

УДК 616.12-008.1 + 616-002-008.953-091 + 616-08-039.32

## ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛЕЙКОГРАМИ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: РЕЗУЛЬТАТИ ДВОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**С.В.Федоров**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**THE INFLUENCE OF IVABRADINE ON THE LEUKOGRAM AND LEUKOCYTE INDEXES IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: THE RESULTS OF 2 YEARS OBSERVATION**

**S.V.Fedorov**

**Ivano-Frankivsk National Medical University**

*Key words: heart failure; leukocyte indexes; Ivabradine*

*Heart failure (HF) is a consequence of various heart diseases. Approximately 1%-2% of the adult population in developed countries has HF, with the prevalence rising to  $\geq 10\%$  among persons of 70 years old or older. Ivabradine is the first member of a new group of drugs, the specific heart rate-lowering agents, to be introduced into clinical practice for treating HF. But its effect on the leukogram is still unclear. The aim of the work was to study dynamics of the leukogram and leukocyte indexes during long-term treatment with Ivabradine in patients with the heart failure syndrome of ischemic genesis. We observed of 35 patients with stable angina II-III FC (CCS) with HF II-III FC (NYHA). All patients were randomized into two groups: 14 patients received the basic therapy medicines; the rest of 21 patients (the second group) additionally received Ivabradine. The leukogram was analyzed and leukocyte indexes were calculated during 2 years of observation. Additional prescription of Ivabradine has shown the insignificant decrease of the lymphocyte count in 2 years of treatment. It has been found that the lymphocyte count increases in patients of the basic group, and, as a consequence, the indexes of ICNL, ICN/ML decrease. Thus, Ivabradine has an additional immunotropic effect for lymphocyte count, the mechanism of which is unclear and requires further research.*

За останні 20 років чисельність населення України скоротилась майже на 7 млн осіб, а за прогнозами фахівців світового банку до 2025 року скоротиться ще на 24%. Серед причин смерті у 2012 році (як і в попередні роки) домінували хвороби системи кровообігу: 65,8% від загалу тих, хто помер [1].

Поширення синдрому хронічної серцевої недостатності (СН) як наслідка серцево-судинної патології за даними національних реєстрів складає 3-5%, а з віком перевищує 10% [2]. Сучасні стратегії лікування передбачають використання медикаментів (діуретиків, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (БРААС),  $\beta$ -адреноблокаторів тощо), електронних пристроїв і трансплантації серця. Поряд з цим існує необхідність детального вивчення інших, окрім надмірної активації РААС, механізмів виникнен-

ня СН та розробки новітніх терапевтичних заходів.

Численні дослідження (як експериментальні, так і клінічні) показують провідну роль активації імунної системи у прогресуванні зазначеного синдрому, яка реалізується через цитокіновий каскад, продукцію антитіл, фактори неспецифічної резистентності тощо. Викликає інтерес вивчення особливостей лейкоцитів та їх окремих популяцій при СН.

Одним із сучасних препаратів, рекомендованих для лікування СН, є івабрадин. Дія препарату реалізується через вибіркоче пригнічення іонних  $I_f$ -каналів синусового вузла, що спричиняє значне зменшення частоти серцевих скорочень, покращує якість і тривалість життя хворих [3, 8, 9]. Залишаються невивченими плейотропні ефекти івабрадину, зокрема, вплив на показники лейкограми.

Метою роботи було вивчення динаміки показників лейкограми та лейкоцитарних індексів у хворих із СН під впливом тривалого використання івабрадину.

### Матеріали та методи

Було обстежено 35 хворих на стабільну стенокардію напруження ФК II-III (CCS) із синдромом СН II-III ФК (NYHA). Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Пацієнти були рандомізовані на дві групи: хворим першої групи (14 осіб) призначали базове лікування СН (діуретик, блокатор РААС,  $\beta$ -адреноблокатор, ацетилсаліцилова кислота, статин); хворим другої групи (21 особа) додатково призначали препарат «Івабрадин» (Кораксан, лабораторія Servier, Франція) в дозах по 5 чи 7,5 мг двічі на добу залежно від ЧСС.

Визначали кількість лейкоцитів периферійної крові та їх

субпопуляції. Обчислювали лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ). Обстеження проводили на момент рандомізації, через 1 та 2 роки після початку терапії. Статистичний аналіз здійснювали із використанням стандартного пакету програм Statistica 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – Good Clinical Practice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду на участь.

### Результати та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів домінували особи чоловічої статі – 30 хворих (85,7%). Середній вік склав  $64,6 \pm 6,83$  років.

Аналіз показників лейкограми (табл. 1) засвідчив тенденцію до зменшення кількості лімфоцитів на другий рік спостереження у групі з додатковим використанням івабрадину: від  $2,0 \pm 0,19$  г/л до  $1,91 \pm 0,13$  ( $p > 0,05$ ). В той же час у групі пацієнтів із СН, які перебували на базовій терапії, наприкінці другого року відмітили достовірне зростання числа лімфоцитів із  $2,08 \pm 0,18$  г/л до  $2,54 \pm 0,23$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Зазначені зміни підтвердились зміною ряду показників лейкоцитарних індексів у пацієнтів базової групи (табл. 2). Так, на другий рік спостереження відмічали зменшення показника ІСНЛ із  $2,15 \pm 0,25$  до  $1,49 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ), а також ІСН/ЛМ із  $1,77 \pm 0,18$  до  $1,22 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

### Динаміка показників лейкограми в обстежених хворих із серцевою недостатністю ( $M \pm m$ )

Показник, г/л	I група, n=14	II група, n=21
Лейкоцити	$6,79 \pm 0,36$	$6,17 \pm 0,26$
Через 1 рік	$7,04 \pm 0,51$	$5,91 \pm 0,36$
Через 2 роки	$6,64 \pm 0,52$	$6,06 \pm 0,37$
Еозинофіли	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$
Через 1 рік	$0,14 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$
Через 2 роки	$0,16 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,03$
Лімфоцити	$2,08 \pm 0,18$	$2,0 \pm 0,19$
Через 1 рік	$2,21 \pm 0,22$	$2,05 \pm 0,20$
Через 2 роки	$2,54 \pm 0,23^*$	$1,91 \pm 0,13$
Моноцити	$0,43 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,04$
Через 1 рік	$0,48 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,03$
Через 2 роки	$0,44 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,03$
Паличкоядерні нейтрофіли	$0,36 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,08$
Через 1 рік	$0,34 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,04$
Через 2 роки	$0,28 \pm 0,07$	$0,25 \pm 0,03$
Сегментоядерні нейтрофіли	$3,8 \pm 0,24$	$3,55 \pm 0,41$
Через 1 рік	$3,95 \pm 0,36$	$3,11 \pm 0,25$
Через 2 роки	$3,45 \pm 0,35$	$3,40 \pm 0,24$

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками до лікування  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

### Динаміка показників лейкоцитарних індексів в обстежених хворих із серцевою недостатністю ( $M \pm m$ )

Показник	I група, n=14	II група, n=21
ІСНМ	$10,37 \pm 0,94$	$10,69 \pm 0,87$
Через 1 рік	$10,95 \pm 1,29$	$11,69 \pm 0,93$
Через 2 роки	$8,32 \pm 1,02$	$11,25 \pm 0,83$
ІСНЛ	$2,15 \pm 0,25$	$2,28 \pm 0,36$
Через 1 рік	$2,13 \pm 0,26$	$1,90 \pm 0,18$
Через 2 роки	$1,49 \pm 0,14^*$	$2,00 \pm 0,14$
ІСЛМ	$5,08 \pm 0,45$	$6,22 \pm 0,89$
Через 1 рік	$5,72 \pm 0,74$	$7,41 \pm 1,14$
Через 2 роки	$6,52 \pm 1,04$	$6,04 \pm 0,61$
ІСН/ЛМ	$1,77 \pm 0,18$	$1,84 \pm 0,25$
Через 1 рік	$1,73 \pm 0,19$	$1,61 \pm 0,14$
Через 2 роки	$1,22 \pm 0,19^*$	$1,62 \pm 0,10$

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками до лікування  $p < 0,05$ .

Зростання кількості лімфоцитів при СН може бути свідченням активності хронічного запального процесу. Ряд експериментальних досліджень показує, що ішемічне ушкодження міокарда зумовлює появу міокардіальних протеїнів у крові, що призводить до активації В-лімфоцитів. Останні, в свою чергу, стимулюють Т-лімфоцити та фактори неспецифічної резистентності, які поглиблюють пошкодження. Активовані В-клітини синтезують антитіла, які

депонуються в міокарді (через F(ab), Fc, Fc $\gamma$ -рецептори). Водночас разом із Т-клітинами зумовлюють надмірну продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1, -6; фактора некрозу пухлин- $\alpha$  тощо) [4, 5, 6, 7].

### ВИСНОВКИ

Таким чином, івабрадин володіє додатковим імуномодулюючим ефектом стосовно стримання зростання числа лімфоцитів при СН. Механізм цього явища незрозумілий та потребує подальшого вивчення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М.Коваленка, В.М.Корнацького. – К.: ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска, 2013. – 236 с.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
3. Fox K.M., Ferrari R. // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – Vol. 8 (7). – P. 369-379.
4. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. // Circ. Res. – 2012. – Vol. 110 (1). – P. 145-158.
5. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
6. Mosterd A., Hoes A.W. // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1137-1146.
7. She R.C., Hammond E.H. // Cardiovasc. Pathol. – 2010. – Vol. 19 (4). – P. 99-105.
8. Takeda A., Taylor S.J., Taylor R.S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 9. – P. 27-52.
9. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. e147-e239.

**ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛЕЙКОГРАМИ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: РЕЗУЛЬТАТИ ДВОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ****С.В.Федоров****ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»**

Ключові слова: серцева недостатність; лейкоцитарні індекси; івабрадин

Синдром серцевої недостатності (СН) є наслідком серцево-судинних захворювань. Поширення складає від 3-5% до 10%. Сучасні моделі СН підтверджують роль імунної системи в розвитку та прогресуванні синдрому. Івабрадин – сучасний препарат для лікування ішемічної хвороби серця та СН. Ще не вивчені впливи препарату на імунітет та показники лейкограми. Метою роботи було вивчення динаміки показників лейкограми та лейкоцитарних індексів у хворих із СН під впливом тривалого використання івабрадину. Обстежені 35 хворих на стабільну стенокардію ФК II-III (CCS) із СН II-III ФК (NYHA). Визначена загальна кількість лейкоцитів у периферійній крові, їх субпопуляції, обчислені лейкоцитарні індекси. У хворих із СН основної групи відмічали збільшення абсолютного числа лімфоцитів у крові і як наслідок – зменшення індексів ІСНЛ та ІСН/МЛ. Збільшення кількості лімфоцитів може бути свідченням активності запального процесу. В групі додаткового призначення івабрадину спостерігали тенденцію до зменшення кількості лімфоцитів. Таким чином, івабрадин характеризується додатковим імуномодулюючим ефектом, механізм якого потребує подальшого вивчення.

**ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОГРАММЫ И ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ****С.В.Федоров****ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»**

Ключевые слова: сердечная недостаточность; лейкоцитарные индексы; ивабрадин

Синдром сердечной недостаточности (СН) является следствием сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность составляет от 3-5% до 10%. Современные модели СН подтверждают роль иммунной системы в развитии и прогрессировании синдрома. Ивабрадин – современный препарат для лечения ишемической болезни сердца и СН. Ещё не изучен эффект препарата в отношении иммунитета и показателей лейкограммы в частности. Целью исследования было изучение динамики показателей лейкограммы и лейкоцитарных индексов у больных с СН при длительном лечении ивабрадином. Обследованы 35 больных со стабильной стенокардией ФК II-III (CCS) и синдромом СН II-III ФК (NYHA). Определено общее количество лейкоцитов, их субпопуляции, рассчитаны лейкоцитарные индексы. У больных с СН основной группы отмечали увеличение общего количества лимфоцитов и как следствие – уменьшение индексов ИСНЛ, ИСН/МЛ. Увеличение количества лимфоцитов при СН может быть результатом активности воспалительного процесса. В группе дополнительного лечения ивабрадином отмечали тенденцию к уменьшению количества лимфоцитов в крови. Таким образом, ивабрадин характеризуется дополнительным иммуномодулирующим действием, механизм которого неизвестен.

Адреса для листування:

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Тел. (66) 801-95-04. E-mail: serfed@i.ua.

Івано-Франківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 20.05.2014 р.