,3% после терапии ивабрадином в группе обследованных больных. Прием бисопролола оказывал достоверно более выраженное влияние на исследуемые показатели, так концентрация вчСРБ снизилась на 56,5%, VEGF-A – на 29,9%, ТФР- β_1 – на 13,7%. Комбинированная терапия бисопрололом и ивабрадином оказывала максимальное корригирующее влияние на исследуемые показатели, что проявлялось снижением вчСРБ более чем в 3 раза по сравнению с исходными значениями, ТФР- β_1 снизился на 23,5%. VEGF-A – на 37,5%.

Согласно полученным данным, у всех обследованных больных ИБС выявлено повышение концентрации вчСРБ, коррелирующее с уровнем факторов роста VEGF-A и ТФР- β_1 в сыворотке крови.

Следует подчеркнуть, что уровень вчСРБ не только является маркером и показателем, характеризующим активность воспалительного процесса, но и обладает свойствами поддерживать и потенцировать активность воспаления за счет индукции цитокинов провоспалительного действия, также является активатором экспрессии ростовых факторов [7]. ТФР- β_1 обладает плеiotропными свойствами, принимает участие в регуляции воспалительных процессов в сосудистой стенке, снижая их активность, при этом хроническая его гиперпродукция сопровождается гиперплазией гладкомышечных клеток, повышением активности фибробластов [5]. Эти механизмы лежат в основе процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы и прогрессирования артериальной жесткости при ИБС: ССН II-III ФК. VEGF-A, продуцируемый гладкомышечными клетками, обладает прямым ангиогенным влиянием на эндотелий сосудистой стенки. Экспрессия VEGF-A активируется ишемией и воспалением, он является важнейшим ангиогенным фактором, стимулирующим рост эндотелиальных клеток сосудов, их выживание и пролиферацию при воздействии различных патогенных факторов [6]. Выявленное в нашем исследовании повышение концентрации VEGF-A в сыворотке крови больных ИБС отражает активацию иммунного воспаления, ангиогенную дисфункцию эндотелия сосудистого русла.

У больных ИБС: стабильной стенокардии напряжения после четырехмесячной терапии ивабрадином и бисопрололом определено достоверное снижение концентрации в сыворотке крови вчСРБ, ростовых факторов, что отражает уменьшение активности воспаления и функциональных расстройств эндотелия сосудов. Надо отметить, что максимальный корригирующий эффект

был достигнут при комбинированной терапии ивабрадин+бисопролол, что определяет перспективность применения данных препаратов у больных с кардиоваскулярной патологией и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Выводы

1. У больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК наблюдается повышение уровня в сыворотке крови вчСРБ, факторов роста (ТФР- β_1 и VEGF-A).

2. Имеет место прямая корреляционная зависимость между уровнем вчСРБ, васкулоэндотелиального фактора роста – А и трансформирующего фактора роста- β_1 у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

3. Комбинированная терапия бисопролол + ивабрадин оказывает более эффективное корректирующее влияние по сравнению с ивабрадином или бисопрололом на содержание в сыворотке крови вчСРБ и ростовых факторов (ТФР- β_1 и VEGF-A) больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Список литературы

1. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – М., 2006. – Т.6, №5. – С. 10–16.

2. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений // Клини. фарм. и фармакотерапия. – М., 2003. – №3. – С. 36–39.

3. Нагорнев В.А. Новые представления о механизмах развития атеросклероза // Рос. мед. вестн. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 49–50.

4. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия / Р.Г. Оганов, В.К. Лепяхин и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5, №1. – С. 49–53.

5. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н.Р. Палеев и др. // Клини. медицина. – 2004. – №5. – С. 4–7.

6. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // Кардиологический вестник. – 2007. – №2. – С. 5–15.

7. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. – Тверь: Триада, 2006. – С. 184.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Якунченко Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного университета, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 04.04.2011.