

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИВАБРАДИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Кочеткова И. В., Минаков Э. В., Стрелецкая Г. Н.

Цель. Оценить антиангинальное действие ивабрадина у пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы. Обследованы 120 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК после АКШ давностью около 3 лет с использованием аппаратно-программных комплексов “Этон” и “Холтер-ДМС”.

Результаты. На фоне терапии Кораксаном отмечается тенденция к уменьшению индекса состояния, снижению ЧСС от визита к визиту, увеличение параметров ВРС.

Заключение. Рекомендовано применение Кораксана (Лаборатория Сервье, Франция) у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования в связи с выраженным антиангинальным эффектом данного препарата: снижением числа приступов стенокардии, улучшением качества жизни пациентов, увеличением параметров variability ритма сердца.

Российский кардиологический журнал 2014, 4 (108): 82–85

Ключевые слова: Кораксан, хроническая болезнь легких, аортокоронарное шунтирование.

ГБОУ ВПО — Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Кочеткова И. В.* — аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Минаков Э. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Стрелецкая Г. Н. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): iri4217@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ББ — бета-блокаторы, ВРС — variability сердечного ритма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИС — индекс состояния, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, СД — сахарный диабет, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ФВД — функция внешнего дыхания.

Рукопись получена 12.02.2014

Рецензия получена 19.03.2014

Принята к публикации 26.03.2014

IVABRADINE EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

Kochetkova I. V., Minakov E. V., Streletskaya G. N.

Aim. To study the anti-anginal effects of ivabradine in patients with effort angina and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Material and methods. In total, 120 men with Functional Class II–III stable effort angina, who underwent CABG approximately 3 years ago, underwent a complex examination using the devices “Eton” and “Holter-DMS”.

Results. Coraxan therapy was associated with a tendency towards reduced state index, decreased heart rate, and improved heart rate variability (HRV) parameters.

Conclusion. Coraxan (Servier Laboratories, France) can be recommended to patients with coronary heart disease and COPD after CABG, due to its anti-anginal

effects as manifested in the reduced number of anginal attacks, improved quality of life, and improved HRV parameters.

Russ J Cardiol 2014, 4 (108): 82–85

Key words: Coraxan, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass graft surgery.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia.

Достижения последних лет в лечении ИБС привели к тому, что заболеваемость последней в мире имеет тенденцию к стабилизации, а в ряде стран даже снижается [1]. В 18,7%–58,3% случаев ИБС сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). По прогнозам, ХОБЛ к 2020 году займет 5 место среди двенадцати наиболее распространенных болезней в мире, а также третье место (ныне — шестое) среди причин смертности. Принимая во внимание высокую распространенность комбинации этих заболеваний, а также выраженную тенденцию к росту заболеваемости ХОБЛ, в будущем следует ожидать увеличения случаев коморбидной патологии: ИБС и ХОБЛ. Такой неутешительный прогноз обуславливает необходимость ранней диагностики данной сочетанной патологии и разработки стратегических подходов к лечению пациентов.

Ивабрадин — антиагинальный препарат, который избирательно замедляет ритм сердца и не приводит к каким-либо дополнительным эффектам, характерным для ББ. Механизм действия ивабрадина заключается в ингибировании ионного тока I_f , который модулирует активность пейсмекерных клеток синусового узла сердца [2]. Исследования на нормальных сердцах показывают, что в концентрациях, которые достигаются при использовании терапевтических доз, ивабрадин не влияет на другие ионные каналы или рецепторы в сердце или сосудистой системе, не меняет сократимость миокарда или внутрисердечную проводимость [3].

Цель исследования — оценить влияние ивабрадина на выраженность ишемии миокарда, частоту сердечных сокращений у пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктив-

ной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы

Критерии включения: мужчины, со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, ускоренным синусовым ритмом, после АКШ давностью около 3 лет с сопутствующей ХОБЛ.

Критерии исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ОНМК, СД, ХПН, тяжелой артериальной гипертензии, тяжелых нарушений бронхо-легочной системы, фибрилляции предсердий, частой экстрасистолии высоких градаций.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ВГМА им. Н. Н. Бурденко. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

При амбулаторном обследовании всем пациентам проводились клиничко-лабораторные исследования — ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, электрокардиография в 12 отведениях, оценка качества жизни (опросник SF-36). На аппарате “ЭТОН” оценивалась ФВД (функция внешнего дыхания): форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 сек, пиковая объемная скорость, максимальная объемная скорость при выдохе 25%, 50 выд., 75 выд., средняя объемная скорость, время выполнения форсированного выдоха и др. Для оценки общего состояния функции внешнего дыхания В. Б. Нефедовым разработан индекс состояния (ИС), на базе линейных дискриминантных функций с учетом удельных весов признаков, реальных значений признаков и пороговых значений для каждого пациента от 1 до 10: 1–2 — норма, 2–4 — условная норма, 4–6 — умеренное нарушение, 6–8 — значительное, 8–10 — резкое. Осуществлялась суточная запись ЭКГ на аппарате “Холтер-ДМС” и оценка параметров ВРС. При этом оценивался временной анализ интервалов: ЧСС, SDNN — суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения; RMSSD — активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; CVBP — средняя взвешенная вариация ритмограммы. ХСН соответствовала I ФК по NYHA. Длительность заболевания ИБС составила 6 ± 2 года, ХОБЛ — 4 ± 1 г. Оценка научной и практической значимости полученных в данном исследовании результатов проводилась с использованием следующих статистических методов: корреляционного анализа, оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, определения достоверности средних значений для зависимых и независимых выборок, регрессионный и кластерный анализ, методы дисперсионного анализа и его

непараметрический аналог при помощи пакета программ “Statistica” — версия 8.0 для Windows с использованием критериев Фишера, Ливена, Фридмана, Краскела-Уоллиса, Бонферрони, t-критерия Стьюдента. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы EXCEL — 2010 и пакета “Statistica 8.0” для Windows.

Сформированы группы исследования: ИБС+ББ ($n=21$), ИБС+ХОБЛ ($n=19$), ИБС+ХОБЛ+Кораксан ($n=20$), АКШ+ББ ($n=22$), АКШ+ХОБЛ ($n=18$), АКШ+ХОБЛ+Кораксан ($n=20$). Пациенты группы ИБС+ББ и АКШ+ББ получали стандартную терапию ИБС (конкор 5–10 мг в сутки, сиднофарм 4 мг в сутки, кардиомагнил 75–150 мг в сутки, триметазидин 70 мг в сутки и аторвастатин 20–40 мг в сутки). Пациенты группы ИБС+ХОБЛ и АКШ+ХОБЛ получали антиангинальную, антиагрегантную терапию, а так же терапию, направленную на улучшение бронхиальной проходимости — бронхолитики (тиотропия бромид или его комбинацию с β -2 агонистами длительного действия), муколитики. Пациенты групп ИБС+ХОБЛ+Кораксан и АКШ+ХОБЛ+Кораксан вместо ББ получали Кораксан в дозе 10 мг/сут (по 5 мг х 2 раза в сутки) первый месяц и по 7,5 мг х 2 раза в сутки в течение последующих 2 месяцев. Указанные методы использовались до начала исследования и ежемесячно в течение 3 месяцев (4 визита). Эффективность лечения пациентов групп АКШ+ББ и ИБС+ББ была оценена нами как неудовлетворительная в связи с сохраняющимися болями в сердце на фоне приема максимальной суточной дозировки ББ. Поэтому было принято решение о назначении Кораксана (5 визит).

Результаты и обсуждение

У пациентов групп АКШ+ХОБЛ, АКШ+ХОБЛ+Кораксан и ИБС+ХОБЛ, ИБС+ХОБЛ+Кораксан ИС примерно в 2,5 раза больше чем у пациентов без сопутствующей бронхо-легочной патологии [4].

При исследовании функции внешнего дыхания на основе комбинированного показателя — индекса состояния — выявлены следующие результаты (табл. 1), у пациентов в группах с ХОБЛ заметны высокие значе-

Таблица 1

Индекс состояния (в единицах) у пациентов с ИБС и АКШ при сочетании с ХОБЛ и без нее на 1 и 4 визитах

Группа	1 визит	4 визит	p между визитами
АКШ+ХОБЛ	$4,54 \pm 0,6$	$4,56 \pm 0,4$	0,554
АКШ+ХОБЛ+Кораксан	$4,8 \pm 0,2$	$4,25 \pm 0,3$	0,068
АКШ+ББ	$1,87 \pm 0,2$	$1,84 \pm 0,1$	0,977
ИБС+ХОБЛ	$4,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,6$	0,888
ИБС+ХОБЛ+Кораксан	$4,78 \pm 0,32$	$4,35 \pm 0,4$	0,068
ИБС+ББ	$1,73 \pm 0,4$	$1,75 \pm 0,2$	0,914

Таблица 2

Оценка эффективности Кораксана у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ после АКШ

Показатель	АКШ+ХОБЛ		p, достоверность различий
	До лечения Кораксаном	После лечения	
GN (общее сост. здор.), баллы	37±9	51,5±4,1	0,0002
SF (соц. функ), баллы	37,9±1,1	45,8±2,5	0,0034
BP (интен. боли), баллы	41,8±1,3	54±2,0	0,0038
SDNN, мс	54,0±3,2	65±2,9	0,00015
СВВР, мс	538±23	648,4±25	0,000147
ЧСС, уд/мин	86±3	76±2	0,000158
ЖЭ, ед.	936±4	497±83	0,000148
Эпизоды ишемической депрессии, ед.	2,8±0,2	1,2±0,1	0,0043
Число приступов в неделю, ед.	4±1	1±1	0,042

Таблица 3

Показатель качества жизни ВР в баллах у пациентов с ИБС и АКШ при сочетании с ХОБЛ и без нее на 1 и 4 визитах

Группа	1 визит	4 визит	p между визитами
АКШ+ХОБЛ	11,5±0,5	11±0,3	0,668
АКШ+ХОБЛ+Кораксан	10,5±0,2	18±0,4	0,028
АКШ+ББ	10,5±0,3	10,5±0,2	0,068
ИБС+ХОБЛ	11±1,2	11±0,8	1,001
ИБС+ХОБЛ+Кораксан	10±2	18±3	0,03
ИБС+ББ	12,5±2	12,5±3	1

ния данного параметра $>4,0$, но $<6,0$, что свидетельствует об умеренном нарушении бронхопроходимости. У пациентов без ХОБЛ ИС от 1,5 до 2,0, что укладывается в понятие условной нормы. При динамическом

наблюдении к 4 визиту у пациентов групп АКШ+ХОБЛ+Кораксан и ИБС+ХОБЛ+Кораксан имеется тенденция к снижению данного показателя; не происходит его достоверного увеличения. Высокая кардиоселективность препарата обеспечила его хорошую переносимость со стороны дыхательной системы. ИС у пациентов группы ИБС+ХОБЛ не изменяется, а в группе АКШ+ХОБЛ имеет тенденцию к увеличению. У больных ИБС и АКШ на фоне приема ББ ИС достоверно не изменяется.

Основными клиническими эффектами Кораксана, свидетельствующими об его эффективности (табл. 2), было достоверное уменьшение ЧСС, частоты приступов стенокардии после 3 месяцев лечения. Уменьшился показатель частоты ангинозных приступов в день от 2–3 до 0–1 ($p=0,042$), диапазон различий по интенсивности болевого синдрома составил $41,8\pm1,3$ до $54\pm2,0$

Таблица 4

Значения ЧСС (уд/мин) в исследуемых группах от 1 к 4 визиту

Группа	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
АКШ+ХОБЛ	88±3	87±2	88±4	89±3	
АКШ+ХОБЛ+Кораксан	87±2	82±2*	74±2*	72±1*	
АКШ+ББ	75±2	74±3	74±2	72±4	63,5±3
ИБС+ХОБЛ	86±2	87±3	86,5±4	86±3	
ИБС+ХОБЛ+Кораксан	87±2	82,5±1,5*	73±4*	66±3*	
ИБС+ББ	76±3	75±2	75±3	75±4	63,5±2

Примечание: * — $p<0,05$ между визитами.

Таблица 5

Значения СВВР, мс по визитам в исследуемых группах

Группа	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
АКШ+ХОБЛ	535±20	540±20	535±15	540±15	
АКШ+ХОБЛ+Кораксан	515±10	545±15*	625±15*	640±10*	
АКШ+ББ	610±20	615±25	615±10	600±30	720±15*
ИБС+ХОБЛ	550±20	545±20	548±15	560±20	
ИБС+ХОБЛ+Кораксан	545±20	580±15*	630±30*	730±20*	
ИБС+ББ	767,5±15	767,5±20	772,5±25	770±20	840±15*

Примечание: * — $p<0,05$ между визитами.

($p=0,0038$). В результате лечения количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки уменьшилось с $2,8 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,1$ ($p=0,0043$). На фоне терапии также отмечалось достоверное уменьшение на 50% суточного количества ЖЭ с 936 ± 4 до 497 ± 83 ($p=0,000148$). На фоне терапии Кораксаном не отмечалось значимой динамики основных ЭхоКГ и лабораторных показателей.

ВР — объективное отношение пациента к боли по данным опросника SF-36. Чем ниже параметр, тем выше болевые ощущения. У наших пациентов данный параметр находится в рамках 10–15 ед. В таблице 3 показаны низкие показатели по ВР по данным опросника SF-36 у групп АКШ+ХОБЛ+Кораксан и ИБС+ХОБЛ+Кораксан, что свидетельствует о том, что боль значительно ограничивает активность пациента. Однако к 4 визиту у пациентов данных групп показатель ВР резко достоверно возрос, чего нельзя сказать о других группах, в которых данный показатель фактически не изменился, являясь более высоким в группе ИБС+ББ.

Известно, что при повышенной ЧСС отмечается укорочение каждого сердечного цикла, следовательно, снижается продолжительность перфузии коронарных артерий в диастолу и обеспечение миокарда кислородом. Известно также, что повышенная ЧСС влияет на развитие атеросклероза, обусловленного действием на эндотелий сосудов такого фактора, как низкое напряжение сдвига.

В таблице 4 отражено снижение ЧСС у пациентов группы АКШ+ХОБЛ+Кораксан с достоверными различиями между первым и четвертым визитами. Статистически достоверная разница в динамике ЧСС отмечается уже на 2 визите, которая прослеживается на 3 визите. В то же время следует отметить, что дальнейшее замедление ЧСС — от 3 к 4 визиту — происходит в меньшей мере. При снижении ЧСС часто наблюдается эффект плато, что значительно ограничивает риск возникновения тяжелой брадикардии. У пациентов с ИБС+ХОБЛ+Кораксан происходит снижение ЧСС с достоверными различиями между всеми визитами. В группах ИБС+ББ и АКШ+ББ динамика ЧСС прослеживается слабо.

Литература

1. Karpov YA. Results of the clinical phase of the national program of the Prime Minister. Progress in cardiology 2006; 2: 12–6. Russian (Карпов Ю.А. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА. Прогресс в кардиологии 2006; 2: 12–6).
2. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16.
3. Savellieva I, Camm AJ. If-inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. Drug Saf 2008; 31: 95–107.
4. Kochetkova IV. Condition cardiorespiratory system in patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease. Vrach-aspirant 2014; 1,3

Параметр СВВР является количественной характеристикой вариабельности ритма сердца на исследуемом участке: чем меньше СВВР, тем более низкой можно считать ВРС. Нормальные значения СВВР >900 мс [5].

В таблице 5 отражена динамика СВВР от 1 к 4 визиту. В настоящем исследовании у 100% больных выявлена пониженная ВРС. На фоне терапии Кораксаном у данных больных отмечалась достоверная динамика увеличения СВВР между визитами. Вероятно, что развивающаяся вегетативная депрессия у больных после АКШ как на фоне оперативного лечения, течения самого заболевания, так и при сочетании с ХОБЛ снижает устойчивость функционирования регуляторных механизмов, а расширение диапазона устойчивости функционирования у пациентов данной категории происходит постепенно на фоне приема Кораксана. Анализ наших данных показал, что параметр СВВР достоверно растет от 1 к 4 визиту у пациентов групп ИБС+ХОБЛ+Кораксан и АКШ+ХОБЛ+Кораксан. Самая низкая СВВР у пациентов после АКШ. В группах ИБС+ББ и АКШ+ББ СВВР не изменяется.

За весь период приема Кораксана было зарегистрировано всего два негативных эффектов: развитие фотопсии у одного пациента, у другого выявлен СССУ. Данные пациенты были из исследования.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что Кораксан является эффективным антиангинальным средством при ускоренном синусовом ритме в комплексном лечении СН II–III ФК при сочетании с ХОБЛ после АКШ. На фоне терапии отмечается усиление антиангинального эффекта базисного лечения; снижение количества экстрасистол и числа приступов, уменьшение суммарного количества и времени ишемической депрессии; расширение диапазона вариабельности ритма сердца, улучшение качества жизни пациентов по шкалам GH, SF, BP; увеличение SDNN и СВВР.

(62): 436–40. Russian (Кочеткова И.В. Состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Врач-аспирант 2014; 1,3 (62): 436–40).

5. Minakova I.V. Indicators of spectral analysis and the traditional parameters of heart rate variability in patients after reconstructive investigations. Herald of new medical technologies, thematic edition Tula 2010; 17,2: 133–6. Russian (Минакова И.В. Показатели спектрального анализа и традиционных параметров вариабельности ритма сердца у больных после реконструктивных кардиоинтервенций. Вестник новых медицинских технологий, Тула 2010; 17,2: 133–6).