

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИВАБРАДИН, ВЕРАПАМИЛ SR И БИСОПРОЛОЛ
НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ****О. В. Магницкая, Ю. В. Лиходеева, А. И. Малахов***Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ*

Представлены результаты 16-недельного сравнительного рандомизированного исследования эффективности ивабрадина, верапамила SR и бисопролола у больных ишемической болезнью сердца на фоне хронической обструктивной болезни легких вне обострения — оценка толерантности к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, тест 6-минутной ходьбы, ивабрадин, верапамил SR, бисопролол.

**IVABRADINE, VERAPAMIL SR OR BISOPROLOL TREATMENT OF CORONARY
HEART DISEASE PATIENTS WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE: ASSESSMENT OF PHYSICAL EXERTION TOLERANCE****O. V. Magnitskaya, Y. V. Lihodeeva, A. I. Malahov**

This article shows the results of a 16-week randomized comparative research of ivabradine, verapamil SR and bisoprolol in patients with coronary artery disease on the background without exacerbation of COPD - assessment of exercise tolerance test using a 6-minute walk away.

Key words: coronary heart disease (CHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Six-Minute Walk Test (6MWT), ivabradine, verapamil, bisoprolol.

Современная терапия хронических заболеваний обычно преследует две основные цели: улучшение прогноза и улучшение качества жизни пациентов. Это касается и таких социально значимых нозологий, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Переносимость физической нагрузки (ФН) заметно влияет на качество жизни больных и является существенной проблемой как для каждого заболевания в отдельности, так и при их сочетании, поскольку и кардиальная, и легочная патология вносят существенный вклад в снижение толерантности к физической нагрузке. Кроме того, лекарственная терапия этих заболеваний может снижать переносимость ФН за счет фармакодинамических эффектов препаратов. Например, антиангинальная активность многих лекарственных средств (β -адреноблокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальция) связана с уменьшением сократимости миокарда и потенциально негативна для переносимости ФН. В связи с этим при назначении антиангинальной терапии больному ИБС и ХОБЛ врач должен быть уверен, что лечение не только уменьшает частоту приступов стенокардии, но и не ухудшает переносимость ФН.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить переносимость физической нагрузки у больных ИБС на фоне ХОБЛ вне обострения при на-

значении препаратов ивабрадин (кораксан), верапамил SR (изоптин СР) и бисопролол (конкор).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение переносимости физической нагрузки у больных ИБС и ХОБЛ было выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ под руководством академика РАМН В. И. Петрова в рамках простого открытого рандомизированного исследования в параллельных группах. После подписания информированного согласия в исследование включили 63 пациента с верифицированным диагнозом ИБС (постинфарктный кардиосклероз), стенокардией напряжения I—II функционального класса (ФК) и безболевого ишемией миокарда II типа (ББИМ II) [1]. Заболевание сопровождалось сердечной недостаточностью ФК I—II (NYHA) [2]. Все пациенты страдали ХОБЛ среднетяжелого / тяжелого течения вне обострения [3]. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III—IV NYHA), частотой сердечных сокращений (ЧСС) < 60 уд./мин, обострением ХОБЛ, тяжелой дыхательной недостаточностью, тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Все больные получали базисную терапию ИБС (аспирин, статины, ингибитор аденозинпревращающего фермента или антагонист AT1-рецепторов, нитраты короткого действия для купирования приступов стенокар-

дии) и ХОБЛ [ингаляционные М-холинолитики в монотерапии (среднетяжелое течение) или в сочетании с ингаляционными кортикостероидами и/или ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия в случае тяжелого течения], ипратропиум бромид для купирования приступов удушья. Базисная терапия соответствовала современным стандартам терапии этих заболеваний [1, 3].

В результате стратификационной рандомизации больные были распределены на 3 группы лечения: группа 1 ($n = 21$) получала ивабрадин (кораксан), группа 2 ($n = 21$) — верапамил SR (изоптин СР), группа 3 ($n = 21$) — бисопролол (конкор). В случае необходимости (ЧСС > 60 уд./мин) через 1 и 4 недели лечения начальные дозы препаратов исследования (ивабрадин 10 мг/сут, верапамил SR 240 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут) увеличивали до максимальных (15; 480 и 10 мг/сут соответственно), после чего дозу не корректировали до окончания исследования. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Исходная характеристика групп

Показатель	Ивабрадин	Верапамил SR	Бисопролол
Пол, (м/ж)	11/10	14/7	12/9
Возраст ($M \pm \sigma$), лет	62,1 \pm 9,3	64,2 \pm 9,5	59,7 \pm 8,5
ИМТ ($M \pm \sigma$), кг/м ²	31,5 \pm 6,4	28,0 \pm 5,8	28,4 \pm 5,6
Стаж ИБС ($M \pm \sigma$), лет	10,7 \pm 7,5	8,1 \pm 6,4	9,5 \pm 6,2
Стаж ХОБЛ ($M \pm \sigma$), лет	9,5 \pm 7,1	10,8 \pm 8,2	7,0 \pm 5,1
Стенокардия напряжения (ФК I/II)	6/15	8/13	8/13
NYHA XCH (ФК I/II)	6/15	4/17	6/15
Среднетяжелое / тяжелое течение	16/5	14/7	17/4
ДН, 0/I	16/5	15/6	19/2
Средняя доза (через 4 недели), мг/сут	14	440	8

Общая продолжительность исследования 16 недель, изучение переносимости ФК проводили исходно и каждые 4 недели по методике ATS [4]. Определяли пройденную дистанцию 6МТ и соответствующий ей ФК XCH (NYHA), процент пройденной дистанции от должной, наличие / отсутствие пауз во время ходьбы. Исходно и после окончания теста регистрировали ЧСС, SaO₂ и субъективную оценку пациентами одышки и утомляемости по шкале Borg.

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 процентиль. Для межгруппового сравнения количественных показателей использовали критерии Краскелла-Уоллиса и Ньюмена-Кейлса, анализ повторных измерений внутри группы проводили с помощью критериев Фридмана и Даннета. Межгрупповые различия качественных данных оценивали критерием χ_2 . Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дистанции 6МТ, исходно пройденные больными, были сопоставимы. На фоне проводимой терапии расстояния достоверно увеличились по сравнению с исходом во всех группах лечения (табл. 2). Между группами статистически значимых различий выявлено не было.

Соответствующие пройденным дистанциям соотношения ФК I/II XCH (NYHA) в группах ивабрадина (6/15), верапамила SR (4/17) и бисопролола (6/15) исходно не различались. В динамике доля пациентов с ФК I увеличилась во всех группах лечения. Через 16 недель эти изменения стали статистически значимыми ($p < 0,05$) и соотношения ФК I/II составили (13/8) группе ивабрадина, (8/13) в группе бисопролола и (5/16) в группе верапамила SR. При этом в группе ивабрадина ФК II уменьшился до ФК I у 7/21 пациентов, а в группах бисопролола и верапамила SR — у 2/21 и 1/21 больных соответственно ($p = 0,025$).

Рассчитанные по оригинальной методике должные дистанции 6МТ (в соответствии с возрастом, полом, ростом и весом пациентов) достоверно не различались и составляли в группах ивабрадина, верапамила SR и бисопролола 481 (374; 527), 494 (425; 555) и 500 (457; 549) м соответственно. Отношение пройденной дистанции к должной исходно было сопоставимым между группами. На фоне терапии отмечался прирост пройденной дистанции относительно должной во всех группах лечения через 4, 8, 12 и 16 недель терапии (рис.).

Через 16 недель терапии в группе ивабрадина этот показатель увеличился на 49 м по сравнению с исходом и стал статистически значимо ($p = 0,023$) отличаться от групп верапамила SR (прирост 32 м) и бисопролола (прирост 25 м).

Таблица 2

Дистанция 6МТ на фоне терапии ивабрадином, верапамилем SR и бисопрололом

Группа	Исход	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
Ивабрадин	403 (317; 434)	425 (343; 447)**	443 (362; 459)**	441 (367; 464)**	438 (374; 480)**
Верапамил SR	346 (310; 410)	380 (341; 425)*	388 (345; 433)**	388 (349; 432)**	396 (348; 435)**
Бисопролол	385 (320; 432)	410 (339; 460)**	410 (340; 471)**	413 (340; 463)**	415 (339; 461)**

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

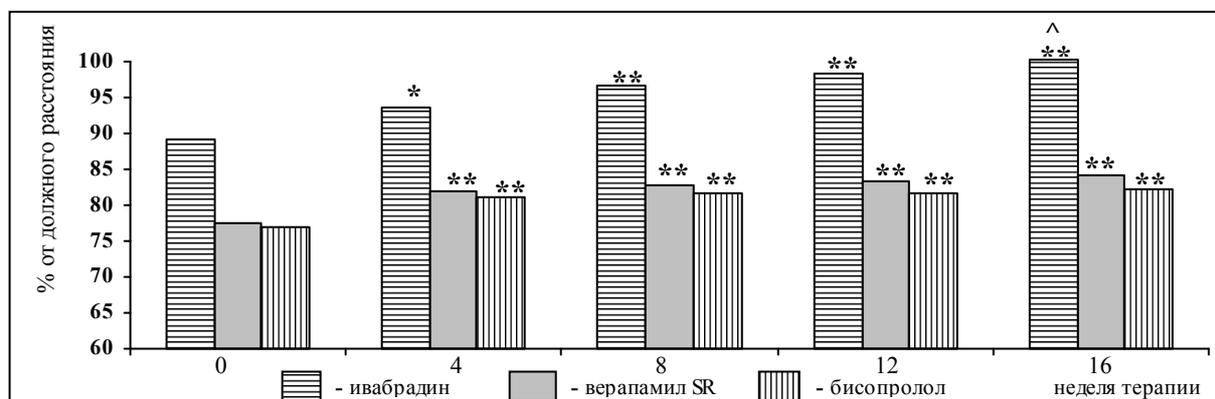


Рис. Процент пройденной дистанции 6МТ от должной на фоне терапии ивабрадином, верапамилем SR и бисопрололом
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (ср. с исходом); ^ $p < 0,05$ (между группами)

Во время проведения 6МТ некоторые пациенты останавливались при ходьбе в связи с развитием утомляемости. Исходно доля таких пациентов составляла 13/21 в группе ивабрадина, 11/21 в группе верапамил SR и 8/21 в группе бисопролола ($p = 0,29$). В результате 16 недель лечения число больных, которые завершили ходьбу до 6 минут, уменьшилось до 3/21 (ивабрадин), 7/21 (верапамил SR) и 3/21 (бисопролол). Между группами достоверных различий не установлено.

Во всех группах лечения было выявлено урежение частоты сердечных сокращений как перед началом теста, так и после его окончания по сравнению с исходом (табл. 3). В группах ивабрадина и бисопролола частота сердечных сокращений после окончания 6МТ достоверно отличалась от аналогичного показателя в группе верапамил SR через 8, 12 и 16 недель терапии. Другие межгрупповые различия не выявлены.

Таблица 3

Динамика ЧСС до и после 6МТ на фоне терапии ивабрадином, верапамилем SR и бисопрололом

ЧСС до нагрузки, уд./мин					
Группа	исход	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
Ивабрадин	78 (74; 86)	70 (64; 73)*	68 (62; 70)**	64 (60; 70)**	62 (60; 70)**
Верапамил SR	78 (72; 85)	72 (67; 75)*	70 (66; 71)**	68 (65; 70)**	64 (62; 70)**
Бисопролол	76 (70; 81)	68 (62; 71)*	66 (61; 69)**	64 (62; 67)**	64 (60; 65)**
ЧСС после нагрузки, уд./мин					
Группа	исход	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
Ивабрадин	102 (97; 111)	89 (85; 95)*	84 (80; 89)**	84 (81; 86)**	84 (82; 87)**
Верапамил SR	102 (98; 112)	90 (87; 97)**	90 (86; 94)**	88 (85; 90)**	88 (86; 93)**
Бисопролол	98 (94; 102)	88 (85; 92)**	84 (82; 91)**	86 (82; 89)**	84 (82; 89)**

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

Уровень насыщения крови кислородом (SaO_2) перед тестом и после его окончания во всех группах лечения достоверно не менялся.

Оценка утомляемости по шкале Borg после теста исходно различалась ($p = 0,001$) между группами и составляла 6 (5; 7,5) баллов в группе ивабрадина и 5 (3,5; 6) баллов в группах верапамил SR и бисопролола. На фоне терапии субъективная оценка пациентами утомляемости при физической нагрузке достоверно изменилась (по сравнению с исходом) и через 16 недель составила 3 (2; 3), 3 (2,5; 4) и 3 (2,5; 4) балла в группах ивабрадина, верапамил SR и бисопролола соответственно. При этом между группами статистически значимых различий не было. Оценка одышки по шкале Borg после окончания теста между груп-

пами достоверно не различалась во время всех контрольных визитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

16-недельная терапия ивабрадином (14 мг/сут), верапамилем SR (440 мг/сут) или бисопрололом (8 мг/сут) повышала переносимость ФК у больных ИБС со стенокардией напряжения I—II ФК и ББИМ II типа на фоне ХОБЛ среднетяжелого /тяжелого течения вне обострения. В группе ивабрадина функциональный класс ХСН (NYHA) уменьшился у большего числа пациентов, а процент пройденной дистанции 6МТ (по отношению к должной) увеличился в большей степени, чем в группах верапамил SR и бисопролола. Ивабрадин и бисопролол более выражено снижали ЧСС после окончания 6МТ по

сравнению с верапамилом SR. Пациенты группы ивабрадина демонстрировали более выраженное уменьшение субъективной оценки утомляемости по шкале Borg.

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 ВолГМУ, e-mail: magol73@yandex.ru.

УДК 616.127:616.12-005.4:616.379-008.64

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Ю. М. Лопатин, Е. П. Дронова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоградский областной клинический кардиологический центр*

Показано преимущество коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с гемодинамически значимыми поражениями коронарных артерий с точки зрения клинической эффективности и экономических затрат на год жизни с учетом качества жизни. При выборе тактики лечения пациентов с ИБС и сахарным диабетом необходимо учитывать результаты клинико-экономического анализа. По результатам нашего исследования, у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в периоперационном периоде и за 3 года наблюдения отмечены наилучшие клинические результаты и меньшая стоимость оперативного вмешательства и затраты как в раннем послеоперационном периоде, так и стоимость медикаментозной терапии и повторных вмешательств за трехлетний период наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, коронарное шунтирование, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием, факторы риска, прямые медицинские затраты.

MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH TYPE II DIABETES MELLITUS. CLINICOECONOMICAL ISSUES OF EFFECTIVENESS

M. J. Lopatin, E. P. Dronova

An advantage of heart bypass in patients with ischemic heart disease with hemodynamically significant lesion of coronary arteries from the point of view of clinical effectiveness and expenses per year of life considering the life quality is shown. When planning a treatment of ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus one should consider the findings of clinicoeconomical analysis. According to our study, patients who had heart bypass showed the best clinical outcomes and a lesser cost of surgery and both expenses in the early postoperative period and the cost of medicamentous therapy and repeat surgery over 3 years of observation.

Key words: ischemic heart disease, diabetes mellitus, heart bypass, transluminal balloon angioplasty and stenting, risk factors, direct medical expenses.

В настоящее время установлено, что сахарный диабет (СД) сам является фактором риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ), сопоставимым по значению с наличием установленной ишемической болезни сердца (ИБС). По сравнению с больными с нормальным уровнем сахара, у диабетиков, перенесших коронарное шунтирование (КШ), повышается инвали-

дизация, а также риск раневой инфекции [1, 2]. СД относят к факторам риска периоперационного медиастинита и инсульта, однако ни в первом, ни во втором случаях СД также не является основной предрасполагающей причиной [1, 5]. У больных с сохраняющимися, несмотря на интенсивную медикаментозную терапию, симптомами целесообразна реваскуляриза-