

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Гарганеева А. А., Багреева С. М.

Цель. Оценить антиишемическую эффективность, возможности коррекции нарушений системной и миокардиальной микроциркуляции, диастолической дисфункции левого желудочка и изменений психосоциального статуса ингибитором If-каналов ивабрадином у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы. В исследование включено 82 пациента с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, в 47,6% случаях ИБС ассоциировалась с ХОБЛ 1–3 стадии.

Результаты. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что ингибитор If-каналов ивабрадин является препаратом выбора для больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, терапия ивабрадином является не только эффективной, но и безопасной, на ее фоне не отмечено ухудшения течения ассоциированной бронхолегочной патологии.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 62–68

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, блокатор If-каналов/ивабрадин, микроциркуляция.

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, Россия.

Гарганеева А. А. – д. м. н., профессор, руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии, Багреева С. М.* – к. м. н., научный сотрудник отделения амбулаторной и профилактической кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bagreeva.s@mail.ru

L – результат теста 6-минутной ходьбы, АГ – артериальная гипертония, Б – физические боли, ВИР – время изоволюмического расслабления, ВЭМ – велоэргометрия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДН – дыхательная недостаточность, Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и наполнения в систолу предсердий, Ж – энергичность/жизнеспособность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ – интерлейкин, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КЖ – качество жизни, КИ – конъюнктивный индекс, ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия, ЛЖ – левый желудочек, МЦ – микроциркуляция, МЦР – микроциркуляторное русло, НТГ – нитроглицерин, ОЗ – восприятие общего состояния здоровья, ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПДД – приходящий дефект перфузии, ПЗ – психическое здоровье, пик А – пиковая скорость позднего трансмитрального потока, пик Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, РФФ – ролевые ограничения вследствие физических проблем, РЭФ – ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, СФ – социальное функционирование, ТФН – толерантность к физической нагрузке, ФК – функциональный класс, ФНО-α – фактор некроза опухоли, ФФ – физическое функционирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 14.06.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Проблема ассоциированной патологии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена тесной функциональной и анатомической взаимосвязью систем кровообращения и дыхания. В связи с этим, сочетанное течение заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем следует рассматривать как взаимоотягощающее состояние с общими патогенетическими звеньями. Кроме того, совместное течение данных патологических состояний требует более дифференцированного подхода к выбору антиангинальной терапии.

Во всем мире неуклонно растет заболеваемость как сердечно-сосудистыми, так и бронхолегочными болезнями. Широкая распространенность ИБС, высокий риск развития неблагоприятных клинических событий, в том числе инфаркта миокарда (ИМ) [1], неуклонное прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности, ассоциируемых с низким качеством жизни и высокой летальностью, а также низкой эффективностью существующих программ вторичной профилактики ИБС, выдвигают эту проблему в ряд приоритетных направлений здравоохранения.

Распространенность ХОБЛ в мире также весьма высока и составляет среди мужчин 9,3, а среди женщин – 7,3 случая на 1 тыс. населения. Однако только 25% случаев ХОБЛ выявляется на ранних стадиях ее

развития. В России болезни органов дыхания занимают 4–5-е место среди всех причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и травм. По эпидемиологическим данным, число больных ХОБЛ в стране превышает 11 млн человек [2].

Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее, чем у 50% больных ХОБЛ, в то время как наличие последней повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [3]. В настоящее время бронхолегочная патология поражает мужчин и женщин практически в равной степени, отчасти в связи с возросшим употреблением табака среди женщин в странах с высоким уровнем дохода [4]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть общие факторы риска: курение, пол, возраст, гиподинамия, а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (бета-2-агонисты и др.). В последнее время в литературе появились сообщения, свидетельствующие о том, что у данной категории больных в патогенезе ХОБЛ важную роль играют: персистирующее системное воспаление, дисфункция сосудистого эндотелия, оксидативный стресс, присутствующие при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях [5].

По данным многих исследований, уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов систем-

ного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, фактор некроза опухоли (ФНО- α), при ХОБЛ был значительно повышен [3, 6]. В свою очередь, выявлены значительные нарушения баланса между провоспалительными ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО- α и противовоспалительными цитокинами (ИЛ 4) у больных ИБС и дислипидемиями, подтверждая общность роли воспаления в патогенезе ИБС и ХОБЛ. Вместе с тем, отсутствует однозначная точка зрения о влиянии адекватной патогенетической терапии ИБС, в том числе с использованием современных антиишемических препаратов, на клиническое течение ХОБЛ, с одной стороны, и обострения бронхолегочной инфекции на течение ИБС, с другой.

Патология микроциркуляции (МЦ) является фундаментальной проблемой экспериментальной и клинической медицины. Как известно, нарушения микрогемодинамики являются важнейшим звеном патогенеза как ИБС, так и бронхо-легочной патологии. Особенности структурно-функциональных изменений МЦ, в частности, при сердечно-сосудистых заболеваниях, посвящено достаточно большое количество исследований. Вместе с тем, вопросам, касающимся патологии МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ уделяется не достаточно внимания. Отсутствуют литературные данные, касающиеся возможностей коррекции нарушений различных звеньев микроциркуляторного русла (МЦР) у данной категории больных.

Вместе с тем, отсутствует однозначная точка зрения о влиянии адекватной патогенетической терапии ИБС, в том числе с использованием современных антиишемических препаратов на клиническое течение ХОБЛ, с одной стороны, и обострения бронхолегочной инфекции на течение ИБС, с другой.

В лечении пациентов с ИБС для улучшения клинического течения заболевания традиционно используется ряд лекарственных средств с доказанной антиангинальной эффективностью (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные вещества). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и национальными рекомендациями, для лечения пациентов со стабильной стенокардией, при наличии противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов, рекомендуется использование новой стратегии лечения — применение ингибиторов If-каналов, единственным представителем которых является ивабрадин (Кораксан[®], Servier, Франция), имеющий принципиально новый антиангинальный механизм действия [6]. Препарат специфически связывается с f-каналами синусового узла и селективно подавляет ионный If-ток [8]. Согласно литературным данным, замедляя диастолическую деполяризацию и приводя к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), ивабрадин способствует оптимизации коронарного кровотока и сокращает потребность миокарда в кислороде.

Помимо этого, по результатам крупномасштабных эпидемиологических исследований установлено, что в популяции пациентов с ИБС показатель ЧСС в покое является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [9, 10].

Доказана высокая эффективность ивабрадина в лечении больных со стабильной стенокардией (по данным исследований «Альтернатива», INITIATIVE, BEAUTIFUL, Ruzylo, SHIFT) [7, 11–13]. Однако отсутствуют четкие рекомендации, касающиеся современных подходов к лечению больных с коморбидной патологией, в том числе ИБС, сочетающейся с ХОБЛ.

Цель исследования — оценить антиишемическую эффективность, возможности коррекции нарушений системной и миокардиальной микроциркуляции, диастолической дисфункции левого желудочка и изменений психосоциального статуса ингибитором If-каналов ивабрадином у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

В исследование включено 82 пациента, в том числе 44 мужчины (средний возраст — 58,3 $\pm$ 6,5 года) с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Диагноз ИБС был верифицирован на основании данных анамнеза, физического обследования, стандартизированных лабораторных тестов, данных инструментального обследования (регистрация стандартной ЭКГ), обзорной рентгенографии грудной клетки, спирометрии, эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочных тестов (ВЭМ и пробы с 6-минутной ходьбой). Длительность ИБС в целом по группе составила 5,4 $\pm$ 1,6 года. В 47,6% случаях ИБС ассоциировалась с ХОБЛ 1–3 стадии (GOLD, 2007). При этом у 16 (41%) пациентов диагностирована 1 стадия, у 20 (51,3%) — 2 стадия, у 3 (7,7%) больных — 3 стадия заболевания. Длительность ХОБЛ в среднем составила 6,4 $\pm$ 1,9 года. У подавляющего большинства пациентов (97,5%) дыхательная недостаточность (ДН) (по А. Г. Дембо, 1957) соответствовала I–II степени. В 66,7% случаев ИБС сопутствовала АГ I–II степени, средняя продолжительность которой составила 8,6 $\pm$ 2,3 года. Хроническая сердечная недостаточность имела место в 35,9% случаев. По функциональному классу сердечной недостаточности (NYHA) пациенты распределились следующим образом: I ФК — у 9 (23,1%), II ФК — у 5 (12,8%) больных. Сахарный диабет 2 типа был диагностирован в 6 (15,4%) случаях, из них у 4 (10,3%) пациентов — легкой степени, а у 2 (5,1%) — средней степени тяжести (табл. 1).

После сбора анамнеза пациентам проводилось физикальное и инструментальное обследование: реги-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (M±m)

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	82	100
Пол: мужчины/женщины	44/38	53,7/46,3
Возраст, годы	58,3±6,5	
Анамнез ИБС, годы	5,6±1,4	
Стенокардия напряжения:		
II ФК	47	57,3
III ФК	35	42,7
ФК ХСН (по NYHA):		
I ФК;	9	11
II ФК.	5	6,1
ХОБЛ (GOLD, 2007):		
1 стадия;	16	41
2 стадия;	20	51,3
3 стадия.	3	7,7
Артериальная гипертензия I–II степени	56	68,3
Анамнез АГ, годы	8,6±2,3	
СД II типа легкой и средней степени	6	7,3
Анамнез СД, годы	1,3±0,8	
Гиперхолестеринемия > 4,5 ммоль/л	71	86,6
Курение	41	50
Анамнез курения, годы	33,6±10,8	
ИМТ, кг/м ²	27,4±5,4	
Абдоминальное ожирение:		
– избыточная масса тела;	55	67,1
– ожирение I степени;	31	37,8
– ожирение II степени;	17	20,7
– ожирение III степени.	6	7,3
Стенокардия, сут	1,35±0,3	
НТГ, табл/сут	0,53±0,1	
САД, мм рт. ст.	127,9±17,8	
ДАД, мм рт. ст.	82,6±12,8	
ЧСС, уд/мин	88,4±7,9	

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; НТГ – нитроглицерин; САД, ДАД – систолическое, диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

страция стандартной электрокардиограммы, эхокардиография, нагрузочная велоэргометрическая проба (ВЭМ), тест 6-минутной ходьбы, спирометрия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда с технецием^{99m} (^{99m}Tc) – технетрилом. Для оценки состояния микроциркуляции выполнялись специальные методы исследования – конъюнктивальная биомикроскопия (КБ) с оценкой конъюнктивальных индексов: КИС (суммарный), КИ1 (периваскулярный), КИ2 (сосудистый) и КИ3 (внутрисосудистый); а также лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Качество жизни (КЖ) пациентов анализировалось по данным опросника SF-36 (T. Rector и J. Cohn, 1985), а оценка психоэмоциональной сферы проводилась при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS [14].

Таблица 2

Динамика показателей коронарной недостаточности и физической толерантности у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ (M±m)

Показатели	ИБС (n=43)	ИБС и ХОБЛ (n=39)
Стенокардия, сут	0,9±0,1	1,6±0,3**
НТГ, сут	0,32±0,06	0,76±0,08***
ТФН, Вт	60,3±18,7	48,9±19,1*
L, м	413,9±72,5	355,6±74,1**

Примечание: * – достоверность различий между группами; * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,0001.

Сокращения: НТГ – нитроглицерин; ТФН – толерантность к физической нагрузке; L – результат теста 6-минутной ходьбы.

Таблица 3

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ (M±m)

Показатель	ИБС (n=43)	ИБС и ХОБЛ (n=39)	p
пик E, см/с	62,3±13,5	55,7±12,2	0,03
пик A, см/с	77,6±17,1	79,3±18	н.д.
E/A, у.е.	0,81±0,2	0,74±0,3	0,04
ВИР, мс	99,3±14,4	101±12,2	н.д.

Сокращения: Пик E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; пик A – пиковая скорость позднего трансмитрального потока; E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и наполнения в систолу предсердий; ВИР – время изоволюметрического расслабления.

В исследование не включались пациенты, имеющие инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильное течение стенокардии, тяжелую сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, либо тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз.

Исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе всем пациентам проводилось исходное комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование. В соответствии с поставленными задачами, пациенты были рандомизированы в 2 группы методом случайных чисел. Каждому четному больному в качестве антиангинальной терапии назначался ивабрадин (Кораксан®, Servier, Франция) в дозе 5–7,5 мг 2 раза в сутки (группа 1; n=20), каждому нечетному пациенту назначался молсидомин (Корватон-форте, «Sanofi-Aventis», Франция), производное сиднонимин, в дозе 4 мг 2–3 раза в день (группа 2; n=19). Пациенты обеих групп по клинико-демографическим показателям были сопоставимы. Проведено перекрестное сравнительное исследование общей продолжительностью 26 недель.

Таким образом, антиишемическое действие, а также возможность коррекции нарушений микроциркуляции ивабрадином было изучено у 37 пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, а эффективность терапии молсидомин – у 35 больных.

Таблица 4

Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	ИБС (n=43)	ИБС и ХОБЛ (n=39)	P ₂₋₃
	1	2	3	
КИ ₁ (баллы)	0,05±0,04	2,4±0,4	2,7±0,7	н. д.
КИ ₂ (баллы)	2,55±0,2	12±1,4	13,6±1,7	0,04
КИ ₃ (баллы)	0,7±0,14	3,2±0,5	5,6±0,8	0,02
КИ _с (баллы)	3,25±0,35	17,6±2,6	21,9±2,4	0,008

Сокращения: КИ – конъюнктивальный индекс; КИ₁ – периваскулярный; КИ₂ – сосудистый; КИ₃ – внутрисосудистый; КИ_с – суммарный; по сравнению со здоровыми все показатели достоверно различались.

Пациенты обеих групп по базовой терапии, включавшей антигипертензивные, дезагрегационные и гиполипидемические средства, а при необходимости – препараты, улучшающие функцию внешнего дыхания, были сопоставимы. На фоне терапии пациентам рекомендовалось соблюдение гипохолестериновой диеты. После завершения лечения всем пациентам проводили контрольные обследование в том же объеме, что исходно. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

По данным анамнеза у пациентов с ассоциированной патологией (ИБС и ХОБЛ) в 3 раза чаще имелись указания на факт курения ($p=0,001$), кроме того, длительность анамнеза по курению практически в 2 раза ($p=0,03$) превышала аналогичный показатель курящих пациентов с ИБС, но без ХОБЛ. Частота сердечных сокращений в группе больных с сочетанной патологией составила $87,6\pm9,6$ уд/мин и оказалась существенно выше среднего показателя ЧСС у пациентов с ИБС ($81,7\pm10,6$ уд/мин; $p=0,01$).

В результате сравнительной оценки клинического течения ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, установлено более тяжелое течение коронарной болезни сердца при наличии коморбидной патологии. В результате физическая работоспособность у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, оказалась существенно ниже, как по данным ВЭМ – пробы, так и по результатам 6-минутного теста ходьбы, по сравнению с больными без сопутствующей бронхолегочной патологии (табл. 2).

По результатам эхокардиографии показатели структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) у обследованных пациентов в состоянии покоя отражали сохраненную систолическую функцию. Вместе с тем, в обеих группах были выявлены нарушения диастолической функции ЛЖ, которые проявились снижением скорости раннего диастолического наполнения (пик Е) и соотношения пиков скоростей трансмитрального кровотока Е/А,

а также увеличением времени изоволюмического расслабления (ВИР). Необходимо отметить, что в группе пациентов с коморбидной патологией показатель Е/А был снижен в большей степени, чем в группе пациентов с изолированной ИБС (табл. 3).

По данным микроскопии бульбарной конъюнктивы у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК установлено умеренное ремоделирование МЦР, характеризовавшееся, преимущественно, сосудистыми изменениями. Выявлялась неравномерность калибра микрососудов по протяжению, извитость их. Соотношение диаметров сопряженных артериол и венул составило 1:2–1:3. Периваскулярные изменения характеризовались умеренным – до 1 балла, чаще – локальным периваскулярным отеком. Нарушения реологических свойств крови в виде сладж-синдрома наблюдались, преимущественно, в посткапиллярах, венулах и капиллярах.

У больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, изменения МЦ были выражены в большей степени. Отмечено значительное повышение тонуса артериол, неравномерность их калибра в пределах 1–2 баллов, извитость. Наряду с богатой гетерогенно измененной капиллярной сетью имели место участки с частично редуцированным сосудистым руслом. Дистония посткапилляров и венул сочеталась с их миандрической извитостью в пределах 1–2 баллов. Соотношение сопряженных артериол и венул составило 1:3–1:4. Функционировали артериоло-венулярные анастомозы, свидетельствуя о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР. При анализе периваскулярных изменений МЦР бульбарной конъюнктивы выявлены единичные очаги микрозастоя и геморагии. Внутрисосудистые изменения характеризовались сладж-синдромом и замедлением кровотока с явлениями локальных стазов не только в посткапиллярах и венулах, но и в артериолах.

В связи с этим, по результатам количественной оценки состояния МЦ по данным КБ у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, показатели КИ в несколько раз превышали таковые здоровых лиц сопоставимого возраста и были достоверно выше

Таблица 5

Динамика показателей коронарной недостаточности, физической работоспособности и перфузии миокарда у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, на фоне терапии ивабрадином и молсидоминотом ($M \pm m$)

Показатель	До терапии	Терапия ивабрадином (n=37)	Терапия молсидоминотом (n=35)	p_{1-2}	p_{1-3}
	1	2	3		
Стенокардия, сут	1,8±0,12	0,92±0,13	1,3±0,15	0,0001	н. д.
НТГ, сут	0,75±0,08	0,38±0,04	0,53±0,02	0,001	0,03
ЧСС, уд/мин	87,2±6,5	69,6±5,5	84,9±7,3	0,0001	н. д.
ТФН, Вт	48,3±8,3	60,2±8,8	55,9±8,4	0,007	н. д.
L, м	355,6±74,1	404,9±63,4	386,3±56,1	0,001	н. д.
ПДП, %	7,54±1,6	5,14±1,5	-	0,02	-

Сокращения: ПДП – преходящий дефект перфузии; НТГ – нитроглицерин; ТФН – толерантность к физической нагрузке; L – результат теста 6-минутной ходьбы.

соответствующих значений в группе больных без ХОБЛ (табл. 4).

Помимо этого, по результатам ЛДФ установлено, что при наличии ассоциированной патологии резервы микрогемодинамики оказались сниженными.

В исходном состоянии у пациентов обеих групп выявлено значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 (у пациентов с ИБС до 233,7±37,3 и 280,8±22,7 пг/мл, а у больных с ИБС и ХОБЛ – до 334,9±28,9 и 284,2±46,3 пг/мл соответственно). Тенденция к повышению противовоспалительного – ИЛ-4 была отмечена в обеих группах. По своим средним значениям этот показатель составил соответственно в группе больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, 12,7±4,3 и 10,8±3,8 пг/мл. Кроме того, в группе пациентов с сочетанной патологией отмечалось повышение противовоспалительного фактора ИЛ-10 (1,4±0,3 пг/мл). У больных с коморбидной патологией также было отмечено достоверное повышение таких показателей, как фибриноген (у пациентов с ИБС он составил 2,8±0,3 г/л; у больных с ИБС и ХОБЛ – 3,5±0,6 г/л; $p=0,01$) и серомукоиды (у пациентов с ИБС – 0,2±0,04 ед.; у больных с ИБС и ХОБЛ – 0,27±0,05 ед.; $p=0,03$). Уровень СРБ оказался выше в группе пациентов с ассоциированной патологией, однако разница не была статистически значимой (4,4±0,8 и 7,9±1,6 мг/л, соответственно).

Качество жизни, по данным опросника SF-36, как в группе больных с ИБС, так и в группе с сочетанной патологией (ИБС и ХОБЛ) было значительно снижено практически по всем показателям (рис. 1) по сравнению с результатами оценки этих данных в общей популяции России [15].

Таким образом, установлено, что наличие ассоциированной патологии характеризуется не только более тяжелым клиническим течением ИБС, но и снижением качества жизни пациентов по данным опросника SF-36.

В следующем разделе работы приведены результаты сравнительной оценки ангиангиальной эффективности терапии ивабрадином и традицион-

ной лекарственной терапией производным сиднонимов – молсидоминотом у больных ИБС в сочетании с бронхолегочной патологией.

В результате 12-недельной терапии ивабрадином у больных 1 группы частота стенокардии уменьшилась на 48,9%, потребность в нитроглицерине – на 49,3% ($p=0,001$). На фоне терапии молсидоминотом в 2 группе пациентов отмечена лишь тенденция к уменьшению эпизодов стенокардии, однако потребность в нитратах короткого действия сократилась значительно – на 29,3% ($p=0,05$).

Улучшению клинического состояния пациентов на фоне терапии ивабрадином соответствовало увеличение физической толерантности на 24,6% по данным ВЭМ-пробы и на 13,9% – по данным 6-минутного теста ходьбы ($p=0,01$). В 2 группе пациентов, принимавших молсидомин, отмечена лишь тенденция к увеличению показателей, характеризующих физическую работоспособность (табл. 5).

К концу 12-й недели терапии ивабрадином ЧСС уменьшилась на 20,2% высоко достоверно ($p=0,0001$), в то время как на фоне терапии молсидоминотом динамики ЧСС выявлено не было.

По данным ОЭКТ с ^{99m}Tc – технетрилом средняя величина преходящего дефекта перфузии (ПДП) миокарда у больных 3 группы в исходном состоянии составила 7,54±1,6%. На фоне терапии ивабрадином регистрировалось статистически значимое снижение данного показателя на 31,8% ($p=0,02$), свидетельствуя о положительном влиянии проводимой терапии на показатели перфузии миокарда по данным радионуклидного исследования.

Таким образом, наряду с антиангиальной эффективностью и положительным влиянием на физическую работоспособность, нами впервые установлено позитивное влияние ивабрадина на миокардиальную перфузию по данным скintiграфии миокарда у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ.

По данным ультразвукового исследования сердца у обследованных пациентов основные показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ,

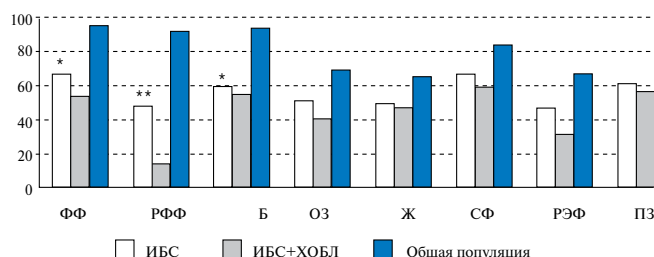


Рис. 1. Показатели качества жизни у пациентов с ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, и общей популяцией России.

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – различия между группой ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ.

Сокращения: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевые ограничения вследствие физических проблем; Б – физические боли; ОЗ – восприятие общего состояния здоровья; Ж – энергичность/жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем; ПЗ – психическое здоровье.

по своим средним значениям были в пределах нормы. Под влиянием проводимой терапии ивабрадином у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, наблюдалась нормализация основных показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ. Так, зарегистрировано нарастание пика Е на 19,9% ($p = 0,03$) и снижение пика А на 6,4%, как следствие этого – улучшение Е/А на 21,6% ($p = 0,04$). Время изоволюметрического расслабления сократилось на 2,9% ($p = 0,03$), что в совокупности свидетельствовало об улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне проводимой терапии ивабрадином. После лечения молсидомином у пациентов 4 группы отмечена лишь тенденция к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ.

По результатам ЛДФ оба препарата оказывали положительное влияние на состояние МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, однако действие ивабрадина было выражено в большей степени. Результаты, полученные в ходе проведения КБ, подтвердили положительное влияние проведенной терапии на показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы в обеих группах пациентов. Наибольшая динамика касалась внутрисосудистого и сосудистого звеньев МЦР.

Учитывая полученные данные, мы сделали следующий вывод, свидетельствующий о том, что ивабрадин, оказывая урежающее действие на ЧСС, улучшает диастолическую функцию ЛЖ, оптимизирует легочную гемодинамику, что в совокупности позитивно влияет на миокардиальный кровоток и системную МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ. На фоне терапии производным сиднониминов также отмечено достоверное улучшение структурно-функциональных показателей правых отделов сердца и периферического кровотока, что обусловлено, с одной стороны, способностью молсидомина расширять преимущественно посткапилляры и венулы и депонировать кровь, уменьшая преднагрузку, с дру-

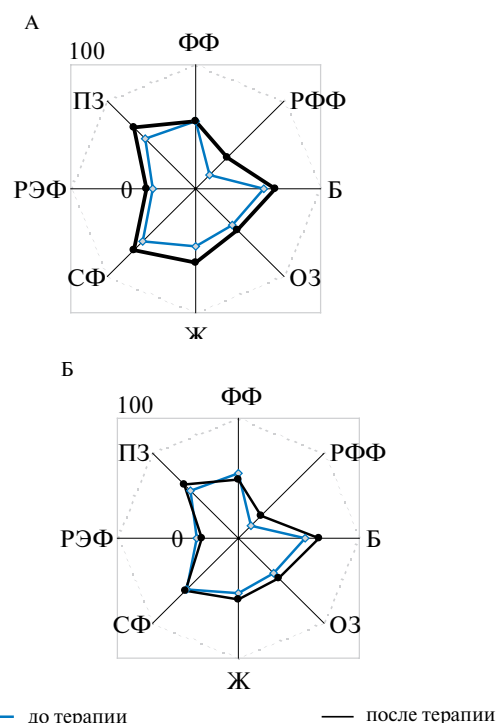


Рис. 2. Динамика показателей КЖ по данным опросника SF-36 на фоне терапии (А) ивабрадином и (Б) молсидомином.

Сокращения: ФФ – физическое функционирование, ПЗ – психическое здоровье, РЭФ – ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем, СФ – социальное функционирование, Ж – энергичность/жизнеспособность, ОЗ – восприятие общего состояния здоровья, Б – физические боли, РФФ – ролевые ограничения вследствие физических проблем.

гой – уменьшать тонус резистивного звена МЦР, способствуя снижению периферического сопротивления и посленагрузки.

Таким образом, при оценке полученных результатов установлено положительное влияние как ивабрадина, так и молсидомина на функциональное состояние МЦ и перестройку МЦР у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, несмотря на разные механизмы действия.

В ходе лечения ивабрадином пациентов с коморбидной патологией выявлена положительная динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов: снижение ИЛ-1 β на 42,7%, ИЛ-8 на 2,9%, ИЛ-4 на 25,9% и ИЛ-10 на 49,3% ($p = 0,03$). Кроме того, установлено снижение уровня СРБ на 22%, фибриногена – на 13,9% ($p = 0,04$), в то время как уровень серомукоидов существенно не изменился. У пациентов, принимавших молсидомин, также отмечена явная положительная динамика уровня ИЛ-10 на 48,5% ($p = 0,03$), а также тенденция к снижению ИЛ-1 β на 5,7% и ИЛ-8 на 6,6%, однако уровень ИЛ-4 существенно не изменился. Установлена положительная динамика показателей факторов воспаления: уровень СРБ снизился на 19,8%, фибриногена – на 8,8%, в то время как количество серомукоидов существенно не изменилось.

При оценке КЖ у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии ивабрадином, выявлено достоверное улучшение по шкале «ролевые ограничения вследствие физических проблем» (рис. 2).

Отмечена тенденция к росту и других показателей по данным опросника SF-36. В группе пациентов с коморбидной патологией, принимавших молсидомины, также отмечены положительные изменения КЖ по шкалам: ролевые ограничения вследствие физических проблем, физические боли, восприятие общего состояния здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование и психическое здоровье, однако динамика этих изменений не достигла уровня достоверности.

Заключение

Таким образом, установлено, что оба препарата оказывали положительное влияние на показатели КЖ пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, по данным опросника SF-36, однако действие ивабрадина было выражено в большей степени.

Литература

- Oganov R. G., Perova N. V., Schel'cyina N. V. Manifestations of metabolic syndrome with a combination of hypertension with coronary risk factors in individual. *Kardiologija*, 2005; 7: 27–33. Russian (Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертонии с отдельными факторами коронарного риска. *Кардиология*, 2005; 7:27–33).
- Chazova I. E. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium medicum*, 2006; 8, 5: 14–9. Russian (Чазова И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium medicum*, 2006; 8, 5: 14–9).
- Avdeev S. N. The clinical significance of C-reactive protein in COPD. *Medicinskij vestnik*, 2009, 487. <http://medvestnik.ru/archive/2009/18/2260.html>. Russian (Авдеев С.Н. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ. *Медицинский вестник*, 2009, 487. <http://medvestnik.ru/archive/2009/18/2260.html>).
- Rabe K. F., Agusti A. G., Anzueto A. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006: <http://www.goldcopd.org>.
- Karoli N. A., Rebrov A. P. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Klinicheskaja medicina*, 2005; 6: 72–7. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. *Клиническая медицина*, 2005; 6: 72–7).
- Nakonechnikov S. N., Chazova I. E., Martynjuk T. V. et al. Inflammation and pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum, Sistemnye gipertenzii* 2010, 1. <http://www.consilium-medicum.com/article/19755>. Russian (Наконечников С.Н., Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и др. Воспаление и легочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum, Системные гипертензии* 2010, 1. <http://www.consilium-medicum.com/article/19755>).
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
- Zagotta, WN, Olivier, NB, black KD et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature*, 2003; 425:200–5.
- Baruscotti M. Bucchi A., DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther*, 2005; 107: 59–79.
- DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol. Res*, 2006; 53, 5: 399–406.
- Fox K., Ford L., Steg P. G., et al. On behalf of the BEUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372, 9641: 807–16.
- Tardif J. C., Ford I., Tendera M. et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 2529–36.
- Swedberg K. et al. Beneficial effects of ivabradine on outcomes in chronic heart failure. The Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur. J. Heart Fail*, 2010; 12: 75–81.
- Bjelland, I., Dahl A. A., Haug T. T. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J. Psychosom. Res.* 2002; 52, 2: 69–77.
- Novick A. A., Ionova T. I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Edited by J. L. Shevchenko. St. Petersburg. Olma Media Group, 2007. p.320. (Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под редакцией Ю.Л. Шевченко. СПб. Олма Медиа Групп, 2007. 320 с).

Antiischemic effectiveness of ivabradine and its impact on microcirculation in patients with coronary heart disease associated with chronic obstructive pulmonary disease

Garganeeva A. A., Bagreeva S. M.

Aim. To assess the antiischemic effectiveness of an If-channel inhibitor ivabradine and its impact on systemic and myocardial microcirculation, left ventricular diastolic dysfunction, and psychosocial parameters in patients with coronary heart disease (CHD) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study included 82 patients with CHD and Functional Class II–III stable angina. In 47.6% of the participants, CHD was associated with Stage 1–3 COPD.

Results. It was demonstrated that the If-channel inhibitor ivabradine is the medication of choice for patients with a combination of CHD and COPD. Ivabradine

therapy was both effective and safe, and did not negatively affect the clinical course of COPD.

На фоне терапии ингибитором If-каналов ивабрадином и производным сиднонимин — молсидомином показатели спирометрии существенно не изменились, свидетельствуя об отсутствии негативного влияния проводимой антиангинальной терапии на показатели функции внешнего дыхания. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что ингибитор If-каналов ивабрадин является препаратом выбора для больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ. Терапия ивабрадином является не только эффективной, но и безопасной, на ее фоне не отмечено ухудшения течения ассоциированной бронхолегочной патологии. На фоне лечения данным препаратом выявлен регресс коронарной недостаточности, что проявилось высокой антиишемической и антиангинальной эффективностью, и, как следствие этого, повышением физической работоспособности. Впервые установлено положительное влияние ивабрадина на системную микроциркуляцию и на миокардиальную перфузию по данным скинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом у пациентов со стенокардией напряжения, ассоциированной с ХОБЛ.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 62–68

Key words: coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, If-channel inhibitor ivabradine, microcirculation.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia.