

Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией

И.В.Кочеткова[✉], Т.М.Черных

ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Цель исследования – оценить антиаритмическое действие ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией, сочетанием стенокардии напряжения и хронической обструктивной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы: обследованы 120 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса после аортокоронарного шунтирования давностью около 3 лет с использованием аппаратно-программных комплексов «ЭТОН» и «Холтер-ДМС». В статье описаны следующие результаты: на фоне терапии ивабрадином отмечается тенденция к уменьшению числа желудочковых экстрасистол.

Заключение: рекомендовано применение ивабрадина у больных с 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 параметра вариабельности ритма сердца.

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

[✉]iri4217@yandex.ru

Для цитирования: Кочеткова И.В., Черных Т.М. Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 80–82.

Experience of ivabradine application in patients with comorbid pathology

I.V.Kochetkova[✉], T.M.Chernykh

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Stucheskaja, d. 10

The aim of the study is to assess the antiarrhythmic action of ivabradine in patients with comorbid pathology, and associated with the combination of effort angina and chronic obstructive pulmonary disease following coronary artery bypass graft surgery.

Materials and methods: we examined 120 men with stable effort angina functional classes II–III 3 years after coronary artery bypass graft surgery using the hardware-software complexes “ETON” and “Holter-DMS”. The article describes the following results: the application of ivabradine can reduce ventricular extrasystoles.

Conclusion: we recommend using ivabradine in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass graft surgery because of significant antianginal effect of this drug: such as reducing the number of angina attacks, improving the quality of life of patients, increasing heart rate variability.

Key words: ivabradine, chronic lung disease, coronary artery bypass graft surgery.

[✉]iri4217@yandex.ru

For citation: Kochetkova I.V., Chernykh T.M. Experience of ivabradine application in patients with comorbid pathology. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 80–82.

Введение

Лечение аритмий сердца – один из наиболее противоречивых и сложных вопросов внутренних болезней, в частности кардиологии. Известно, что многие расстройства сердечного ритма имеют неблагоприятное прогностическое значение и поэтому требуют назначения антиаритмических препаратов [1]. В настоящее время у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) бесспорно доказана антиаритмическая эффективность только β-адреноблокаторов (β-АБ) и амиодарона [2]. Это диктует необходимость поиска путей оптимизации и улучшения антиаритмической защиты при ИБС.

Одним из важных и перспективных направлений в области поиска и создания новых эффективных средств лечения больных с ИБС и ее осложнениями в виде нарушений ритма сердечной деятельности могут быть специфические брадикардические препараты. В определенном диапазоне доз эти препараты значительно уменьшают частоту сердечных сокращений и оказывают выраженное антиаритмическое и противоишемическое действие [3]. При этом они практически не изменяют такие важные показатели гемодинамики и деятельности сердца, как артериальное давление, сердечный выброс, сократительная функция миокарда [4]. В этом отношении специфические брадикардические препараты имеют ряд преимуществ перед препаратами, которые сейчас в основном применяются при ИБС, – β-АБ, нитратами, антагонистами кальция [5]. Наиболее известным из специфических брадикардических препаратов в настоящее время является ивабрадин, который отличается более специфическим воздействием на ионный ток в клетках синусового узла [6]. Действие осуществляется за счет увеличения времени диастолы, коллатерального и магистрального коронарного кровотока, а

также способности вызывать селективное расширение эпикардиальных отделов коронарных артерий [7]. Эти вещества воздействуют непосредственно на синусовый узел, уменьшая скорость медленной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках. По данным ряда исследователей, они ингибируют анион-селективные хлорные каналы мембран [8].

Целью нашего исследования было изучение влияния ивабрадина на аритмическую активность у больных с ИБС в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Задачи исследования:

1. Изучить антиангинальный эффект ивабрадина у больных со стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ после АКШ на клиническую картину, данные суточного мониторинга электрокардиограммы.
2. Оценить динамику показателей вариабельности ритма сердца на фоне приема I_f-ингибитора у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ после АКШ.
3. Выявить влияние ивабрадина на гемодинамические показатели и бронхиальную проходимость у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Основной комплекс исследований, представленный в работе, выполнен на базе Воронежской областной клинической больницы №1. Под наблюдением находились 120 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса; в сочетании с ХОБЛ I–II стадии (60 пациентов); хронической сердечной недостаточностью I–IIА стадии. У 60 больных около 3 лет назад была проведена операция АКШ в условиях искусственного

кровообращения в Воронежской областной клинической больнице №1. У исследованных больных отмечено уменьшение эффективности антиангинальной терапии: появление вновь приступов стенокардии, частота сердечных сокращений 70 уд/мин. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял 54 ± 4 года. Половой состав пациентов, включенных в исследование: 100% мужчин, из которых курят 75%. Диагноз стабильной стенокардии напряжения был подтвержден клинически и результатами суточного мониторирования электрокардиограммы. У 102 (88%) больных отмечена гипертоническая болезнь III стадии, медикаментозно скорректированная до целевых значений артериального давления. Исследование являлось открытым рандомизированным. Критерии рандомизации: ХОБЛ, АКШ.

При амбулаторном обследовании всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимия крови, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография. Оценка качества жизни осуществлялась с использованием опросника SF-36 (шкала «Интенсивность боли» – Bodily pain, BP).

На аппарате «ЭТОН» оценивалась функция внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) выдоха; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; пиковая объемная скорость выдоха; максимальная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75%; средняя объемная скорость между 200 и 1200 мл ФЖЕЛ выдоха; средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75% и 75 и 85% ФЖЕЛ; время выполнения форсированного выдоха; ФЖЕЛ вдоха и др. Осуществлялись суточная запись электрокардиограммы на аппарате «Холтер-ДМС» и оценка параметров variability ритма сердца: суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, средняя взвешенная вариация ритмограммы. Длительность заболевания ИБС составила 6 ± 2 года, ХОБЛ – 4 ± 1 года.

Всем больным назначали базисную терапию ИБС: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 10 мг/сут), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 2,5–5 мг/сут), антиагреганты (Кардиомагнил 75 мг/сут), триметазидин 70 мг/сут и аторвастатин 20–40 мг/сут; при необходимости лечение дополнялось изосорбида мононитратом 20–40 мг/сут. Сформированы группы исследования: ИБС + β -АБ (n=21), ИБС + ХОБЛ (n=19), ИБС + ХОБЛ + Кораксан (n=20), АКШ + β -АБ (n=22), АКШ + ХОБЛ (n=18), АКШ + ХОБЛ + Кораксан (n=20). Пациенты группы ИБС + β -АБ и АКШ + β -АБ получали стандартную терапию ИБС с добавлением бисопролола 5–10 мг (доза β -АБ определялась частотой сердечных сокращений и артериальным давлением). Пациенты группы ИБС + ХОБЛ и АКШ + ХОБЛ получали антиангинальную, антиагрегантную терапию, а также терапию, направленную на улучшение бронхиальной проходимости: бронхолитики (тиотропия бромид или его комбинация с β_2 -агонистами длительного действия), муколитики (АЦЦ). Пациенты групп ИБС + ХОБЛ + Кораксан и АКШ + ХОБЛ + Кораксан вместо β -АБ получали Кораксан (Сервье) в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в сутки) 1-й месяц, по 7,5 мг 2 раза в сутки в течение последующих 2 мес. Указанные методы использовались до начала исследования и ежемесячно в течение 3 мес (4 визита). По истечении 3 мес терапия пациентов групп АКШ + β -АБ и ИБС + β -АБ была оценена нами как неэффективная в связи с сохраняющимися болями в области сердца на фоне приема максимальной суточной дозировки β -АБ. Поэтому было принято решение о назначении Кораксана (5-й визит).

В работе использовались такие статистические методы, как методы корреляционного анализа, оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, определения достоверности средних значений с применением для зависимых и независимых выборок, регрессионного и кластерного анализа, дисперсионного анализа и его непа-

Влияние Кораксана на число экстрасистол в группах наблюдения				
Показатель	АКШ + ХОБЛ + Кораксан		ИБС + ХОБЛ + Кораксан	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
Желудочковые экстрасистолы, число	936±40	497±83	722±76	300±64

*Достоверность изменений между группами $p < 0,05$.

раметрический аналог с использованием критериев Фишера, Фридмана, Краскела–Уоллиса, Бонферрони, t-критерия. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы Excel 2010 и пакета Statistica 8.0 для Windows.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» 2012 г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Отмечено наличие желудочковых экстрасистол невысоких градаций во всех группах наблюдения на 1-м визите с частотой встречаемости 100%, наджелудочковые экстрасистолы при суточном мониторинге электрокардиограммы – 70%.

При терапии ивабрадином на 4-м визите получено достоверное снижение числа желудочковых экстрасистол в 1,8 раза (на 46%) в группе ИБС + ХОБЛ + Кораксан и в 2,4 раза (на 58%) – в группе АКШ + ХОБЛ + Кораксан (см. таблицу). При этом исходное количество наджелудочковых экстрасистол не изменилось.

Обсуждение

Терапия ивабрадином не только приводила к уменьшению числа желудочковых нарушений ритма сердца, но и существенным образом снижала встречаемость тех или иных аритмий у обследуемых. При этом нами не зарегистрировано появление новых (не отмечавшихся ранее) паттернов желудочковых экстрасистол высоких градаций и эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов, принимавших специфический брадикардический препарат.

В то же время нами не выявлено сколь-нибудь значимое изменение числа и тяжести наджелудочковых нарушений ритма сердца в результате терапии ивабрадином.

Протективное антиаритмическое влияние ивабрадина в отношении желудочковых нарушений ритма сердца было обусловлено несколькими основными эффектами препарата: антиангинальным и антиишемическим; устранением дисбаланса вегетативной регуляции сердечной деятельности (сочетанное снижение симпатикотонии и повышение

активности воздействия на сердце парасимпатического звена вегетативной нервной системы); повышением глобальной и локальной сократимости миокарда левого желудочка; уменьшением дилатации левого желудочка сердца, улучшением его геометрии.

Выводы

Кораксан является эффективным антиангинальным средством при ускоренном синусовом ритме в комплексном лечении сердечной недостаточности II–III функционального класса при сочетании с ХОБЛ как у больных после АКШ, так и без него. На фоне терапии отмечается снижение числа эпизодов, времени ишемической депрессии, а также желудочковых экстрасистол, что является благоприятным фактором.

Литература/References

- DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64: 1757–65.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
- On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.
- 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. DOI: 10.1016/S0140 6736(08)61170 8.
- Коломоец Н.М., Бакшеев В.И., Зарубина Е.Г. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2008; 3: 13–9. / Kolomoets N.M., Baksheev V.I., Zarubina E.G. Klinicheskaia effektivnost' ivabradina u patsientov s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa v sochetanii s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. *Kardiologiya*. 2008; 3: 13–9. [in Russian]
- Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Лебедев Е.В. Возможности ингибитора If-каналов ивабрадина в комплексном лечении больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2010; 5: 13–7. / Vasiuk Yu.A., Shkol'nik E.L., Lebedev E.V. Vozmozhnosti ingibitora If-kanalov ivabradina v kompleksnom lechenii bol'nykh stabil'noi stenokardiei, perenesshikh infarkt miokarda. *Kardiologiya*. 2010; 5: 13–7. [in Russian]
- Маколкин В.И., Петрий В.В., Андержанова А.А., Дранко О.Н. Опыт применения ивабрадина в клинической практике. *Кардиология*. 2008; 6: 24–8. / Makolkin V.I., Petrii V.V., Anderzhanova A.A., Dranko O.N. Opyt primeneniia ivabradina v klinicheskoi praktike. *Kardiologiya*. 2008; 6: 24–8. [in Russian]
- Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочеткова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. E-mail: iri4217@yandex.ru
Черных Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко