

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРАКСАНА (ИВАБРАДИНА) И ИЗОПТИНА SR (ВЕРАПАМИЛА SR) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолГМУ

Представлены предварительные результаты сравнительного рандомизированного исследования эффективности ивабрадина и верапамила SR у больных ишемической болезнью сердца на фоне хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы вне обострения через 4 недели терапии. Изучали антиангинальную, антиишемическую активность, переносимость физической нагрузки, динамику течения бронхообструктивных заболеваний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, ивабрадин, верапамил.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF KORAKSAN (IVABRADIN) AND IZOPTIN SR (VERAPAMIL SR) IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS AGAINST A BACKGROUND OF BRONCHOOBSTRUCTIVE DISEASES

O. V. Magnitskaia, A. I. Malakhov, Yu. V. Lihodeeva, A. N. Podolskaia

Simple parallel group randomized investigation was performed. Ivabradin (or verapamil SR) were administered for 4-week treatment of postMI silent ischemic patients with stable angina (class I-II) and concomitant controlled/partly controlled bronchial asthma or moderate/severe chronic obstructive pulmonary disease. Both drugs have demonstrated the same resting HR reduction, antianginal/antiischemic activity, tolerance of physical exertion improvement.

Key words: coronary heart disease (CHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, ivabradin, verapamil.

Трудности лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с сопутствующей бронхообструктивной патологией зачастую связаны с отсутствием выбора антиангинальных препаратов у этой категории больных. Как известно, основными антиангинальными средствами с доказанной эффективностью являются β -блокаторы и антагонисты кальция. В случае сопутствующей бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) бета-блокаторы противопоказаны с той или иной степенью ограничения. Из кальциевых антагонистов для лечения ИБС на фоне бронхиальной обструкции чаще всего используются недигидропиридины, замедляющие частоту сердечных сокращений (ЧСС), поскольку применение бронхолитиков для лечения БА и ХОБЛ (в первую очередь β_2 -агонистов) часто приводит к развитию тахикардии. В связи с этим появление на фармацевтическом рынке нового препарата — ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина («кораксан», Лаборатории Сервье), изолированно урежающего ЧСС, несомненно, предполагает возможность его применения у больных ИБС на фоне сопутствующей бронхиальной обструкции и определение его позиции в ряду имеющихся антиангинальных препаратов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить антиангинальную и антиишемическую активность, толерантность к физической нагрузке,

влияние на течение бронхообструктивных заболеваний препаратов кораксан (ивабрадин) и изоптин SR (верапамил SR) у больных ИБС на фоне БА или ХОБЛ вне обострения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ (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 в исследование было включено 69 больных, 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) [3] с сердечной недостаточностью ФК I—II (NYHA) [2]. Сопутствующее бронхообструктивное заболевание: контролируемая/частично контролируемая БА средней и тяжелой степени тяжести или ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести в стадии ремиссии. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III—IV NYHA), ЧСС < 60 уд/мин, принимавших ранее бета-блокаторы, с обострением бронхообструктивного заболевания, тяжелой дыхательной недостаточностью.

Все больные получали базисную терапию ИБС [аспирин, статин, ингибитор АПФ (ИАПФ) или антагонист АТ₁-рецепторов (АРА), нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии]. Базисная терапия ХОБЛ [ингаляционные М-холинолитики, ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) при тяжелом течении] и БА (ИГКС, ингаляционные β₂-агонисты длительного действия, сальбутамол для купирования приступов удушья) проводилась в соответствии со стандартами терапии этих заболеваний [1, 4].

В результате блоковой рандомизации (величина блока — 2) больные были распределены на 2 группы лечения. Группа 1 (n = 35) получала кораксан (ивабрадин) в средней дозе 13,75 мг/сут., группа 2 (n = 34) — изоптин СР (верапамил SR) в средней дозе 330 мг/сут. Исходная сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Исходная характеристика групп кораксана и изоптина СР

Показатель	Кораксан (n = 35)	Изоптин ср (n = 34)
Возраст (M ± σ), лет	62,8 ± 8,9	63,8 ± 9,7
Пол, мужчины/женщины	19/16	24/10
ИМТ (M ± σ), кг/м ²	30,8 ± 5,9	28,3 ± 6,5
Стаж ИБС (M ± σ), лет	10,1 ± 7,4	7,9 ± 5,9
Стенокардия напряжения, ФК I/ФКII	8/27	7/27
ХСН (НУНА), ФК I/ФКII	9/26	5/29
БА/ХОБЛ	19/16	16/18
Стаж БА/ХОБЛ (M ± σ), лет	8,2 ± 6,2	10,7 ± 8,7
Степень тяжести, средняя/тяжелая	18/17	24/10
Эмфизема лёгких, кол-во/п	19/35	23/34
Пневмосклероз, кол-во/п	19/35	23/34
Дыхательная недостаточность, 0/II	24/8/3	22/10/2

Антиангинальную активность (количество приступов стенокардии, потребность в нитратах короткого действия) и динамику течения бронхообструктивного заболевания (количество приступов удушья, потребность в брнхолитиках короткого действия) оценивали по дневникам пациентов исходно, через 1 и 4 недели терапии. Исходно и через 4 недели терапии оценивали: антиишемическую активность по исчезновению/уменьшению продолжительности эпизодов ишемии миокарда по данным 24-часового мониторинга электрокардиограммы (мониторная 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).

Полученные данные обрабатывали пакетом программ SPSS 11.0. Достоверность различий между количественными данными оценивали внутри группы по критерию Вилкоксона, между группами по критерию Манна-Уитни. Достоверность отличий между качественными показателями в динамике внутри группы оценивали с помощью критерия МакНемара, между группами — двустороннего точного критерия Фи-

шера. Результаты представлены в виде Me (LQ;UQ) — медиана, 25 и 75 %. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние на ЧСС. Первичным критерием эффективности любого брадикардического средства является его способность урезать ЧСС. Исходные показатели ЧСС покоя в группах кораксана и изоптина достоверно не различались: 80 (72; 88) и 78 (76; 88,5) уд/мин., соответственно. В группе кораксана через одну неделю лечения по сравнению с исходом ЧСС уменьшилась на 11,2 % (70 [65; 74] уд/мин, $p = 0,00001$), а через 4 недели — на 13,1 % (70[62; 72] уд/мин, $p = 0,000002$). На фоне терапии изоптином СР произошло достоверное уменьшение ЧСС через одну (72 [69; 74] уд/мин, $p = 0,000002$) и 4 недели (74 [66; 74] уд/мин, $p = 0,000002$) на 10,5 и 11,4 % соответственно. Статистически значимые различия между группами по уровню ЧСС через одну и 4 недели терапии отсутствовали. Несмотря на это, в группе кораксана целевого показателя (55—60 уд/мин) через 4 недели терапии достигли 17 % (6/35) больных, а в группе изоптина СР — ни один из пациентов. Указанные различия были достоверными ($p = 0,025$).

Антиангинальная активность. Исходное количество приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия между группами не отличались. Через одну неделю терапии в обеих группах достоверно относительно исходно уменьшилось количество приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия (НКД): в группе кораксана на 54,9 и 48,9 %, в группе изоптина — на 38,9 и 42,7 % соответственно. Через 4 недели лечения произошло дальнейшее уменьшение числа приступов и связанной с ними потребности в короткодействующих нитратах. Так, в группе кораксана число приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 74,4 %, потребность в НКД — на 56,7 %. В группе изоптина СР эти показатели уменьшились на 68,9 и 59,8 % соответственно (табл. 2). При межгрупповом сравнении ни через одну, ни через 4 недели лечения достоверных различий не выявлено.

Антиишемическая активность. Исходные показатели 24-часового мониторинга ЭКГ статистически значимо в группах кораксана и изоптина СР не различались. Через 4 недели терапии произошло полное устранение эпизодов ишемии миокарда как в группе кораксана ($p = 0,00000001$, критерий McNemar), так и в группе изоптина СР ($p = 0,00000002$, критерий McNemar). Устранение ишемии миокарда в группе кораксана сопровождалась достоверным уменьшением показателей ЧСС (ЧСС_{мин}, ЧСС_{ср}, ЧСС_{макс}) по сравнению с исходом, что не было отмечено в группе изоптина СР (табл. 3).

Таблица 2

Динамика частоты приступов стенокардии и потребности в НКД через 1 и 4 недели терапии кораксаном и изоптином СР

Показатель	Кораксан (n = 35)			Изоптин ср (n = 34)		
	исход	1 неделя	4 недели	исход	1 неделя	4 недели
Приступов стенокардии в неделю	2,5 (2; 3)	1 (0; 2)	0,5 (0; 1)	2 (1; 4)	1 (0; 2)	0,68 (0; 1)
		*p = 0,0001	*p = 0,000001		*p = 0,001	*p = 0,000001
Потребность в НКД, таб/нед	2 (0,5; 2,5)	0 (0; 1)	0,25 (0; 0,5)	1 (0; 3)	0 (0; 2)	0 (0; 0,85)
		*p = 0,001	*p = 0,000001		*p = 0,0001	*p = 0,000001

*p — по сравнению с исходом (критерий Wilcoxon); НКД — нитраты короткого действия.

Таблица 3

Динамика показателей 24-часового мониторинга ЭКГ через 4 недели терапии кораксаном и изоптином СР

Показатель	Кораксан (n = 35)		Изоптин ср (n = 34)	
	Исход	4 недели	Исход	4 недели
Продолжительность ишемии миокарда, мин/сут.	12 (5; 30)	0 (0; 0)	10,5 (5,75; 18,75)	0 (0; 0)
		*p = 0,0000002	*p = 0,0000004	
Максимальная депрессия сегмента ST, мВ	0,2 (0,2; 0,2)	0 (0; 0)	0,2 (0,2; 0,2)	0 (0; 0)
		*p = 0,00000001	*p = 0,00000001	
ЧСС минимальная, уд/мин	59(52; 65)	53(47; 60)	61 (57,5; 65,25)	62 (57,5; 65)
		*p = 0,005	*p = 0,43	
ЧСС средняя, уд/мин	81 (76; 89)	75 (66; 83)	81 (75; 86,75)	81 (76,5; 85)
		*p = 0,0004	*p = 0,32	
ЧСС максимальная, уд/мин	126 (118; 131)	117 (102; 128)	123 (110,5; 130)	116 (103,5; 135,3)
		*p = 0,0004	*p = 0,88	
Желудочковая экстрасистолия, ед./сут.	5 (0; 191)	1 (0; 106)	3 (0; 21)	0 (0; 9,25)
		*p = 0,001	*p = 0,005	
Суправентрикулярная экстрасистолия, ед./сут.	10 (0; 71)	0 (0; 12)	6 (0; 28,75)	2 (0; 14,5)
		*p = 0,32	*p = 0,50	

*p — по сравнению с исходом (критерий Wilcoxon).

При межгрупповом сравнении через месяц лечения ЧСС_{ср} (p = 0,02) и ЧСС_{мин} (p = 0,0005) были достоверно ниже в группе кораксана. Степень снижения (Δ %) ЧСС между группами статистически значимо была более выражена в группе кораксана по всем изучаемым показателям: снижение ЧСС_{мин} на 4,3 и 0,9 % (p = 0,038), ЧСС_{ср} на 7,6 и 1,8 % (p = 0,004), ЧСС_{макс} на 8,1 и 1,5 % (p = 0,01) соответственно в группах кораксана и изоптина СР. Достоверные изменения нарушений ритма по сравнению с исходом установлены для желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), которая до начала лечения была выявлена у 70,6 % (24/34) больных в группе изоптина СР и 57,1 % (20/35) пациентов группы кораксана. За период лечения у пациентов группы кораксана с ЖЭС произошло

статистически значимое уменьшение числа экстрасистол на 60,5 %, группы изоптина СР — на 59,6 % по сравнению с исходом. Между группами достоверных различий не установлено.

Толерантность к физической нагрузке. Исходные дистанции, пройденные пациентами обеих групп за 6 минут, достоверно не отличались: в группе кораксана — 403 (326; 433) м, в группе изоптина СР — 361(309; 410) м (p = 0,23). Соответствующие им соотношения ФК I/II (NYHA) в группе кораксана (9/26) и изоптина СР (5/29) были сопоставимыми (p = 0,37). Через 4 недели терапии в обеих группах отмечалось достоверное по сравнению с исходом увеличение пройденной дистанции: на 18,6 м (5,2 %) в группе кораксана и 15,2 м (4,6 %) в группе изоптина СР. Это привело к статистически значимому изменению исходного соотношения ФК I/II в группе кораксана (с 9/26 до 15/20, p = 0,03) в сторону увеличения ФК I без достоверных изменений в группе изоптина СР (с 5/29 до 5/29). При межгрупповом сравнении достигнутые различия в соотношении функциональных классов сердечной недостаточности также оказались статистически значимыми (p = 0,02).

Влияние на частоту приступов бронхиальной обструкции. На фоне терапии обоими препаратами пациенты отмечали уменьшение частоты приступов удушья и потребности в бронхолитиках короткого действия (БКД) по сравнению с исходом (табл. 4).

Таблица 4

Динамика частоты приступов удушья и потребности в бронхолитиках короткого действия через 1 и 4 недели терапии кораксаном и изоптином СР

Показатель	Кораксан (n = 35)			Изоптин ср (n = 34)		
	исход	1 неделя	4 недели	исход	1 неделя	4 недели
Приступов бронхиальной обструкции в нед	1,5 (1; 2)	1 (0; 1)	0,5 (0; 1)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	0,625 (0; 1)
		*p = 0,002	*p = 0,00003		*p = 0,0003	*p = 0,000003
Потребность в сальбутамоле, доз/нед.	2 (1; 4)	1 (0; 2)	0,5 (0; 2)	4 (1; 6)	2 (0; 4)	0,75 (0; 2)
		*p = 0,002	*p = 0,00008		*p = 0,00003	*p = 0,000002

*p — по сравнению с исходом (критерий Wilcoxon).

Так, через неделю терапии в группе кораксана количество приступов уменьшилось на 41,7 %, потребность в БКД — на 43,2 %. В группе изоптина СР эти показатели изменились на 38,8 и 39 % соответственно. Через 4 недели лечения в группах кораксана и изоптина СР пациентами отмечалось снижение частоты приступов на 53,5 и 62,1 % соответственно и потребности в сальбутамоле на 53,8 и 61,7 % соответственно. Между группами достоверных отличий не было. Показатели ФВД по сравнению с исходом ни в подгруппе больных ХОБЛ, ни в подгруппе больных БА статистически значимо не изменились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение кораксана (в средней дозе 13,75 мг/сут) и изоптина СР (в средней дозе 330 мг/сут) в течение 4 недель больным ИБС с ББИМ II типа и стенокардией напряжения ФК I-II на фоне БА/ХОБЛ вне обострения приводило к достижению сопоставимых уровней ЧСС покоя, частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах, в одинаковой степени устраняло эпизоды ишемии миокарда и уменьшало частоту желудочковой экстрасистолии, повышало толерантность к физической нагрузке. Среднесуточная ЧСС по данным мониторинга ЭКГ в группе кораксана через 4 недели терапии была достоверно ниже, чем в группе изоптина СР. В отличие от изоптина СР, кораксан способствовал достижению целевого уровня ЧСС покоя у 17 % больных ИБС и уменьшал функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA). Оба препарата не ухудшали течение сопутствующих БА и ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Второй пересмотр, 2008.
4. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Российские рекомендации. Второй пересмотр, 2007.

Контактная информация:

Магницкая Ольга Валерьевна — к. м. н., ассистент, докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, e-mail: magol.73@mail.ru

УДК 616.314 — 576.312.32/38

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОДОНТОГЕННЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛИЦА, ОСЛОЖНЕННЫМИ ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Н. Г. Коротких, Г. В. Тобоев

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

Цитогенетически обследовано 78 пациентов с острыми воспалительными заболеваниями лица. Выявлено, что у данного контингента больных повышен уровень хромосомных aberrаций. Определена прямая зависимость длительности и характера течения гнойно-воспалительного процесса от степени деструкции генома пациентов с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: геном пациента, острые воспалительные заболевания лица.

VALUE OF CYTOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE ODONTOGENOUS FACIAL INFLAMMATION COMPLICATED BY PROLONGED TREATMENT

N. G. Korotkih, G. V. Toboiev

78 patients with acute inflammatory diseases of the face have been examined by the method of cytogenesis. It has been revealed that this contingent of patients has a higher level of chromosome aberrations. It has been defined that the duration and character of the course of suppurative and inflammatory process depends on the extent of destruction of the genome of patients with abscesses and phlegmons of the maxillofacial region.

Key words: genome of patient, acute inflammatory diseases of the face.

Проблема диагностики и прогнозирования течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области до настоящего времени остается актуальной и все еще далекой от своего окончательного решения [5, 7]. В последние десятилетия отмечено увеличение числа больных с осложненным ати-

пичным и длительным течением гнойно-воспалительного процесса, что приводит к утрате трудоспособности, росту инвалидности и увеличению летальных исходов [8, 9].

Течение и исход воспалительного заболевания, по данным отечественных и зарубежных исследова-