УДК 616.12-005.4+616.24-036.12:616.132-089.86] -085.22-07

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРАКСАНА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Цель: оценка эффективности кораксана (ивабрадина) у пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких либо без нее после аортокоронарного шунтирования. Материалы и методы: обследованы мужчины со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК после АКШ давностью до 3 лет с использованием аппаратно-программных комплексов «Этон» и «Холтер-ДМС» и опросника качества жизни SF-36. Результаты: на фоне терапии кораксаном обнаружены субъективные и объективные признаки уменьшения ишемии миокарда без негативного влияния на состояние респираторной системы в виде уменьшения индекса ее состояния. Это сопряжено с уменьшением числа сердечных сокращений и ростом вариабельности сердечного ритма от визита к визиту. Заключение: применение кораксана рационально у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких после аортокоронарного шунтирования в связи с его антиангинальным эффектом.

Ключевые слова: *кораксан, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, аортокоронарное шунтирование, качество жизни, антиангинальный эффект.*

EFFICIENCY OF CORAXAN IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

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

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy

Aim: to assess the efficiency of Coraxan (Ivabradine) in patients with angina pectoris combined with chronic obstructive pulmonary disease or without it after coronary artery bypass grafting. Materials and methods: male patients with stable angina of II–III FC 3 years after CABG were surveyed with the use of hardware-software complexes «Eton» and «Holter-LCA» and quality of life questionnaire SF-36. Results: subjective and objective indications of myocardial ischemia reduction during Coraxan therapy were detected without negative influence on the respiratory system in the form of the reduction of the index of state. It is related with decrease of the heart rate and increase of parameters of heart rate variability from visit to visit. Conclusion: use of Coraxan in patients with ischemic heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting is rational in connection with its antianginal effect.

Key words: *coraxan, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting, quality of life, antianginal effect.*

Введение

Профилактика и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений на сегодняшний день остается ведущей проблемой современной кардиологии. Успех в значительной мере определяется выбором и комбинацией медикаментозных средств. Как известно, применение β-адреноблокаторов (ББ) у больных ИБС в значительной степени ограничивается их неселективным влиянием на бронхи и периферические сосуды, а наличие отрицательного инотропного эффекта недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов лимитирует их использование у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Это определяет интерес к поиску новых препаратов специфического действия, способных избирательно снижать ЧСС.

Кораксан (ивабрадин) – первый препарат, действующий исключительно на снижение частоты сердечных сокращений, является ингибитором ионных токов I_f избирательного и специфического действия, уменьшающим скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации. Снижая ЧСС, ивабрадин снижает потребность миокарда в кислороде и повышает доставку кислорода к миокарду, что определяет показания к его использованию при стенокардии напряжения. Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяет сохранить сократимость миокарда, что особенно актуально в отношении пациентов с систолической дисфункцией [1].

В клинической практике антиангинальная и антиишемическая эффективность кораксана была

продемонстрирована в четырех двойных слепых рандомизированных исследованиях, в том числе в двух плацебо-контролируемых и двух сравнительных исследованиях с атенололом и амлодипином, в которые были включены 3222 пациента со стабильной стенокардией, в 2168 наблюдениях был назначен кораксан [2–4].

В этих исследованиях констатировано, что кораксан в дозе 5 мг 2 раза в сутки через 3–4 недели оказывал благоприятное влияние на все показатели нагрузочных проб, включая увеличение толерантности к уровню физической нагрузки на 10%, увеличение длительности выполнения физической нагрузки на 1 минуту.

Принципиально новый механизм действия, обеспечивающий специфическое влияние препарата на синусовый узел, создает предпосылки для его широкого использования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в снижении ЧСС. В частности, актуально изучение влияния кораксана на параметры кардиореспираторной системы у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и без нее, тем более что их коморбидное течение встречается в популяции все чаще.

Цель исследования: оценить эффективность применения кораксана у пациентов ИБС, сочетающейся в своем течении с ХОБЛ, после перенесенного АКШ для выбора оптимальной лечебной тактики.

Материалы и методы

Основной комплекс исследований, представленный в работе, выполнен на базе «Воронежской областной клинической больницы № 1». Тип исследования – рандомизированный контролируемый эксперимент. Под наблюдением находилось 60 пациентов с ИБС после АКШ давностью 3 года, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, ХСН I–IIA стадии в сочетании с легкой ХОБЛ или без нее. Все включенные в исследование пациенты – мужчины в возрасте от 50 до 60 лет. Диагноз стабильной стенокардии напряжения был подтвержден клинически и результатами суточного мониторирования ЭКГ. У 52 больных (88 %) отмечена гипертоническая болезнь 1–2 степени, II стадии, медикаментозно скорригированная до целевых значений АД.

При амбулаторном обследовании всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования с изучением общего клинического анализа крови, мочи, биохимических тестов (АлАТ, АсАТ, общий холестерин, глюкоза, белок крови), электрокардиографии в 12 отведениях. Оценка качества жизни осуществлялась с использованием опросника общего типа SF-36. На аппарате «ЭТОН» оценивалась ФВД (функция внешнего дыхания): ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за 1сек), ПОС (пиковая объемная скорость), $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ (максимальная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75%), $СОС_{0,2–1,2}$, $СОС_{25–75}$, $СОС_{75–85}$ (средняя объемная скорость), $Т_{ФЖЭЛ}$ (время выполнение форсированного выдоха) и др. Для оценки общего состояния функции внешнего дыхания В.Б. Нефедовым [5] на базе линейных дискриминантных функций с учетом удельных весов признаков (пол, возраст, рост, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, $СОС_{25–75}$, $А_{сх}$ (площадь петли), $МОС_{50}/ПОС_{выд}$, $МОС_{50}/ЖЕЛ_{выд}$), реальных значений признаков и пороговых значений разработан индекс состояния (ИС). Он оценивается величиной от 1 до 10 баллов, где показатели в 1–2 балла соответствуют норме, в 2–4 балла – условной норме, в 4–6 баллов – умеренному, в 6–8 баллов – значительному и в 8–10 баллов – резкому нарушению. Осуществлялась также суточная запись ЭКГ на аппарате «Холтер-ДМС» и оценка параметров вегетативной регуляции сердечного ритма (ВРС). При этом оценивались: ЧСС; SDNN (суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения); СВВР (средняя взвешенная вариация ритмограммы), разработанная А.В. Соболевым [6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) соответствовала I ФК по NYHA. Длительность заболевания ИБС составила 6 ± 2 года, ХОБЛ – 4 ± 1 год.

Критерии включения: наличие у пациентов, подписавших информированное согласие на участие в исследовании, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК после АКШ.

Критерии исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, тяжелой артериальной гипертензии, тяжелых нарушений со стороны бронхолегочной системы, фибрилляции предсердий, частой экстрасистолии высоких градаций.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ВГМА им. Н.Н. Бурденко (2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

После оценки функции внешнего дыхания среди 60 пациентов без признаков обострения ХОБЛ были выделены: 20 пациентов с нормальными значениями ИС (получающих ББ); 40 человек с увеличенным ИС с незаявленным в критерии включения диагнозом ХОБЛ, после АКШ в возрасте 53 ± 2 лет при наличии ускоренного синусового ритма (87 ± 3 уд./мин). Пациенты с увеличенным ИС случайным образом рандомизированы в две группы. В первой из них больные получали терапию ИБС и ГБ (сиднофарм 2 мг/2 раза в день/кардикет 1 капс. 1 раз в день, и-АПФ/сартаны 5 мг/2 раза в день, кардиомагнил 75/150 мг 1 раз в день, триметазидин 35 мг 2 раза в день и аторвастатин 20–40 мг в сутки) в комбинации с терапией, направленной на улучшение бронхиальной проходимости (бронхолитики – тиотропия бромид или его сочетание с β_2-агонистами длительного действия; муколитики). Лечение пациентов

второй группы было дополнено кораксаном в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза) в течение первого месяца, в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки – в течение последующих 2 месяцев. Таким образом, были сформированы следующие группы: АКШ+ББ; АКШ+ХОБЛ; АКШ+ХОБЛ+кораксан. Динамическое наблюдение осуществлялось каждый месяц (4 визита).

Оценка научной и практической значимости полученных результатов проводилась с использованием методов корреляционного анализа, оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, определения достоверности средних значений для зависимых и независимых выборок, регрессионного и кластерного анализа, дисперсионного анализа и его непараметрического аналога (пакет программ «Statistica» – версия 8.0 для Windows) с использованием критериев Фишера, Ливена, Фридмана, Крускала-Уоллиса, Бонферрони, t-критерия. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы EXCEL (2007) и пакета «Statistica 8.0» для Windows.

Результаты и обсуждение

Индекс состояния пациентов на 1-м визите представлен в табл. 1. У пациентов групп АКШ+ХОБЛ, АКШ+ХОБЛ+кораксан данный параметр примерно в 2,5 раза превышал значения пациентов без сопутствующей бронхолегочной патологии ($p < 0,05$).

При исследовании функции внешнего дыхания на основе комбинированного показателя ИС выявлены следующие результаты (табл. 2). У пациентов с ХОБЛ высокие значения данного параметра лежали в интервале от >4,0 до <6,0, свидетельствуя об умеренном нарушении бронхиальной проходимости. У пациентов без ХОБЛ ИС соответствовал условной норме (1,5–2,0). При динамическом наблюдении ко времени 4-го визита больных после АКШ на фоне приема ББ ИС достоверно не изменялся, у пациентов из группы АКШ+ХОБЛ+кораксан имелась тенденция к снижению ИС, а у пациентов АКШ+ХОБЛ – к увеличению (без статистически значимых различий). При этом высокая кардиоселективность препарата обеспечила его хорошую переносимость у пациентов с ХОБЛ.

В табл. 3 представлены параметры субъективного отношения пациента к боли по данным опросника качества жизни SF-36 (чем ниже параметр, чем выше болевые ощущения). У наших пациентов данный параметр находится в рамках 10–15 баллов.

Показатели интенсивности болевых ощущений в группе пациентов АКШ+ХОБЛ+кораксан на 1-м визите, свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента. Однако к 4-му визиту у пациентов данной группы показатель ВР резко статистически значимо возрос, что нельзя сказать о других группах (табл. 4).

В ряде исследований специально изучали улучшение качества жизни на фоне приема препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Некоторые современные препараты, улучшающие прогноз, способны лишь незначительно улучшить качество жизни пациентов с ХСН, тогда как препараты, не улучшающие прогноз, на качество жизни также не влияют. Проведенный мета-анализ 9 исследо-

Таблица 1

Индекс состояния больных в исследованных группах

Группы больных	Индекс состояния (ед.)				
	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
АКШ+ББ	1,88	1,31	2,55	1,69	2,05
АКШ+ХОБЛ	4,55	2,90	5,87	4,23	4,88
АКШ+ХОБЛ+кораксан	4,60	3,80	6,00	4,20	5,00

Таблица 2

Индекс состояния пациентов исследованных групп на 1-м и 4-м визитах

Группы больных	Индекс состояния (ед.)	
	Медиана 1-й визит	Медиана 1-й визит
АКШ+ББ	4,54	1,84
АКШ+ХОБЛ	4,54	4,56
АКШ+ХОБЛ+кораксан	4,54	4,25

Таблица 3

Показатели интенсивности боли (ВР) у пациентов исследованных групп

Группы больных	Показатели (баллы)				
	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
АКШ+ББ	10,50	10,00	16,00	10,00	12,00
АКШ+ХОБЛ	11,00	10,00	16,00	10,00	12,00
АКШ+ХОБЛ+кораксан	14,50	8,00	20,00	10,00	18,00

Таблица 4

Показатели интенсивности боли (ВР) у пациентов исследованных групп на 1-м и 4-м визитах

Группы больных	Показатели (баллы)		P
	Медиана 1-й визит	Медиана 1-й визит	
АКШ+ББ	11,50	11,0	<0,668
АКШ+ХОБЛ	10,50	18,00	<0,00001
АКШ+ХОБЛ+кораксан	10,50	10,50	1,000

ваний с назначением ББ [7] не выявил сколько-нибудь значимого улучшения качества жизни у пациентов с ХСН при оценке с помощью опросников, специфических для этого заболевания. В исследовании Val-HeFT не было обнаружено заметного улучшения качества жизни при добавлении валсартана к оптимальной базовой терапии (ББ и ингибиторы АПФ). Полученные в исследовании SHIFT результаты для кораксана впервые продемонстрировали статистически значимое улучшение качества жизни у больных ХСН на фоне его приема, который к тому же улучшал прогноз.

Как отмечалось в статье K.E. Flynn et al. в 2009 г. [8], любое увеличение качества жизни на величину, превышающую 5 баллов, считается клинически значимым. Увеличение этого показателя на 5,4 балла при лечении кораксаном ассоциировано с улучшением качества повседневной жизни, которое пациенты действительно смогут заметить.

Что касается зависимости между снижением частоты сердечных сокращений и качеством жизни, результаты анализа были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) в Париже. Следует отметить, что ББ уменьшают ЧСС, но не улучшают качество жизни, что объясняется некоторыми проблемами с переносимостью лечения, в частности, развитием артериальной гипотензии и утомляемости.

В табл. 5 отражено значимое уменьшение частоты эпизодов ишемии у пациентов группы АКШ+ХОБЛ+кораксан между визитами к врачу. Заметных изменений при приеме ББ не отмечено.

В настоящем исследовании у всех больных выявлены признаки пониженной вегетативной регуляции сердечного ритма. На фоне терапии кораксаном у обследованных больных отмечалась значимое увеличение средней взвешенной вариации ритмограммы (СВВР) между визитами. Вероятно, 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. Расширение диапазона устойчивости сердечного ритма у данной категории пациентов происходит постепенно на фоне приема кораксана. Анализ наших данных показал, что параметр СВВР статистически значимо нарастет от 1-го к 4-му визиту у пациентов группы АКШ+ХОБЛ+кораксан (Me соответственно равны 515 и 640 мс, $p < 0,05$). В группе больных АКШ+ББ СВВР существенно не изменялся (Me 610 и 600 мс). Показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) имеет наиболее низкие значения у больных АКШ+ББ, незначительно изменяясь по визитам. Четкое увеличение прослеживается в группах АКШ+ХОБЛ+кораксан, однако изменение от 3-го к 4-му визиту происходит менее заметно.

При суточном мониторировании ЭКГ у пациентов разных групп максимальные значения ЧСС зарегистрированы у пациентов в группах АКШ+ХОБЛ, АКШ+ХОБЛ+кораксан на 1-м визите в отличие от пациентов группы АКШ+ББ в связи с пульс-урежающим действием ББ (табл. 6).

Таблица 5

Частота эпизодов болевой ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ у пациентов исследованных групп между визитами к врачу

Группы больных	Частота эпизодов (ед.)				P
	Медиана 1-й визит	Медиана 2-й визит	Медиана 3-й визит	Медиана 4-й визит	
АКШ+ББ	2	1	2	3	<0,339
АКШ+ХОБЛ	3	3	3	3	<0,731
АКШ+ХОБЛ+кораксан	3	1	1	0	<0,0000000001

Таблица 6

Частота сердечных сокращений в исследуемых группах пациентов

Группы больных	ЧСС (уд./мин)				
	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
АКШ+ББ	72,00	60,00	79,00	68,00	75,00
АКШ+ХОБЛ	88,00	82,00	93,00	86,00	90,00
АКШ+ХОБЛ+кораксан	75,00	70,00	93,00	73,00	84,00

Таблица 7

Частота сердечных сокращений в исследуемых группах пациентов между визитами к врачу

Группы больных	Частота эпизодов (ед.)			
	Медиана 1-й визит	Медиана 2-й визит	Медиана 3-й визит	Медиана 4-й визит
АКШ+ББ	75	74	74	72
АКШ+ХОБЛ	88	87	88	89
АКШ+ХОБЛ+кораксан	87	82	74	72*

Примечание. *– различия статистически значимы (P < 0,05).

В табл. 7 отражено снижение ЧСС у пациентов группы АКШ+ХОБЛ+кораксан со статистически значимыми различиями между начальным и завершающим визитами. Статистически значимая разница в динамике ЧСС отмечается уже на 2-м визите и прослеживается на 3-м. В тоже время следует отметить, что дальнейшее замедление ЧСС от 3-го к 4-му визиту происходит менее выражено. При снижении ЧСС часто формируется эффект плато, что значительно ограничивает риск возникновения тяжелой брадикардии. В группе АКШ+ББ динамика ЧСС прослеживается незначительно.

Частота сердечных сокращений в покое напрямую связана с вариантами сердечно-сосудистых исходов как в популяциях практически здоровых лиц, так и группах пациентов с отдельными сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Благоприятные эффекты β-адреноблокаторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и пациентов с ХСН приписываются, по крайней мере частично, уменьшению ЧСС на фоне приема этих препаратов [10].

Заключение

Кораксан является эффективным антиангинальным средством в комплексном лечении стенокардии напряжения II–III ФК при ее сочетании с ХОБЛ у больных после АКШ, главным образом при ускоренном синусовом ритме. На фоне терапии отмечается снижение суммарного количества эпизодов и времени ишемической депрессии с уменьшением болей за грудиной. Усиление антиангинального эффекта базисного лечения сопряжено с улучшение качества жизни пациентов. Прием кораксана у пациентов со стабильной стенокардией на фоне ХОБЛ оказывает выраженный антиангинальный эффект при отсутствии отрицательного воздействия на гемодинамические и электрофизиологические параметры. При этом препарат не оказывает негативного влияния на состояние респираторной системы, а, напротив, на фоне его применения отмечается тенденция к уменьшению индекса состояния.

При лечении кораксаном пациентов после аортокоронарного шунтирования в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких отмечается уменьшение частоты сердечный сокращений и создается эффект «плато» ЧСС. Добавление в комплексную терапию I_f-ингибитора у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких способствует статистически значимому увеличению показателей вариабельности сердечного ритма.

Литература /References

1. *DiFrancesco D.* Heart rate lowering by specific and selective /f current inhibition with ivabradine / D. DiFrancesco, A.J. Camm // Drugs. – 2004. – V. 64. – P. 1757–1765.

2. Antianginal and antiischemic effects of If current inhibitor ivabradin compared to amlodipine as monoterapy in patients with chronic stable angina / W. Rusyllo, I. Ford, M. Tendera [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – V. 25. – P. 2529–2536.

3. *Lopez–Bescos L.* Long–term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradin in patients with chronic stable angina // Eur. Heart J. – 2004. – V. 25. – Abstract. 876.

4. On behalf of the INITIATIV Study Investigator Group. Efficacy of ivabradin, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in with chronic stable angina / J.C. Tardif, I. Ford, M. Tendera [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26. – P. 2529–2536.

5. *Нефедов В.Б.* Рабочая инструкция по проведению и интерпретации результатов исследования функции легких на аппаратах серии «Этон». – М., 2001. – 53 с.

Nefedov V.B. Rabochaja instrukcija po provedeniju i interpretacii rezul'tatov issledovanija funkcii legkih na apparatah serii «Jeton». – M., 2001. – 53 s.

6. *Соболев А.В.* Проблемы количественной оценки вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 21–25.

Sobolev A.V. Problemy kolichestvennoj ocenki variabel'nosti ritma serdca pri holterovskom monitorirovanii // Vestnik aritmologii. – 2002. – № 26. – S. 21–25.

7. *Dobre D., van Jaarsveld C.H.M., de Jongste M.J.L. et al.* The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2007. – V. 16. – P. 152–159.

8. *Flynn K.E., Lin L., Ellis S.J. et al.* Outcomes, health policy and managed care: Relationships between patient reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure // Am Heart J. – 2009. – V. 158. – S64–S71.

9. *Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C.* Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // Eur Heart J. – 2005. – V. 26. – P. 967–974.

10. *Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. et al.* Heart rate and cardiac rhythm relationships with biso-prolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial // Circulation. – 2001. – V. 103. – P. 1428–1433.

Кочеткова Ирина Владимировна (контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ГБО ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 394031, г. Воронеж, ул. Чапаева, д. 112, кв. 82. Тел. 8-904-211-08-44; e-mail: iri4217@yandex.ru.