

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА, ВЕРАПАМИЛА SR И АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. Н. Подольская, О. В. Магницкая

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Представлены результаты сравнительного рандомизированного исследования эффективности ивабрадина, верапамила SR и амлодипина для лечения ишемической болезни сердца у стационарных больных с обострением хронической обструктивной болезни сердца и бронхиальной астмы. Изучали показатели гемодинамики, антиангинальную, антиишемическую активность и динамику течения бронхообструктивного заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, обострение, ивабрадин, верапамил SR, амлодипин.

IVABRADINE, VERAPAMIL SR OR AMLODIPINE EFFICACY IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH CONCOMITANT ASTHMA OR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS

A. N. Podolskaya, O. V. Magnitskaya

Open-label parallel group randomized investigation was performed. Ivabradine (15 mg/day), verapamil SR or amlodipine were administered for treatment of postMI silent ischemic patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma exacerbations. All drugs showed equal antianginal and antiischemic activity. They did not aggravate respiratory function or clinical symptoms of concomitant asthma and COPD. All drugs were well tolerated.

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

Обострение бронхообструктивного заболевания [хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы] не позволяет назначать бета-адреноблокаторы больным с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) [5], а также требует их скорейшей отмены, если пациенты получали такую терапию в плановом порядке. Альтернативными антиангинальными препаратами с максимальным уровнем доказательности в этом случае являются антагонисты кальция и ингибиторы If-каналов синусового узла [1]. Сопоставимость эффектов указанных групп препаратов у больных ИБС с обострением сопутствующих астмы или ХОБЛ требует дополнительного уточнения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить антиангинальную/антиишемическую активность, влияние на течение обострения бронхообструктивного заболевания и переносимость ивабрадина (кораксан), верапамила SR (изоптин СР) и амлодипина (норваск) у больных ИБС на фоне обострения бронхиальной астмы или ХОБЛ.

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 84 пациента, 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) [2] с сердечной недостаточностью ФК I—II (NYHA) [3]. Все пациенты были госпитализированы на стационарное лечение в связи с обострением (средней тяжести/тяжелое) сопутствующих ХОБЛ или бронхиальной астмы [3, 4]. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III—IV NYHA), необходимостью интенсивной терапии, частотой сердечных сокращений (ЧСС) < 60 уд./мин, дыхательной недостаточностью (ДН) III, тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Все больные получали базисную терапию ИБС (аспирин, статины, ингибитор аденозинпревращающего фермента (ИАПФ), нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии) и стандартную терапию обострения ХОБЛ или бронхиальной астмы (системные кортикостероиды, бронхолитики, кислородотерапия, антибактериальная терапия при наличии показаний) [1, 3, 4].

В результате стратификационной рандомизации (в зависимости от ФК стенокардии, ФК NYHA, степени тяжести обострения и типа бронхообструктивного заболевания) больные были распределены на 3 группы лечения: группа 1 ($n = 28$) получала ивабрадин (кораксан), группа 2 ($n = 28$) — верапамил SR (изоптин СР), группа 3 ($n = 28$) —

амлодипин (норваск). Продолжительность исследования соответствовала периоду госпитализации и в среднем составляла ($12,7 \pm 2,8$) суток. Дозы препаратов подбирали индивидуально, увеличивая до максимально переносимых в течение первых 2—4 суток госпитализации, после чего дозу не изменяли до окончания исследования. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп (исходно)

Показатель	Ивабрадин	Верапамил SR	Амлодипин
Пол, (м/ж)	10/18	14/14	14/14
Возраст ($M \pm \sigma$), лет	$66,9 \pm 7,9$	$68,1 \pm 9,2$	$62,9 \pm 6,9$
Индекс массы тела ($M \pm \sigma$), кг/м ²	$28,4 \pm 4,9$	$27,4 \pm 5,2$	$27,4 \pm 6,7$
Стаж ИБС ($M \pm \sigma$), лет	$10,1 \pm 8,5$	$8,9 \pm 7,9$	$9,5 \pm 6,2$
Стаж ХОБЛ / астмы ($M \pm \sigma$), лет	$13,8 \pm 7,2$	$12,0 \pm 7,6$	$7,0 \pm 5,1$
Стенокардия напряжения (ФК I/ФК II)	8/20	9/19	8/13
НУНА ХСН (ФК I/ФК II)	4/24	4/24	6/15
Астма/ХОБЛ	12/16	12/16	12/16
Среднетяжелое / тяжелое течение	18/10	17/11	17/4
ДН, I/II	12/16	14/14	19/2
Средняя доза, мг/сут.	$15,0 \pm 0$	$295,7 \pm 145,1$	$6,25 \pm 2,68$
Средняя продолжительность госпитализации, сут.	$12,4 \pm 3,1$	$13,0 \pm 2,7$	$12,6 \pm 2,7$

Исходно и перед выпиской пациентов из стационара по дневникам пациентов оценивали антиангинальную активность (количество приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия), клиническое течение обострения астмы/ХОБЛ (количество приступов удушья и потребность в дополнительном назначении бронхолитиков короткого действия), нежелательные лекарственные явления (НЛЯ). С помощью 24-часового мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) (мониторная система Cardiotens EC-2HECG, «Meditech LTD», Венгрия) изучали антиишемическую активность препаратов, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали на спирографе «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 перцентиль. 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

Антиангинальная активность. Перед началом лечения количество приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия (НКД) во всех группах достоверно не различались. К моменту окончания исследования во всех группах было установлено статистически значимое уменьшение числа приступов и таблеток НКД на 70,8 и 89,5 % в группе ивабрадина, на 64,8 и 78,5 % в группе верапамила SR, на 77,8 и 72,5 % в группе амлодипина (табл. 2).

Таблица 2

Динамика частоты приступов стенокардии и потребности в НКД на фоне терапии ивабрадином, верапамилем SR и амлодипином

Показатель	Ивабрадин (n = 28)	Верапамил SR (n = 28)	Амлодипин (n = 28)
Приступов стенокардии, число/сут.			
Исход	1,5 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)
Выписка	0,3 (0,2; 0,6)*	0,3 (0,1; 0,8)*	0,2 (0,1; 0,6)*
Потребность в НКД, таб/сут			
Исход	1,5 (0; 2)	1,5 (1; 2)	0,5 (0; 2)
Выписка	0,2 (0,1; 0,3)**	0,3 (0,1; 0,5)*	0 (0,1; 0,6)*

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (по сравнению с исходом).

Между группами достоверных различий выявлено не было.

Антиишемическая активность. У всех пациентов, включенных в исследование, была зарегистрирована безболевого ишемия миокарда (ББИМ). Продолжительность ишемии была сопоставимой между группами и составляла: в группе ивабрадина 14 (8; 22) мин, в группе верапамила SR 11 (8; 32) мин и в группе амлодипина 13 (8; 24) мин. К моменту окончания исследования ишемических эпизодов во всех группах лечения зарегистрировано не было.

Клиническое течение сопутствующих бронхообструктивных заболеваний. Исходно все группы были сопоставимы по тяжести обострения бронхообструктивных заболеваний (табл. 3). На фоне стандартной терапии обострения во группах ивабрадина, верапамила SR и амлодипина произошло статистически значимое уменьшение числа приступов удушья (на 70, 73 и 73 % соответственно) и потребности в бронхолитиках короткого действия (БКД) (на 69, 67 и 71 %).

Между группами достоверных различий выявлено не было. Продолжительность лечения в группах ивабрадина, верапамила SR и амлодипина была сопоставимой ($12,4 \pm 3,1$), ($13,0 \pm 2,7$) и ($12,6 \pm 2,7$) сут. соответственно.

Клинические данные сопровождалось улучшением показателей ФВД на фоне активного лечения обострения астмы и ХОБЛ (табл. 4).

Таблица 3

Динамика частоты приступов удушья и потребности в БКД в группах лечения ивабрадином, верапамилем SR и амлодипином

Показатель	Ивабрадин (n = 28)	Верапамил SR (n = 28)	Амлодипин (n = 28)
Приступов удушья, число/сут.			
Исход	5 (3; 6)	3,5 (3; 4)	4 (4; 6)
Выписка	1,5 (0,6; 1,7)*	1,1 (0,9; 1,2)*	1,2 (0,7; 1,8)*
Потребность в БКД, таб./сут.			
Исход	6 (6; 8)	6 (4; 6)	6 (6; 8)
Выписка	2,2 (1,1; 2,5)*	1,9 (1,2; 2,1)*	2 (1,4; 2,4)*

* $p < 0,001$ (по сравнению с исходом).

Достоверных различий показателей ФВД между группами перед выпиской пациентов из стационара выявлено не было.

Оценка переносимости лечения. Несмотря на то, что в целом все препараты хорошо переносились

пациентами, в группе ивабрадина у 32 % пациентов (9/28) были зарегистрированы эпизоды ЧСС < 50 уд/мин.

В группе верапамила SR у 82 % (23/28) пациентов отмечался низкий уровень АД < 110/70 мм рт. ст., что потребовало ограничения дозы препарата (средняя доза 295,7 ± 145,1), эпизоды АВ-блокады I степени у 7 % (2/28) пациентов и ЧСС < 50 уд/мин у 7 % (2/28) больных.

В группе амлодипина у 75 % пациентов (21/28) ограничением для повышения дозы являлся низкий уровень АД < 110/70 мм рт. ст. Других нежелательных лекарственных явлений зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ивабрадин (15 мг/сут.), верапамил SR (296 мг/сут.) и бисопролол (6,3 мг/сут) при назначении больным ИБС со стенокардией напряжения I—II ФК и безболевой ишемией миокарда II типа на фоне обострения ХОБЛ или бронхиальной астмы обладают сопоставимой антиангинальной и антиишемической активностью, не ухудшают течение сопутствующих бронхообструктивных заболеваний и хорошо переносятся пациентами.

Таблица 4

Динамика показателей ФВД в группах лечения ивабрадином, верапамилем SR и амлодипином

Показатель	Контр. точки	Ивабрадин (n = 28)		Верапамил SR (n = 28)		Амлодипин (n = 28)	
		БА (n = 12)	ХОБЛ (n = 16)	БА (n = 12)	ХОБЛ (n = 16)	БА (n = 12)	ХОБЛ (n = 16)
ОФВ ₁ , л	исх.	1,6 (1,4; 1,9)	1,2 (1,0; 1,6)	1,7 (1,2; 2)	1,1 (1,0; 1,8)	2,1 (1,7; 2,5)	1,4 (1,2; 1,9)
	вып.	1,7 (1,6; 2)*	1,7 (1,4; 2)*	2,2 (1,4; 2,6)*	1,3 (1,2; 2)*	2,5 (2,4; 2,7)*	1,8 (1,5; 2,4)*
ФЖЕЛ, л	исх.	2,1 (2; 2,1)	2,2 (1,5; 2,7)	2,3 (1,7; 2,6)	2,3 (1,8; 2,6)	2,6 (2,2; 3,1)	2,6 (2,1; 2,8)
	вып.	2,3 (2; 2,4)*	2,6 (1,9; 2,9)*	2,6 (2; 3,3)*	2,4 (1,9; 3,0)*	3,1 (2,9; 3,2)*	3,0 (2,4; 3,5)*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	исх.	83 (73; 90)	59 (54; 66)	78 (67; 79)	60 (50; 68)	81 (77; 87)	61 (52; 69)
	вып.	83 (75; 91)*	65 (59; 69)*	81 (78; 84)*	65 (54; 68)*	84 (81; 86)*	59 (56; 70)*

* $p < 0,001$ (по сравнению с исходом).

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6 (прил. 4). — 40 с.
2. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1 (39). — С. 4—41.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М.: Атмосфера, 2009. — 100 с.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
5. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J., et al. // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 25, № 15. — P. 1341—1362.

Контактная информация

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