

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ИВАБРАДИНОМ, ВЕРАПАМИЛОМ SR И БИСОПРОЛОЛОМ

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

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Представлены результаты 16-недельного сравнительного рандомизированного исследования эффективности ивабрадина, верапамила SR и бисопролола у больных ишемической болезнью легких на фоне хронической обструктивной болезни легких вне обострения. Изучали показатели гемодинамики, антиангинальную, антиишемическую активность и динамику течения бронхообструктивного заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь легких, хроническая обструктивная болезнь легких, ивабрадин, верапамил SR, бисопролол.

IVABRADINE, VERAPAMILE SR OR BISOPROLOL EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

16-week simple parallel group randomized investigation was performed. Ivabradine, verapamile SR or bisoprolol were administered for treatment of postMI silent ischemic patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Hemodynamic, antianginal and anti-ischemic activity, and dynamics of the bronchoobstruction disease are studied.

Key words: coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ivabradine, verapamile, bisoprolol.

Улучшение качества лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) сохраняет свою актуальность в связи с высокой распространенностью и тяжелым социальным и экономическим бременем этих нозологий. Сочетание обоих заболеваний взаимно отягощает течение, результаты терапии и прогноз у таких пациентов. В связи с этим появление новых препаратов для лечения ИБС, которые потенциально не противопоказаны в данной ситуации, всегда вызывает исследовательский интерес. Поводом для проведения нашего исследования стал антиангинальный препарат ивабрадин (кораксан) — ингибитор If-каналов синусового узла, созданный Лабораториями Сервье.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить гемодинамические показатели, антиангинальную/антиишемическую активность и течение бронхообструктивного заболевания у больных ИБС на фоне ХОБЛ вне обострения при назначении препаратов ивабрадин (кораксан), верапамил SR (изоптин CP) и бисопролол (конкор).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ (НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1) под руководством академика РАМН В. И. Петрова было выполнено простое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. В результате скрининга было включено 63 пациента, подписавших информированное согласие, с верифицированным диагнозом ИБС (постинфарктный кардиосклероз), проявляющейся безболевым ишемией миокарда II типа (ББИМ II) на фоне стенокардии напряжения I—II функционального класса (ФК) [1] с сердечной недостаточностью I—II ФК (NYHA) [2]. Все пациенты страдали ХОБЛ среднетяжелого/тяжелого течения вне обострения [3]. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, тяжелой сердечной недостаточностью (III—IV ФК 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, статин, ингибитор аденозинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонист АТ1-рецепторов (АРА), нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии] и ХОБЛ [ингаляционные М-холинолитики в монотерапии (среднетяжелое течение) или в сочетании с ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) в случае тяжелого течения, ипратропиум бромид для купирования приступов удушья], которая проводилась в соответствии со стандартами терапии этих заболеваний [1, 3].

В результате стратификационной рандомизации (в зависимости от ФК стенокардии, ФК NYHA и тяжести ХОБЛ, число страт — 8) больные были распределены на 3 группы лечения: группа 1 ($n = 21$) получала ивабрадин (кораксан), группа 2 ($n = 21$) — верапамил SR (изоптин CP), группа 3 ($n = 21$) — бисопролол (конкор). Продолжительность исследования составила 16 недель, в течение которого было 6 контрольных ви-

зитов (исходно, через 1, 4, 8, 12, 16 недель). 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 ± 9,3	64,2 ± 9,5	59,7 ± 8,5
ИМТ ($M \pm \sigma$), кг/м ²	31,5 ± 6,4	28,0 ± 5,8	28,4 ± 5,6
Стаж ИБС ($M \pm \sigma$), лет	10,7 ± 7,5	8,1 ± 6,4	9,5 ± 6,2
Стаж ХОБЛ ($M \pm \sigma$), лет	9,5 ± 7,1	10,8 ± 8,2	7,0 ± 5,1
Стенокардия напряжения (ФК I/ФК II)	6/15	8/13	8/13
НУНА ХСН (ФК I/ФК II)	6/15	4/17	6/15
Среднетяжелое / тяжелое течение	16/5	14/7	17/4
ДН, 0/1	16/5	15/6	19/2
Средняя доза (через 4 недели), мг/сут	14	440	8

Исходно и каждые 4 недели терапии изучали показатели гемодинамики [ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД)], данные дневников пациентов [антиангинальная активность, клиническое течение ХОБЛ, нежелательные лекарственные реакции (НЛР)], антиишемическую активность (24-часовое мониторирование ЭКГ, мониторинговая система Cardiotens EC-2H ECG, «Meditech LTD», Венгрия), показатели функции внешнего дыхания (ФВД) (спирограф «FlowScreen», Erich Jaeger GmbH, Германия).

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

Исходные показатели гемодинамики (ЧСС, САД и ДАД) между группами достоверно не различались. На фоне лечения во всех группах произошли достоверные изменения ЧСС по сравнению с исходом (табл. 2). Через 16 недель терапии в группах ивабрадина, верапамила SR и бисопролола отмечалось снижение ЧСС на 21,2; 18,9 и 18,1 % соответственно. Между группами статистически значимых различий не было. Анализируя доли пациентов, достигших целевого ЧСС через 16 недель терапии, выявили достоверные различия ($p = 0,003$) между группой верапамила SR (1/21) и группами ивабрадина (10/21) и бисопролола (10/21).

В группе ивабрадина показатели САД и ДАД через 16 недель лечения достоверно не изменились по сравнению с исходом. В группе верапамила SR эти показатели статистически значимо уменьшились на 14,1 и 12,1 %, в группе бисопролола на 11,9 и 8,8, соответственно.

Перед началом лечения количество приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия (НҚД) во всех группах достоверно не различались. Оценивая антиангинальную активность препаратов по дневникам пациентов, установили, что статистически значимое уменьшение числа приступов и таблеток НҚД появилось во всех группах уже через 1 неделю терапии и сохранялось в течение всего периода наблюдения (табл. 3). Между группами достоверных различий на всех контрольных визитах выявлено не было.

Таблица 2

Показатели гемодинамики на фоне терапии ивабрадином, верапамилем SR и бисопрололом

Группа	Исход	1 неделя	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
ЧСС покоя, уд./мин						
1	82 (76; 89)	72 (65,5; 78)	70 (63; 73)**	66 (60; 70)**	64 (60; 70)**	62 (60; 71)**
2	78 (77; 89)	72 (68,5; 75)*	74 (66; 75)**	70 (66; 72)**	68 (64; 70)**	66 (62; 70)**
3	78 (73; 82)	68 (66; 71)*	68 (64; 70)**	66 (61; 70)**	62 (60; 66)**	62 (60; 65)**
САД, мм рт. ст.						
1	130 (130; 143)	130 (120; 135)	130 (120; 130)*	130 (120; 140)	130 (120; 130)	130 (120; 138)
2	145 (130; 160)	130 (120; 140) *	125 (120; 130)**	120 (120; 130)**	120 (120; 130)**	130 (120; 130)**
3	130 (120; 150)	120 (120; 135)	120 (115; 130)**	120 (116; 130)*	120 (115; 128)**	120 (115; 130)**
ДАД, мм рт. ст.						
1	80 (80; 90)	80 (80; 80)	80 (80; 80)	80 (80; 80)	80 (80; 80)	80 (80; 80)
2	80 (90; 100)	80 (80; 80)	80 (73; 80)*	80 (78; 80)*	80 (78; 80)**	80 (78; 80)**
3	80 (80; 80)	80 (80; 80)	80 (78; 80)	80 (73; 80)	80 (75; 80)	80 (70; 80)*

Примечание. 1 — ивабрадин, 2 — верапамил SR, 3 — бисопролол.

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

К моменту завершения исследования частота приступов и количество таблеток НКД в неделю соответственно уменьшились на 77,7 и 83,3 % в группе ивабрадина, 74,2 и 66,7 % в группе верапамила SR, 85,6 и 83,1 % в группе бисопролола.

У всех пациентов, включенных в исследование, была зарегистрирована безболевого ишемия миокарда (ББИМ). Продолжительность ишемии была сопоставима между группами: ивабрадин — 12 (9; 28) мин, верапамил SR — 10 (5; 16,5) мин, бисопролол — 12 (8,5; 15) мин. Антиишемическая активность всех препаратов проявилась через 4 недели терапии в виде выраженного сокращения числа пациентов, у которых сохранялась ББИМ (во всех группах 1/21). В группе верапамила SR такая ситуация продолжалась до окончания исследования, в группе бисопролола полное исчезновение ББИМ отмечалось через 12 недель, в группе ивабрадина — через 16 недель терапии.

В группах ивабрадина и бисопролола было отмечено значимое урежение среднесуточной, средненежной и средненочной ЧСС, а также максимальной и минимальной ЧСС по сравнению с исходом (табл. 4). В группе верапамила SR достоверной динамики этих показателей ЧСС не было выявлено. В результате при межгрупповом сравнении через 8, 12 и 16 недель терапии большинство показателей ЧСС на фоне лечения верапамилем SR были достоверно выше по сравнению с ЧСС в других группах (табл. 4).

ЧСС минимальная через 8, 12 и 16 недель лечения достоверно различалась во всех группах и в большей степени была снижена в группе бисопролола. В эти же контрольные точки пациентов, у которых наблюдались эпизоды выраженной брадикардии (ЧСС < 50 уд./мин), в группе бисопролола составила 10/21, 10/21, 16/21, что статистически значимо ($p < 0,01$) отличалось от групп ивабрадина (5/21, 6/21, 6/21) и верапамила SR (1/21 во всех случаях).

Таблица 3

Показатели антиангинальной активности ивабрадина, верапамила SR и бисопролола

Группа	Исход	1 неделя	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
Приступов стенокардии в неделю						
Ивабрадин	3 (2; 4)	1 (0,5; 2)**	0,75 (0; 1)**	0,5 (0; 1,75)**	0 (0; 1,25)**	0,5 (0; 1,5)**
Верапамил SR	2 (1; 3,5)	1 (0; 1,5)*	0,75 (0; 1)**	0,5 (0; 1)**	0,5 (0,25; 1)**	0,5 (0,25; 1)**
Бисопролол	3 (2; 4)	1 (0; 1)**	0,5 (0; 1)**	0,5 (0,125; 1)**	0,5 (0; 1)**	0,5 (0; 1)**
Потребность в нитратах короткого действия, таб./нед						
Ивабрадин	2 (0,25; 3)	0 (0; 1)*	0 (0; 0,75)**	0 (0; 0,5)**	0 (0; 0,375)**	0 (0; 0,75)**
Верапамил SR	1 (0,5; 1,8)	0 (0; 1,5)**	0 (0; 0,9)**	0 (0; 0,75)**	0,25 (0; 1)**	0,25 (0; 1)*
Бисопролол	1,5 (0,5; 2)	0 (0; 1)**	0 (0; 0,25)**	0 (0; 0,5)**	0 (0; 0,5)**	0 (0; 0,5)**

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

Таблица 4

Динамика ЧСС по данным 24-часового мониторинга ЭКГ в группах ивабрадина, верапамила SR и бисопролола

Группа	исход	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
ЧСС среднесуточная, уд./мин					
Ивабрадин	82 (77,5; 90)	72 (68,5; 78)*	72 (69; 78)**	70 (66,5; 78)**	71 (67; 77,5)**
Верапамил SR	81 (75; 86,5)	79 (73; 83,5)	79 (73,5; 82) [#]	77 (71,5; 82) [#]	77 (75; 81) [#]
Бисопролол	77 (71,5; 82)	75 (69,5; 79,5)	72 (67,5; 78)	69 (65; 76)*	67 (63,5; 71)**
ЧСС средненежная, уд./мин					
Ивабрадин	84 (77; 90,5)	74 (71; 83,5)*	77 (71,5; 83)**	75 (69,5; 82)**	75 (71; 78,5)**
Верапамил SR	84 (79; 92,5)	83 (76,5; 88)	84 (78; 90) [#]	81 (76,5; 85) [#]	81 (77,5; 85,5) [#]
Бисопролол	82 (75,5; 89)	75 (71; 82,5)	79 (72; 84)	74 (67; 79,5)**	71 (67; 75,5)**
ЧСС средненочная, уд./мин					
Ивабрадин	74 (69; 80)	66 (63; 73)	63 (59,5; 69,5)**	65 (60; 70,5) [#]	62 (56,5; 70,5)**
Верапамил SR	73 (68; 80)	71 (64; 77)	69 (65; 74,5) [#]	70 (63,5; 74,5) [#]	69 (67; 71) [#]
Бисопролол	68 (65; 77)	63 (59; 67,5)*	61 (59; 67,5)**	62 (58; 64)** [#]	62 (58; 66)**
ЧСС минимальная, уд./мин					
Ивабрадин	59 (53,5; 66)	52 (50; 57,5)**	52 (48,5; 56)** [#]	51 (48,5; 56,5) [#]	51 (48; 61,5) [#]
Верапамил SR	58 (53; 63,5)	55 (53; 60)	56 (53,5; 59) [#]	56 (51,5; 59,5) [#]	56 (53,5; 59,5) [#]
Бисопролол	54 (48,5; 58,5)	50 (48; 55,5)	50 (47; 54) [#]	50 (47; 54) [#]	45 (42,5; 50)** [#]
ЧСС максимальная, уд./мин					
Ивабрадин	126 (119; 132)	110 (102; 122,5)**	111 (102; 123,5)*	111 (102; 121)**	109 (97; 116,5)**
Верапамил SR	124 (112; 134)	118 (107; 134)	119 (111; 136) [#]	114 (105; 121)	118 (113; 128) [#]
Бисопролол	122 (106; 127)	111 (101; 118)	109 (100; 119)*	105 (97; 113)*	103 (96; 119,5)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходом; [#] $p < 0,01$ — межгрупповое сравнение.

На фоне терапии ивабрадином и верапамилом SR клиническое течение хронической обструктивной болезни легких улучшилось по сравнению с исходом, а в группе бисопролола достоверных изменений не произошло (табл. 5). Показатели частоты приступов удушья и потребности в сальбутамоле между группами лечения были сопоставимы исходно и во время всех контрольных визитов.

Исходные показатели функции внешнего дыхания в группах ивабрадина, верапамила SR и бисопролола достоверно не различались. В группах ивабрадина и ве-

рапамила SR за весь период лечения статистически значимых изменений не наблюдалось. В группе бисопролола через 12 и 16 недель лечения произошло небольшое (в среднем на 60 и 80 мл), но достоверное ($p < 0,01$) снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) (на 3,5 и 4,2 % по сравнению с исходом). Между группами различий не было установлено. Постбронходилатационный тест с ипратропиумом бромидом, исходно отрицательный во всех группах, через 4, 8, 12 и 16 недель стал положительным только в группе бисопролола (соответственно 6/21, 6/21, 4/21 и 4/21).

Таблица 5

Показатели клинического течения ХОБЛ в группах ивабрадина, верапамила SR и бисопролола

Группа	Исход	1 неделя	4 недели	8 недель	12 недель	16 недель
Приступов удушья в неделю						
Ивабрадин	1,5 (1; 2,5)	1 (0; 1)**	0,5 (0; 1)**	0,5 (0; 1)**	0 (0; 1)**	0 (0; 1)**
Верапамил SR	2 (1; 3)	1 (0; 2)*	0,8 (0; 1,3)**	0,5 (0; 1,3)**	0,5 (0; 2)**	0,25 (0; 1,5)**
Бисопролол	1 (1; 2)	1 (0; 1)	1 (0,25; 1,5)	0,25 (0,25; 1,5)	0,25 (0; 1,75)	0,25 (0; 1)
Потребность в бронхолитиках короткого действия, доз/нед						
Ивабрадин	2 (1; 5)	1 (0; 2)**	0,5 (0; 2)**	0,25 (0; 2)**	0 (0; 2)**	0 (0; 1,88)**
Верапамил SR	4 (1; 6)	2 (0; 4)	1 (0; 2,5)**	0,5 (0; 2,5)**	0,5 (0; 3,5)**	0,25 (0; 2)*
Бисопролол	1 (1; 2)	2 (0; 2)	2 (0,25; 3)	0,25 (0,25; 3)	0,25 (0; 3)	0,25 (0; 1)

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

Несмотря на то, что в целом все препараты хорошо переносились пациентами, были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции. В группе ивабрадина — дозозависимая диарея (1/21), что привело к снижению суточной дозы препарата до 10 мг/сут, и фотопсии (1/21) без коррекции дозы препарата. В группе верапамила SR — гипотония (2/21, коррекция дозы), атриовентрикулярная блокада I степени (3/21, без коррекции дозы), «жжение в икрах» (1/21, без коррекции дозы). В группе бисопролола — гипотония (1/21, коррекция дозы), атриовентрикулярная блокада I степени (2/21, без коррекции дозы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ивабрадин (14 мг/сут), верапамил SR (440 мг/сут) и бисопролол (8 мг/сут) при назначении больным ИБС со стенокардией напряжения I—II ФК и ББИМ II типа на фоне ХОБЛ среднетяжелого/тяжелого течения вне обострения продемонстрировали подобную антиангинальную и антиишемическую активность. Бисопролол и ивабрадин были эффективнее верапамила SR в достижении целевого уровня ЧСС, лучше контролировали ЧСС в течение суток, при этом ивабрадин (в отличие от бисопролола) не вызывал развития тяжелой брадикардии. Все препараты не ухудшали клини-

ческого течения ХОБЛ. Бисопролол (в отличие от верапамила SR и ивабрадина) снижал ОФВ1 и увеличивал частоту развития латентного бронхоспазма (постбронходилатационный тест). Все препараты хорошо переносились пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Второй пересмотр. — М., 2008 г.
2. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Российские рекомендации. Второй пересмотр. — М., 2007 г.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 100 с.

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