

УДК 615.37+616.12-009.72+615.22

Імунозапальна активація у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію та її динаміка під впливом специфічного інгібітора Іf- каналів івабрадину

Н.М. Середюк, Абу Одех Фараж

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ***Ключові слова:** імунозапальна активація, івабрадин, стабільна та нестабільна стенокардія.

Існує достатня доказова база про те, що важливим механізмом прогресування стенокардії є хронічне в'ялопротікаюче запалення атеросклеротичної бляшки як наслідок активації імунної системи (М.І.Лутай, 2002; М.Р. Лебединська, 2005; R.A. Vogel, 1997; I.Targif, 2005; В.Дзяк, 2000).

Найбільш ефективними медіаторами імунозапалення, що мають патофізіологічне значення в розвитку дестабілізації стенокардії, є вазоконстрикторний цитокін ендотелін-1 (ЕТ-1) та прозапальні цитокіни ТНФ- α , ІЛ-1 β , розчинні молекули міжклітинної адгезії sICAM.

В дослідженнях SOLVD, VEST продемонстрований тісний зв'язок між підвищенням активності прозапальних цитокінів сироватки крові і тяжкістю ІХС (M.R. Gusack et al. 2002).

Доведено, що ТНФ- α і ІЛ-1 β у високих концентраціях викликають мікросудинну гіперкоагуляцію, гемодинамічні розлади та метаболічне виснаження (Т.І.Гавриленко та ін., 2005; К.М. Амосова, 2006).

В літературі відсутні однозначні дані щодо впливу на імунозапальну активацію (ЕТ-1, ТНФ- α , ІЛ-1 β , sICAM) у хворих на стабільну і нестабільну стенокардію специфічного інгібітора Іf- каналів івабрадину.

Мета роботи – дослідити вплив інгібітора Іf- каналів івабрадина на динаміку показників імунозапалення і розробити рекомендації щодо його застосування при гострих формах ІХС, зокрема, гострому коронарному синдромі.

Матеріал і методи

Під спостереженням було 158 хворих, у тому числі 93 хворих на стабільну стенокардію і 65 – на нестабільну стенокардію у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. Хворих на нестабільну стенокардію обстежували і спостерігали у відділенні анестезіології з палатами інтенсивної терапії та інфарктному, а на стабільну стенокардію – у відділенні хронічної ішемічної хвороби серця обласного клінічного кардіологічного диспансеру.

Хворі були рандомізовані на групи. Хворі 1-ї групи (n=40) отримували базову терапію (БТ): при нестабільній стенокардії нітрати – внутрішньовенно, ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель, еноксапарин, еналаприл, аторвастатин; при стабільній стенокардії – нітрати перорально, ацетилсаліцилову кислоту, еналаприл, аторвастатин. Хворі 2-ї групи (n=38) отримували БТ у поєднанні з івабрадином у дозі 5-7,5 мг двічі на добу. Хворі 3-ї групи (n=42) отримували БТ у поєднанні з бісопрололом у дозі 2,5-5 мг/добу. Хворі 4-ї групи (n=38) отримували БТ у поєднанні з івабрадином (5-7,5 мг/добу) і бісопрололом (2,5-5 мг/добу).

Визначали САТ, ДАТ, ПАТ та проводили електрокардіографічне і ехокардіографічне дослідження за загальноприйнятими методами.

Концентрацію ЕТ-1 сироватки крові визначали з допомогою тест-системи «Peninsula Laboratories» (USA). Визначення ТНФ- α проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (USA). Рівень розчинних міжклітинних молекул адгезії (sICAM) проводили також імуноферментним методом з вико-

ристанням наборів "sICAM -1 ELISA Kit" (Diacclone, Франція).

Математичну обробку результатів дослідження проведено з використанням комп'ютерних прикладних програм Statistica, версія 8. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона. Визначали відношення шансів несприятливого/сприятливого наслідку лікування (Odds ratio, OR), вираховували 95% конфіденційний інтервал (95% confidence intervals, CI).

Результати і обговорення

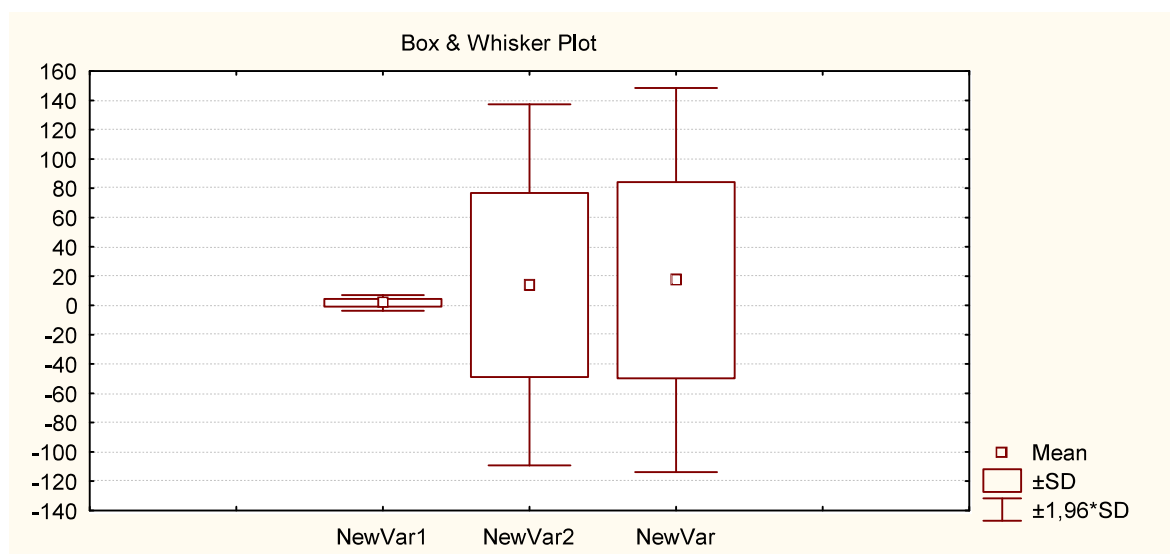
Аналізуючи значення показників імунозапальної активації, встановлено значне зростання в гемоциркуляції у хворих на СС і НС всіх досліджуваних цитокінів. ТНФ- α у хворих на СС у 7,6 рази ($p < 0,001$) перевищував значення здорових (рис 1), у разі ж нс - тнф- α перевищував норму у 10,4 рази ($p < 0,001$), що є підтвердженням підвищеного синтезу і викиду в кровеносне русло цього потужного індуктора цитокінового каскаду. Експресія розчинних молекул міжклітинної адгезії sICAM при СС зростає у 8 разів ($p < 0,001$), а при НС - в 11 разів ($p < 0,001$) у порівнянні з нормою (рис 2). Подібною є й динаміка ІЛ-1 β . Рівень ЕТ-1 зростав у 1,4 рази при СС ($p < 0,001$) і в 1,6 рази при НС ($p < 0,001$).

Зазначене вище є підставою для висновку про те, що дестабілізація СС і перехід її в гострий коронарний синдром може бути верифікована саме з допомогою оцінки рівня ЕТ-1, ТНФ- α , ІЛ-1 β , sICAM.

Рис. 1
Рівень ТНФ- α в нормі, у хворих на стабільну (СС) і нестабільну (НС) стенокардію



Рис. 2
Рівень sICAM-1 нормі, у хворих на стабільну (СС) і нестабільну (НС) стенокардію



Аналіз динаміки показників імунозапальної активації в залежності від призначеного фармакотерапевтичного комплексу виявив наступні особливості.

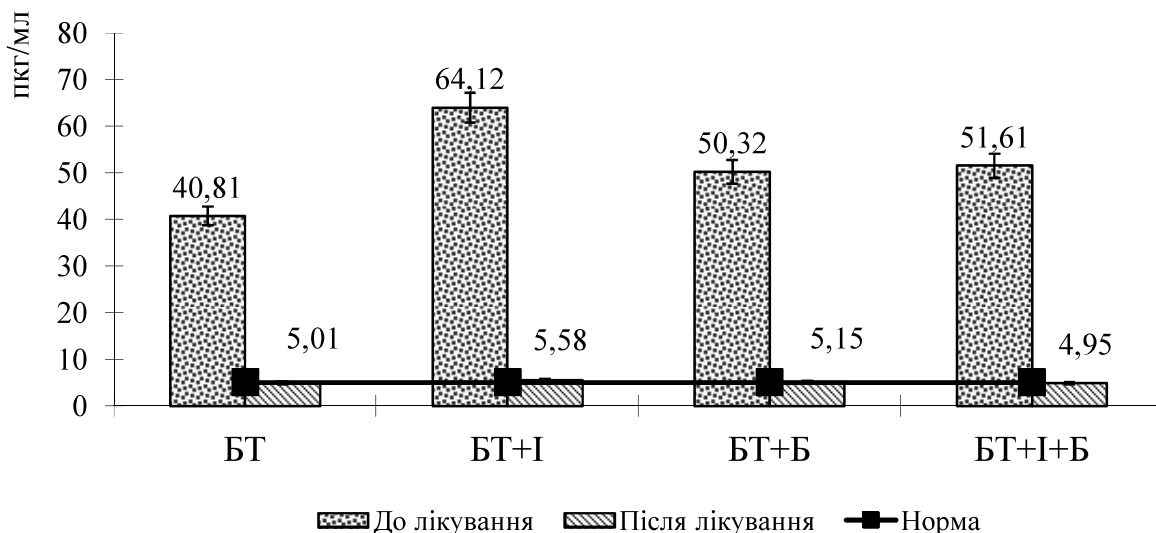
Динаміка ТНФ- α виявилась позитивною у всіх обстежених хворих незалежно від складу фармакотерапевтичних комплексів, але найкращими були результати у тих хворих, які на тлі БТ отримували івабрадин (рис 3).

Динаміка sICAM -1 в підгрупі БТ+І продемонструвала зниження на 49,4% при СС ($p<0,001$) і 43,0% при НС ($p<0,001$).

ІЛ-1 β під впливом івабрадину зменшився на 87,0% при СС ($p<0,001$) і на 77,7% - при НС ($p<0,001$).

Рис.3

Динаміка рівня ТНФ- α під впливом комбінованої фармакотерапії у хворих на нестабільну стенокардію

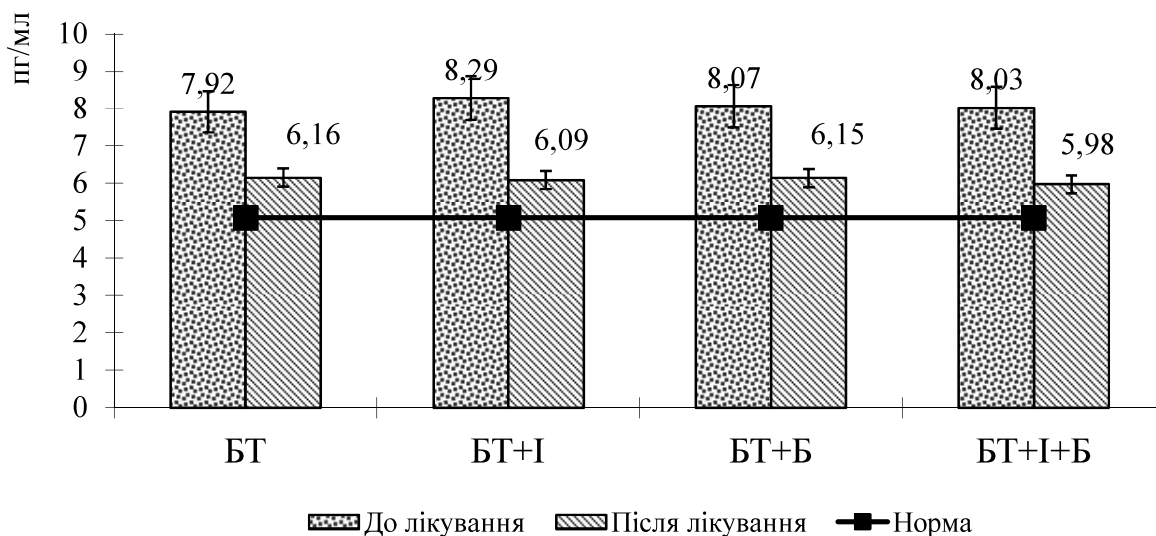


Примітка: БТ – базова терапія, БТ+І – базова терапія+івабрадин, БТ+Б – базова терапія+бісопролол; БТ+І+Б – базова терапія+івабрадин+бісопролол; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

З рис. 3 видно, що зниження рівня ТНФ- α було найбільш виражене у хворих підгрупи БТ+І (-91,2%, $p<0,001$).

Рис.4

Динаміка рівня ендотеліну-1 під впливом комбінованої фармакотерапії у хворих на стабільну стенокардію (А) та нестабільну стенокардію (Б).



Примітка: БТ – базова терапія, БТ+І – базова терапія+івабрадин, БТ+Б – базова терапія+бісопролол; БТ+І+Б – базова

терапія+івабрадин+бісопролол; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

З наведених на рис. 4 даних видно, що рівень ET-1 у всіх хворих на НС мав тенденцію до нормалізації. Найслабшою така тенденція була у хворих групи БТ (-21,8%, $p < 0,05$), а найбільш вираженою – в підгрупах БТ+І (-26,5%, $p < 0,001$) та БТ+І+Б (-25,5%, $p < 0,001$).

Таким чином отримані результати дають підставу для заключення про здатність івабрадину включатись в процеси імунізапальної активації, що можна трактувати як плейотропний його ефект.

В табл.1 представлений аналіз шансів наслідку лікування з використанням івабрадину бісопрололу та івабрадину з бісопрололом за показником ТНФ- α .

Табл. 1

Динаміка несприятливих/сприятливих шансів при застосуванні комбінованої фармакотерапії з використанням івабрадину у хворих на стабільну і нестабільну стенокардію за показником ТНФ- α .

Підгрупи хворих в залежності від складу комбінованої фармакотерапії	Стабільна стенокардія/ нестабільна стенокардія	Показники відношення шансів, 95% Сі, Р		
		OR	95% CI	p
БТ+І	СС	0,14	0,03-0,63	0,01
	НС	0,10	0,01-0,90	0,05
БТ+Б	СС	0,17	0,05-0,67	0,02
	НС	0,09	0,01-0,84	0,04
БТ+І+Б	СС	0,19	0,05-0,75	0,03
	НС	0,10	0,01-0,97	0,06

З табл.1 випливає, що у всіх досліджуваних хворих виявився прогностично сприятливий шанс – OR після лікування виявився < 1 , а p у більшості випадків $< 0,05$. При СС івабрадин дає достовірно позитивний результат ($p < 0,01$, $p < 0,02$, $p < 0,03$). У хворих на НС результат застосування івабрадину однаковий з бісопрололом, що підтверджує доцільність використання обох зазначених фармзасобів при дестабілізації стенокардії.

Висновки:

1. Виражена імунізапальна активація більш характерна для нестабільної стенокардії (гострого коронарного синдрому), при якій спостерігається ≥ 10 -кратне збільшення в гемоциркуляції ТНФ- α та sICAM. Рівень ET-1 при дестабілізації стенокардії зростає $\geq 1,5$ рази.

2. Івабрадин – селективний інгібітор Іf-каналів володіє здатністю інгібувати експресію ТНФ- α , ІЛ-1 β , sICAM та ET-1. Найбільш вираженою така динаміка є при нестабільній стенокардії в разі поєднанні базової терапії з івабрадином.

3. Івабрадин в поєднанні з базовою терапією і бісопрололом змінює шанс несприятливого/сприятливого прогнозу при НС в позитивному напрямку (OR $<1,0$, $p < 0,05$).

4. Встановлені ефекти івабрадину слід розцінювати як плейотропні, що необхідно брати до уваги в лікуванні таких хворих.

Література

- Амосова Е.Н. Концентрация селективного специфического ингибирования Іf-каналов в кардиологии: клиническое значение / Е.Н. Амосова // Серце і судини.- 2006.- №1.- С. 106-111.
- Виразеність імунного запалення та клінічного стану у хворих зі стабільною стенокардією залежно від кількості клітин CD 40+ периферійної крові / Т.І. Гавриленко, О.М. Ломаковський, О.М. Корнілова та ін. // Український кардіологічний журнал.- 2005.- №4.- С. 34-37.
- Дзяк Г.В. Роль воспаления в развитии атеросклероза: матеріали VI Конгресу кардіологів України.-К.:Б.в., 2000.- С.25-26.
- Лебедінська М.Р. Особливості рівня прозапальних цитокінів, жирнокислотного, енергетичного обмінів та клітинної проникності у хворих на ІХС (стабільну стенокардію напрузи) автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.11. «Кардіологія» / Київ, 2006.- 19с.
- Луцай М.І. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? / М.І. Луцай // Український кардіологічний журнал.- 2002.- №5.- С.45-49.
- Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis / M.R. Gusack, M.S. Marbel, P.D. Lambiase [etab] // J. Am. Coll. Cardiol.- 2002.- Vol.39 (12).- P.1917-1923.
- Tardiff J. Antianginal and anti ischaemic effect of the Іf current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina: a 4 month randomized, double blinded, multicenter controlled non inferior ority trial / J. Tardiff // Eur. Heart J.- 2005. Vol.28.- P. 2678-2680.
- Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review / R.A. Vogel // Clin. Cardiol.- 1997.- Vol.120.- P.426-432.

Иммуновоспалительная активация у больных стабильную и нестабильной стенокардией и ее динамика под влиянием специфического ингибитора if-каналов ивабрадина.

Н.Н. Середюк, Абу Одох Фараж

У 158 больных стабильной (СС) и нестабильной стенокардией (НС) исследовали влияние нового высокоселективного, специфического ингибитора If-каналов на динамику показателей иммунного ответа - TNF- α , ИЛ-1 β , sICAM и ЭТ-1. Установлено, что у больных СС и, особенно, НС резко (≥ 10 раз) возрастает активность цитокинов, принимающих участие в иммунном ответе (TNF- α , ИЛ-1 β , sICAM) и эндотелина (ЭТ-1).

Комбинированная фармакотерапия с применением на фоне базисной терапии ивабрадина существенно уменьшает иммуновоспалительную активацию, что подтверждает целесообразность использования ивабрадина при СС и НС. К тому же, ивабрадин улучшает шансы положительного результата лечения больных СС и НС.

Immunoinflammatory activation of patients ill with stable / instable angina pectoris, its dynamics under the influence of specific if-channel inhibitor ivabradine

N.M. Seredyuk, Abu Odeh Faraj

158 patients ill with stable (SAP) and instable angina pectoris (IAP) were tested for influence of new highly selective specific If-channel inhibitor on dynamics of immune response indicators - TNF- α , IL-1 β , sICAM and ET-1. It was established that SAP-patients and especially IAP-patients demonstrate sharp rise (≥ 10 times) in activity of cytokines participating in immune response (TNF- α , IL-1 β , sICAM) and endothelin (ET-1).

Combined pharmacotherapy applying Ivabradine against the background of basic therapy considerably reduces immunoinflammatory activation, thus proving reasonability of Ivabradine application in case of SAP and IAP. In addition, Ivabradine substantially improves chances of positive result of SAP- and IAP-patients therapy.