

DOI: 10.26693/jmbs02.06.068

УДК 616.2-098.3-085.22:616.127-005.8-06

Гречко С. І., Трефаненко І. В., Поліщук О. Ю.,
Турубарова-Леунова Н. А.

КОНТРОЛЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

svgretchko@gmail.com

Метою даної роботи було проаналізувати результати лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою івабрадину в комбінації з бісопрололом та для досягнення ефективного контролю частоти серцевих скорочень. У порівнянні з бісопрололом у якості монотерапії, івабрадин, в поєднанні з бісопрололом, в ранньому (3–4-денному) періоді лікування асоціювався з частішим досягненням цільової частоти серцевих скорочень при меншій імовірності побічних ефектів. 62% пацієнтів показали покращення за допомогою івабрадину. Незначне зменшення частоти серцевих скорочень протягом перших 3–7 днів після госпіталізації було пов'язане з підвищеним ризиком рецидиву стенокардії або інфаркту міокарда незалежно від способу зниження пульсу. Враховуючи вибіркоче зниження швидкості без втрати скорочувальної здатності, монотерапія бісопрололом показує ефективний контроль частоти серцевих скорочень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом ГКС, але комбінована терапія з використанням івабрадину та бісопрололу показала кращі результати протягом перших 3–4 днів лікування.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, бісопролол, івабрадин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичне обґрунтування медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з врахуванням нейрогуморальних чинників факторів ризику та супутніх захворювань на стаціонарному та амбулаторному етапі реабілітації», № держ. реєстрації 0112U003540.

Вступ. Досить високий рівень смертності в Україні від ішемічної хвороби серця поза стаціонарами обумовлений низьким рівнем виявлення та діагностики гострого коронарного синдрому (ГКС). Одним з провідних факторів, що впливає на короточасний та віддалений прогнози хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда (ІМ), є частота серцевих скорочень (ЧСС). Застосування івабрадину зменшує ЧСС за рахунок пригнічення електричної активності синусового вузла, що призводить до зниження серцевого ритму, збільшення діастолічного часу перфузії, як

наслідок зниження споживання міокардом кисню без шкідливих змін – рівня артеріального тиску, коронарного кровопостачання і скоротливої здатності міокарда [1, 5]. У пацієнтів з коронарною недостатністю і зниженою фракцією викиду івабрадин продемонстрував позитивний ефект у покращенні клінічних результатів при додаванні до стандартної терапії [2, 6]. Тим не менше, не було визначено чіткого значення застосування івабрадину при ГКС.

Мета дослідження. Метою даної роботи є визначення потенційного значення івабрадину в клінічному контексті лікування хворих на ГКС.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження були включені 135 пацієнтів на ГКС. Проводили оцінку та можливість оптимізації лікування та клінічно-прогностичну ролі зниження ЧСС при застосуванні івабрадину. Усі хворі були розподілені на групи: хворі з діагнозом нестабільної стенокардії – 62 особи (45,9%), хворі на ІМ без елевації ST – 52 особи (38,5%), хворі на ІМ з елевацією ST – 21 особа (15,5%), серед яких тромболізис був проведений у 4 (33%) випадках. Медикаментозна терапія відповідала національним рекомендаціям ведення хворих з ГКС. Крім клінічних та гемодинамічних показників, проводився аналіз причин не призначення бета-АБ, визначалась частота досягнення цільових значення ЧСС, динаміка ЧСС і АТ на тлі лікування бета-АБ, причини, які обмежували титрування доз бета-АБ, частота побічних ефектів бета-АБ, характер перебігу захворювання на госпітальному етапі в залежності від особливостей застосування бета-АБ. Рівень ЧСС, АТ, показники ЕКГ оцінювались при надходженні хворого у стаціонар, в гострому періоді (на 2–4 добу, умовно на 3 добу), у підгострому періоді (на 14 добу) перебування у стаціонарі. Хворі, розподілені в групи прийому бісопрололу з метою контролю ЧСС (група I, 93 пацієнти) та бісопрололу в комбінації з івабрадином (група II, 42 пацієнти), Групи були тотожні за основними клініко-демографічними показниками.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з

поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Протокол дослідження було затверджено етичним комітетом ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, Україна). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Математичний аналіз отриманих результатів проводили оцінюючи середнє значення та стандартне відхилення середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалась методом контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стюдента (для рівних та нерівних дисперсій – перевіряли згідно критерія Фішера), вірогідними вважалися результати з показником $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз основних параметрів клініко-інструментального дослідження показав, що достовірних відмінностей між хворими досліджуваних груп на початку лікування не виявлено. Рівень ЧСС і АТ при надходженні у стаціонар та на 3-й день лікування в обох групах суттєво не відрізнялись. Більше ніж у половини випадків в обох групах рівень ЧСС зменшувався – у 49 хворих (44,6%) I групи і 24 (57,1%) – II групи ($p=0,55$), відповідно. У порівнянні з бісопрололом в якості монотерапії, комбіноване застосування івабрадину та бісопрололу на початку лікування було пов'язане з більш частим досягненнями цільової значення ЧСС та меншою ймовірністю побічних ефектів [2, 3]. Більш значне зниження ЧСС у 62% пацієнтів, спостерігалися у комбінації з івабрадином. Цільовий рівень САТ вдалось досягнути у 54 (57,2%) і 31 (73,8%) пацієнтів ($p=0,21$), ДАТ – у 65 (68,9%) і 34 (81,9%) хворих ($p=0,47$), а САТ і ДАТ – у 54 (54,1%) і 28 (68,6%) хворих ($p=0,39$) I і II груп, відповідно. На 14 добу цільовий рівень ЧСС був досягнутий у 58 (62,4%) пацієнтів I групи та у 34 (83%) хворих II групи ($p=0,05$). Цільові рівні САТ і ДАТ були досягнуті у всіх хворих порівнюваних груп. Незначне зниження ЧСС впродовж першого тижня госпіталізації було пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву стенокардії або інфаркту міокарда пульсу без урахування зниження режиму лікарського засобу.

Аналізуючи причини, які обмежували можливість досягнення цільового значення ЧСС, визначено, у I групі у 14 (13%) випадках відзначалась симптоматична гіпотонія (у 1 хворого, супроводжувалась розвитком АВ-блокади 1 ст.), у 5 (4,3%) – розвиток брон-

хообструктивного синдрому, у 16 (17,7%) – тільки порушення АВ-провідності до 1-2 ступеня. Бісопролол не був відмінений у жодному випадку. Гіпотонія, порушення АВ-провідності та бронхообструкція усунені зменшенням дози препарату, корекцією доз інгібіторів АПФ і діуретиків, короточасним призначенням бронходилататорів. У II групі транзиторні зорові симптоми були причиною для відмови від подальшого збільшення дози тільки івабрадину серед 4 (9,5%) пацієнтів при досягненні середнього значення ЧСС 66 уд/хв.

Ускладнення перебігу ГКС у вигляді рецидиву ІМ та/або післяінфарктної стенокардії було зафіксовано у 33 (35,5%) I групи і 13 (18,5%) хворих II групи ($p=0,70$). Разом з тим, при достовірно вищих значеннях ЧСС, під час дослідження, у хворих з ускладненим перебігом ГКС (підгрупи А) ступінь зниження ЧСС була достовірно меншою, ніж серед хворих без варіантної стенокардії та/або рецидиву ІМ (підгрупи В) під час усіх етапів госпітального спостереження. Таку ж динаміку змін ЧСС можна простежити в обох групах корекції ЧСС. Максимальне зменшення ЧСС ми спостерігали з перших діб дослідження, що було спільним для двох порівнюваних груп. Враховуючи вибіркоче зниження ЧСС без втрати скоротливості міокарда, івабрадин може виявитися ефективним для лікування ГКС без зниження фракції викиду [3, 4].

Висновки. Застосування бісопрололу у якості монотерапії для контролю серцевого ритму показує ефективний контроль ЧСС у хворих на ГКС, але з використанням комбінованої терапії івабрадин та бісопролол виявлені кращі результати впродовж перших 3–4 днів лікування. Недостатнє зниження ЧСС у пацієнтів з ГКС впродовж перших 3–7 днів госпіталізації, пов'язані з підвищеним ризиком післяінфарктної стенокардії або рецидиву інфаркту міокарда. Подальше вдосконалення тактики лікування, а саме визначення можливості комбінування івабрадину і бета-адреноблокаторів дозволить зменшити прояви побічних ефектів та покращити віддалений прогноз у хворих з гострим коронарним синдромом.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вдосконалення терапевтичної тактики, визначення можливих комбінацій інгібітора Іf-каналів синусового вузла та β -адренорецепторів дозволить зменшити побічні ефекти та покращити віддалений прогноз у хворих на гострий коронарний синдром.

References

1. Byelousova IP, Afonina TV, Sterioni IV. Otsinka efektyvnosti kombinovanoho zastosuvannya neivololu ta ivabradynu v terapiyi patsiyentiv zi stabilnoyu stenokardiyeyu napruhu v poeydnanni z khronichnymu obstruktyvnymu zakhvoryuvannya myokarda. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*. 2011; 1 (14): 32-3. [Ukrainian].
2. Parkhomenko AN, Lutay YaM, Yrkyn OY. Effektyvnost y bezopasnost prymerenyu ynybytora If-kanalov yvabradyna u bolnoho s ostrym Q-yinfarktom myokarda s synusovoy takhykardyeey na fone terapiyi blokatoramy β -adrenoretseptorov. *Ukr med chasopys*. 2012; 1 (87): 103-110. [Russian].

3. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *European Journal of Heart Failure*. 2015; 17: 1294-301. PMID: 26377342. DOI: 10.1002/ejhf.347
4. Moiseev V, Abdulasisov O, Dyatchuk L, Meray I, Kiyakbaev G, Kobalava Z. Efficacy of Ivabradine in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *European Journal of Heart Failure*. 2011; 10: 234.
5. Moiseev V, Dyatchuk L, Abdulazizov A, Kiyakbaev G, Kobalava Z. The efficacy of ivabradin in patients hospitalized with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2011; 32: 731-2.
6. Rodriguez AD, Sanchez LC, Blanco-Palacios G, et al. Anti-inflammatory effects of ivabradine in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2012; 158 (1): 160–2.

УДК 616.2-098.3-085.22:616.127-005.8-06

КОМПЛЕКСНЫЙ КОНТРОЛЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Гречко С. И., Трефаненко И. В., Полищук А. Ю., Турубарова-Леунова Н. А.

Резюме. Целью нашей работы было проанализировать результат лечения у пациентов с острым коронарным синдромом с использованием ивабрадина в сочетании с бисопрололом и добиться эффективного контроля сердечного ритма у пациентов с ОКС. По сравнению с бисопрололом в качестве монотерапии ивабрадин в сочетании с бисопрололом в ранний (3–4-дневный) период лечения, ассоциировался с более частым достижением целевого сердечного ритма при меньшей вероятности побочных эффектов. 62% пациентов показали улучшение с ивабрадином. Незначительное снижение частоты сердечных сокращений в течение первых 3–7 дней госпитализации было связано с повышенным риском рецидивной стенокардии или инфаркта миокарда независимо от режима снижения уровня пульса. Учитывая выборочное снижение скорости без потери сократимости, монотерапия бисопрололом показывает эффективный контроль сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом, однако комбинированная терапия с использованием ивабрадина и бисопролола показала лучшие результаты в течение первых 3–4 дней лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, бисопролол, ивабрадин.

UDC 616.2-098.3-085.22:616.127-005.8-06

Complex Heart Rate Control in Patients with Acute Coronary Syndrome

Grechko S., Trefanenko I., Polishchuk O., Turubarova-Leunova N.

Abstract. One of the main factors influencing a short-term and remote prognosis of patients, who experienced acute myocardial infarction, is heart rate. Ivabradine usage decreases HR at the expense of inhibition of electric activity of the sinoatrial node (Keith-Flack node) resulting in reduction of heart rhythm, increase of diastolic time during perfusion as a result of decreased oxygen supply to the myocardium without any harmful changes – arterial pressure values, coronary blood supply and contractile capacity of the myocardium.

Materials and methods. 135 patients with ACS were included into the study. The possibility to improve treatment and clinical-prognostic role of ACS reduction was assessed with Ivabradine usage. Pharmacological therapy correlated with national recommendations concerning management of patients with ACS. The rates of HR, BP, ECG indices were assessed after admission to the hospital: during an acute period (on the 2-4th day, the 3rd day on an average), during subacute period (on the 14th day) of staying in the hospital.

The patients were divided into two groups: the one included patients receiving Bisoprolol with the aim to control HR (group I, 93 patients), and another one – patients receiving Bisoprolol in the combination with Ivabradine (group II, 42 patients). Analysis of the main parameters of the clinical-instrumental examination was not indicative of reliable differences between the patients of the examined groups at the beginning of treatment. The target levels of SP and DP were achieved in all the patients of the examined groups. The patients with complicated course of ACS (subgroup A) demonstrated reliably lower decrease of HR, than those without variant angina and/or relapse of MI (subgroup B) during all the stages of the hospital investigation. Similar dynamics of HR changes can be found in both groups of HR correction. Maximal decrease of HR was found since the first days of the study, which was similar for both groups of comparison. Considering selective decrease of HR without loss of the myocardial contractility, Ivabradine can be recommended as an effective agent to treat ACS without decrease of ejection fraction.

Monotherapy with Bisoprolol is indicative of an effective control of the heart rhythm in patients with ACS, but after a combined therapy with Ivabradine and Bisoprolol better results were found during the first 3–4 days of treatment. Insufficient decrease of HR in patients with ACS during the first 3–7 days of hospitalization is associated with an increased risk of post-infarction angina or relapse of myocardial infarction.

Keywords: acute coronary syndrome, Bisoprolol, Ivabradine.

Стаття надійшла 25.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування