

РЕЗУЛЬТАТЫ 16-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ИВАБРАДИН (КОРАКСАН) И ВЕРАПАМИЛ SR (ИЗОПТИН СР)

А. И. Малахов, Ю. В. Лиходеева, О. В. Магницкая

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ*

Представлены результаты сравнительного рандомизированного исследования эффективности ивабрадина и верапамила SR у больных ишемической болезнью сердца на фоне бронхиальной астмы вне обострения в течение 16 недель терапии. Изучали антиангинальную, антиишемическую активность, переносимость физической нагрузки, динамику течения бронхообструктивных заболеваний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, ивабрадин, верапамил SR.

RESULTS OF 16-WEEK THERAPY OF PATIENTS WITH CHD WITH CONCOMITANT NON-ACUTE BRONCHIAL ASTHMA WITH IVABRADINE (CORAXAN) AND VERAPAMIL SR (ISOPTIN SR)

A. I. Malahov, Y. V. Lihodeeva, O. V. Magnitskaya

This article shows the results of comparative randomized investigation of ivabradine and verapamil SR in patients with coronary artery disease on a background of asthma without exacerbation within 16 weeks of therapy. An antianginal, anti-ischemic activity, exercise tolerance, dynamics of bronchoobstructive diseases were studied.

Key words: coronary heart disease (CHD), asthma, ivabradine, verapamil.

В последние годы активно изучается представитель новой группы антиангинальных средств — ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин (кораксан, Лаборатории Сервье). Интерес к препарату во многом объясняется его уникальной фармакологической активностью — изолированным подавлением активности синусового узла. Высокая селективность нового препарата позволяет использовать его в тех случаях, когда другие средства, урежающие частоту сердечных сокращений (ЧСС) (бета-адреноблокаторы), являются абсолютно противопоказанными в силу своих побочных эффектов. Один из таких примеров — пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА), у которых будет оправданным определить позицию ивабрадина, поскольку других средств урежения ЧСС, кроме недигидропиридиновых антагонистов кальция, в этой ситуации нет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить антиангинальную / антиишемическую активность, переносимость физических нагрузок и состояние бронхиальной проходимости при назначении препаратов ивабрадин (кораксан) и верапамил SR (изоптин СР) больным ИБС на фоне БА вне обострения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Простое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах было выполнено на базе

кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ (Областная клиническая больница на ст. Волгоград-1) под руководством академика РАМН В. И. Петрова. В результате скрининга в исследование было включено 40 больных, подписавших информированное согласие, с верифицированным диагнозом ИБС (постинфарктный кардиосклероз), проявляющейся безболевой ишемией миокарда II типа (ББИМ II) на фоне стенокардии напряжения I—II функционального класса (ФК) [1] с сердечной недостаточностью ФК I—II (NYHA) [2]. Все пациенты страдали контролируемой / частично контролируемой БА среднетяжелого / тяжелого течения [3]. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III—IV NYHA), ЧСС < 60 уд./мин, неконтролируемой астмой, тяжелой дыхательной недостаточностью.

Все больные получали базисную терапию ИБС [аспирин, статины, ингибитор аденозинпревращающего фермента, нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии] и БА (ингаляционные кортикостероиды, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, сальбутамол для купирования приступов удушья), которую назначали в соответствии со стандартами терапии этих заболеваний [1, 3].

В результате рандомизации (стратификационной) больные были распределены на 2 группы лечения: группа 1 ($n = 20$) получала ивабрадин (кораксан), группа 2 ($n = 20$) — верапамил SR (изоптин СР). Общий период

наблюдения — 16 недель, количество плановых визитов — 6 (исходно, через 1, 4, 8, 12, 16 недель). Начальные дозы препаратов исследования (ивабрадин 10 мг/сут, верапамил SR 240 мг/сут) через 1 и 4 недели лечения при необходимости (ЧСС > 60 уд./мин) увеличивали до максимальных (ивабрадин 15 мг/сут, верапамил SR 480 мг/сут), после чего доза не изменялась до окончания исследования. В результате, через 4 недели средние дозы ивабрадина и верапамила SR соответственно составляли 14,25 и 444 мг/сут. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Исходная характеристика групп ивабрадина и верапамила SR

Показатель	Ивабрадин	Верапамил SR
Возраст ($M \pm \sigma$), лет	62,7 ± 9,5	63,1 ± 9,7
Пол, мужчины/женщины	9/11	14/6
ИМТ ($M \pm \sigma$), кг/м ²	31,8 ± 6,3	28,2 ± 6,4
Стаж ИБС ($M \pm \sigma$), лет	12,3 ± 8,3	8,5 ± 6,1
Стенокардия напряжения, ФК I/II	7/13	5/15
ХСН (NYHA), ФК I/II	5/15	5/15
Стаж БА ($M \pm \sigma$), лет	9,5 ± 7,0	9,5 ± 8,8
Степень тяжести, средняя /тяжёлая	12/8	12/8
Контролируемая / частично контролируемая	9/11	9/11
Дыхательная недостаточность, 0/I	14/6	14/6

Исследуемые показатели (исходно и каждые 4 недели терапии): антиангинальная активность, клиническое течение астмы (дневники пациентов), антиишемическая активность [24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), мониторинговая система Cardiotens EC-2H ECG, «Meditech LTD», Венгрия], показатели функции внешнего дыхания (ФВД) (спирограф «FlowScreen», Erich Jaeger GmbH, Германия), толерантность к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы по методике АТС [4]).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программ SPSS 11.0 и BIostat. Данные представлены в виде Me (LQ; UQ) — медиана, 25 и 75 процентиля. Для межгруппового сравнения количественных показателей использовали критерии Манна-Уитни, анализ повторных измерений внутри группы проводили с помощью критериев Фридмана и Даннета. Межгрупповые различия качественных данных оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антиангинальная активность. Исходное количество приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия (НКД) между группами не различались. В дальнейшей динамике этих показателей (табл. 2) в обеих группах наблюдается статистически значимое уменьшение ангинозных приступов и потребности в НКД по сравнению с исходом.

Таблица 2

Динамика частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия в группах 1 (ивабрадин) и 2 (верапамил SR)

Визит	ИВАБРАДИН	ВЕРАПАМИЛ SR	Визит	ИВАБРАДИН	ВЕРАПАМИЛ SR
	Приступов стенокардии в неделю			Потребность в НКД, доз в неделю	
исход	3 (2; 4)	2 (1; 3,75)	исход	2 (0,125; 3)	1 (1; 3)
4 нед.	0,625 (0; 1,75)**	0,5 (0; 1)**	4 нед.	0,25 (0; 0,875)*	0 (0; 0,875)**
8 нед.	0,5 (0; 1,69)**	0,5 (0,125; 1)**	8 нед.	0 (0; 0,5)**	0 (0; 0,875)**
12 нед.	0,25 (0; 0,94)**	0,5 (0,125; 1)**	12 нед.	0 (0; 0,25)**	0 (0; 1)**
16 нед.	0,125 (0; 0,69)**	0,5 (0,125; 1)**	16 нед.	0 (0; 0)**	0 (0; 0,19)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходом.

В группах ивабрадина и верапамила SR в момент окончания исследования изменения были максимальными как для частоты приступов стенокардии (на 84,6 и 75,8 %), так и для НКД (на 98,1 и 92,6 %) соответственно. Межгрупповое сравнение достоверных различий не выявило.

Антиишемическая активность. В результате 24-часового мониторирования ЭКГ у всех пациентов в группах ивабрадина и верапамила SR исходно зарегистрировали ББИМ продолжительностью 12 (8,5; 52,5) и 10,5 (5,25; 20,25) мин соответственно. Через 4 и 8 недель лечения частота ББИМ составляла 1/20 в каждой исследуемой группе, а ее продолжительность

уменьшилась на 50 и 93 % в группе ивабрадина, на 33 и 16 % в группе верапамила SR. Через 12 и 16 недель ББИМ была полностью устранена у всех больных в обеих группах лечения.

В отличие от верапамила SR, на фоне терапии ивабрадином отмечалось достоверное снижение среднесуточной, среднедневной и средненочной ЧСС, а также максимальной ЧСС по сравнению с исходом (табл. 3).

Количество желудочковых экстрасистол в группе ивабрадина по сравнению с исходом 5 (0; 127,75) достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) через 12 и 16 недель терапии (соответственно 0 (0; 1,75) и 0 (0; 1) экстрасистол/сут).

При межгрупповом сравнении установлены статистически значимые ($p < 0,01$) различия среднесуточной и среднедневной ЧСС через 8, 12 и 16 недель, средненочной ЧСС через 12 и 16 недель и максимальной ЧСС через 16 недель терапии.

Тест 6-минутной ходьбы (6МТ). Исходное соотношение ФК I/II (NYHA) в обеих группах было одинаковым (5/15), соответствующие им пройденные дистанции 6МТ достоверно не различались. Рассчитанные должные расстояния 6МТ между группами ивабрадина 468,5 (360,3; 525,3) и верапамила SR 492,5 (441,75; 563,75) также достоверно не различались ($p = 0,15$). Через 4, 8, 12 и 16 недель терапии прой-

денные дистанции увеличилась по сравнению с исходом в обеих группах (табл. 4). Изменилось и соотношение ФК I/II: в группе ивабрадина через 16 недель преобладал ФК I (12/8), в группе верапамила SR — ФК II (8/12) ($p = 0,34$). Между группами статистически значимых различий по этим показателям выявлено не было.

Процент пройденной дистанции от должного расстояния через 4, 8, 12 и 16 недель терапии достоверно увеличился по сравнению с исходом в обеих группах (табл. 4), а через 16 недель терапии это различие стало статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей 24-часового мониторинга ЭКГ в группах ивабрадина и верапамила SR

Визит	ИВАБРАДИН	ВЕРАПАМИЛ SR	Визит	ИВАБРАДИН	ВЕРАПАМИЛ SR
	ЧСС среднесуточная, уд./мин			ЧСС средненочная, уд./мин	
исход	82 (77,25; 90)	79,5 (75; 84)	исход	78 (69; 80,5)	73 (67,5; 81)
4 нед.	76,5 (70,25; 87,25)	80 (74; 83,75)	4 нед.	69,5 (64; 75,5)	72,5 (66,75; 77)
8 нед.	75,5 (70,25; 78)*	80 (73,5; 83)	8 нед.	63,5 (59,25; 73)**	69 (64,5; 73,75)
12 нед.	71 (68; 78,5)*	78,5 (73,5; 83,5)	12 нед.	64,5 (59,75; 69,75)**	70,5 (65,75; 77,5)
16 нед.	70 (66,25; 74)**	77,5 (73,5; 82,25)	16 нед.	62,5 (59,25; 68,75)**	69 (66; 72)
	ЧСС среднедневная, уд./мин			ЧСС максимальная, уд./мин	
исход	84 (76,5; 88,75)	81 (79; 90,25)	исход	124,5 (118,5; 130,75)	121 (109,25; 128)
4 нед.	76,5 (71,25; 88,75)	83 (74; 87,75)	4 нед.	112,5 (103; 127)*	116,5 (106,25; 133)
8 нед.	77 (72,75; 83)*	85 (77,75; 91)	8 нед.	110,5 (100,5; 124,75)**	119,5 (115; 129,25)
12 нед.	75,5 (71; 82)*	81 (78,5; 85)	12 нед.	111 (102,5; 119,5)**	118,5 (110,75; 124,3)
16 нед.	74,5 (70; 78)**	82,5 (77,25; 88,25)	16 нед.	110 (96,25; 121,25)**	118 (110,75; 128,8)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходом.

Таблица 4

Динамика показателей 6МТ в группах ивабрадина и верапамила SR

Визит	ИВАБРАДИН	ВЕРАПАМИЛ SR	Визит	ИВАБРАДИН	ВЕРАПАМИЛ SR
	Дистанция 6МТ, м			Процент от должной дистанции	
исход	391 (312,5; 431)	371 (312,25; 431,5)	исход	84,5 (68,5; 104,3)	74 (65,8; 85,8)
4 нед.	420,5 (342,5; 441)*	385,5 (353,5; 467)**	4 нед.	91,5 (74,3; 107,3)*	81,5 (69; 87,8)**
8 нед.	430,5 (364,5; 455)**	394,5 (357,3; 497)**	8 нед.	94,5 (76,5; 107,8)**	81 (69,8; 93,3)**
12 нед.	431,5 (363,75; 461,5)**	394 (358,8; 476,3)**	12 нед.	95 (80,5; 108)**	81 (70; 92,5)**
16 нед.	435 (381; 481)**	411 (360,5; 471,5)**	16 нед.	97,5 (82,3; 107,3)**	83 (73; 94,5)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходом.

Другие достоверные ($p < 0,05$) межгрупповые отличия через шестнадцать недель терапии при проведении 6МТ: частота сердечных сокращений и оценка тяжести одышки по шкале Borg после окончания теста в группе ивабрадина была меньше [84 (82; 87,5) уд./мин и 3 (2; 3) балла соответственно], чем в группе верапамила SR [90 (86; 95,5) уд./мин и 3 (3; 4) балла соответственно].

Влияние на бронхиальную проходимость. На фоне терапии обоими препаратами пациенты отмечали уменьшение частоты приступов удушья и потребности в бронхолитиках короткого действия (БКД) по сравнению с исходом (табл. 5). Через 16 недель лечения в группе ивабрадина частота приступов уменьшилась на 41,7%, в группе верапамила SR — на 51,2%. Между группами достоверных отличий не было.

Динамика частоты приступов удушья и потребности в сальбутамоле в группах ивабрадина и верапамила SR

Визит	ИВАБРАДИН		ВЕРАПАМИЛ SR	
	Приступов удушья в неделю			
исход	1,75 (1; 2,5)	2,5 (1; 3)	исход	2,25 (1; 4)
4 нед.	1 (0,5; 2)*	1 (0; 1,4)**	4 нед.	1,13 (0,3; 4)
8 нед.	0,63 (0; 1,9)**	1 (0; 2)**	8 нед.	0,9 (0; 3,75)**
12 нед.	0,5 (0; 1,9)**	1 (0; 2)*	12 нед.	0,6 (0; 2,7)**
16 нед.	0,9 (0; 1,9)**	0,75 (0; 2)**	16 нед.	0,9 (0; 2,9)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходом.

Показатели ФВД по сравнению с исходом в обеих группах статистически значимо не изменялись

(табл. 6). Достоверной динамики бронходилатационного теста не наблюдалось.

Таблица 6

Динамика показателей ФВД в группах ивабрадина и верапамила SR

Визит	ИВАБРАДИН		ВЕРАПАМИЛ SR	
	Объем форсированного выдоха за 1 с, %			
исход	81,4 (75,5; 85,5)	76,6 (68,3; 86,5)	исход	83,2 (79,8; 88,2)
4 нед.	80,3 (75,6; 86,5)	76,9 (69; 84,1)	4 нед.	83,6 (78,1; 87,4)
8 нед.	80,1 (75,9; 87)	79,9 (72,9; 83,3)	8 нед.	82,9 (78,9; 87,4)
12 нед.	81,9 (78,6; 83,9)	77,5 (72,1; 84,2)	12 нед.	82,6 (80,5; 91,3)
16 нед.	82,8 (78,4; 86,2)	77,1 (72,4; 87,2)	16 нед.	84,5 (78,2; 93,1)

Нежелательные лекарственные реакции. За весь период наблюдения в группе ивабрадина у 2 пациентов выявлены фотопсии — через 8, 12 и 16 недель терапии, которые не потребовали отмены препарата или коррекции дозы. В группе верапамила SR у 1 пациента на этапе подбора дозы препарата (через 1 неделю лечения) была выявлена гипотония (САД 100 мм рт. ст.), что не позволило в дальнейшем увеличивать дозу для достижения целевого ЧСС. Через 8, 12 и 16 недель у 1 пациента была зарегистрирована атриовентрикулярная блокада I степени (на максимальной дозе верапамила SR) без ее дальнейшего прогрессирования. В целом переносимость обоих препаратов была хорошей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИБС с безболевым ишемией миокарда II типа на фоне стенокардии напряжения I—II ФК и сопутствующей бронхиальной астмой вне обострения длительное (в течение 16 недель) назначение ивабрадина в средней дозе 14,25 мг/сут сопоставимо с назначением верапамила SR в средней дозе 444 мг/сут по антиангинальной и антиишемической активности. Оба препарата не ухудшают течение бронхиальной астмы и показатели ФВД. По данным 24-часового мониторинга ЭКГ ивабрадин демонстрирует преимущества перед верапамилем SR в контроле ЧСС в дневные и ночные часы, а также в целом в течение суток. Несмотря на то, что оба препарата увеличивают дистанцию

6МТ и переносимость физической нагрузки, ивабрадин через 16 недель лечения достоверно лучше контролирует ЧСС после окончания теста и в большей степени увеличивает процент пройденного расстояния от должного по сравнению с верапамилем SR. Оба препарата хорошо переносятся пациентами. Ивабрадин — реальная альтернатива верапамилу SR для лечения ИБС у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, второй пересмотр, 2008.
2. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Российские рекомендации, второй пересмотр, 2007.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
4. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test // Am J Respir Crit Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 111—117.

Контактная информация

Магницкая Ольга Валерьевна — к. м. н., ассистент, докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: magol73@yandex.ru.