

**Хамаева А.А., Беялов Ф.И. и соавт. Эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2012;1:15-19.**

По результатам многих исследований хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС). У госпитализированных пациентов с ИБС распространенность бронхиальной обструкции составила 34%, что почти в два раза выше, чем у лиц без коронарной болезни [14]. Среди пациентов с ХОБЛ в 34–36% случаев встречается ИБС и почти в два раза повышены риск госпитализаций и смертность от сердечно–сосудистых заболеваний [4, 9, 12].

Данные эпидемиологических исследований указывают на то, что одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности является высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) [8, 10, 13, 20]. Основной группой лекарственных средств, урежающих ЧСС, при ИБС являются бета-адреноблокаторы. В то же время, коморбидная ХОБЛ затрудняет применение бета-адреноблокаторов для лечения ИБС. В литературе приводятся противоречивые данные о действии бета-адреноблокаторов при лечении ИБС с сопутствующей ХОБЛ [2, 3, 16]. Но все же данные последних мета-анализов свидетельствуют о хорошей переносимости бета-адреноблокаторов при лечении ИБС у пациентов с ХОБЛ, не вызывая нарушения легочной функции [11]. Однако несмотря на доказанную безопасность и эффективность, добиться снижения ЧСС у больных стабильной стенокардией (СтСт) и ХОБЛ на адекватных дозах бета-адреноблокаторов в ряде случаев не удается. В связи с этим проводился поиск препарата, способного избирательно влиять на ЧСС. Ивабрадин стал первым лекарственным средством, специфически снижающим ЧСС за счет ингибирования ионных токов If-каналов [6].

В настоящее время проведено множество исследований по изучению применения ивабрадина в комбинации с бета-адреноблокаторами у больных с ИБС [1, 7, 19]. Эффективность и безопасность применения ивабрадина в комбинации с бета-блокаторами у пациентов со СтСт и коморбидной ХОБЛ изучалась многими авторами, по результатам которых было показано достоверное снижение ЧСС, уменьшение частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах по сравнению с монотерапией бета-блокаторами [15]. В литературе мало данных о влиянии ивабрадина на толерантность к физическим нагрузкам. Так, в работе Коломоец Н. М. и соавт. (2008) было показана эффективность применения ивабрадина на толерантность к физическим нагрузкам при изучении пройденного расстояния за 6 минут [17]. Также не найдено работ о изучении качества жизни, связанной со стенокардией, больных СтСт и коморбидной ХОБЛ при лечении ивабрадином.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ивабрадина на клинико-функциональное состояние пациентов со СтСт в сочетании с ХОБЛ.

Было обследовано 146 человек, лечившихся в городской клинической больнице №3 г. Иркутска с диагнозом СтСт I–III функционального класса (ФК), включая 120 мужчин (81%) и 26 женщин (19%), средний возраст которых составил 60 лет (58,5–61). Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского Научного Общества Кардиологов (ВНОК, 2008). У 79 человек (54%) была выявлена сопутствующая ХОБЛ, диагностированная в соответствии с критериями Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2009), том числе I стадии – 17%, II стадии – 27,4% и III стадии – 9,6%.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование (общий анализ крови и мочи, анализы липидного спектра, глюкозы и креатинина в плазме крови, скорость клубочковой фильтрации по MDRD), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию, холтеровское

мониторинг ЭКГ (ХМ-ЭКГ), велоэргометрию, спирометрию с бронходилатационным тестом, мониторинг пикфлоуметрии. Был рассчитан индекс коморбидности Чарльсона, который включает 14 распространенных соматических заболеваний разной степени тяжести.

У всех пациентов, включенных в исследование, имелись артериальная гипертония (АГ) II-III степени и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II стадии. Одновременно с анамнестическими и клиническими показателями учитывалось медикаментозное лечение заболевания сердца (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины, антагонисты кальция, нитраты, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и ХОБЛ (бета-агонисты, ингаляционные холинолитики, ингаляционные кортикостероиды).

Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36, Сизтловского опросника стенокардии (SAQ) и респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы «Statistica 7.0». Для представления данных использовали методы описательной статистики, а нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro-Wilk's. Для сравнительного анализа групп применялись непараметрические критерии (Mann-Whitney и Kruskal-Wallis, Wilcoxon), различия частот оценивали с помощью таблицы «2x2», для оценки взаимосвязей использовался коэффициент корреляции Spearman.

Дизайн работы был представлен и одобрен этическим комитетом Иркутского Государственного Медицинского Университета.

Из группы больных СС в сочетании с ХОБЛ, были выделены пациенты с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 60 уд/мин. Эти больные методом случайных чисел были рандомизированы на 2 группы лечения по 30 человек (таблица 1). Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходной ЧСС, уровню АД, длительности СтСт и ХОБЛ, уровню показателей

функции внешнего дыхания. Критериями исключения были нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады), исходное ЧСС меньше 60 ударов в минуту, острый инфаркт миокарда, ХСН IV ФК, дыхательная недостаточность III степени, обострение и (или) декомпенсация других сопутствующих заболеваний. Таким образом, были сформированы 2 группы, которые были сопоставимы по анамнестическим, клиническим и инструментальным показателям и охвату терапией (табл. 1, 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика сравниваемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Число больных (ж/м), %	6,7/93,3	3,3/96,7	0,82
Возраст, годы	63,0±7,4	61,83±8,0	0,52
ЧСС, уд/мин	75,5±4,09	74,7±4,25	0,72
ИБС, годы	6,96±3,25	9,56±3,25	0,29
ХОБЛ, годы	7,43±3,41	6,14±2,37	0,71
СтСт, ФК I	36,7%	33,3%	0,77
СтСт, ФК II	30,0%	30,0%	1,0
СтСт, ФК III	33,33%	36,7%	0,77
ХОБЛ, I стадия	30%	33,33%	0,85
ХОБЛ, II стадия	53,33%	50%	0,85
ХОБЛ, III стадия	16,66%	16,66%	1,0
ХСН, ФК I	6,7%	10%	0,68
ХСН, ФК II	67%	67%	1,0
ХСН, ФК III	26,7%	23,3%	0,81
Индекс коморбидности, баллы	4,31±0,56	4,19±0,97	0,36

Таблица 2. Медикаментозная терапия в сравниваемых группах

Лекарственные препараты	1-я группа	2-я группа	p
Бисопролол	100%	100%	1,0
Аспирин	93%	97%	0,92
Статины	36%	33%	0,85
Антагонисты кальция	27%	30%	0,83
Нитраты	46%	50%	0,87
Диуретики	30%	30%	1,0
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	57%	60%	0,8
Бета-2-агонисты	50%	57%	0,77
Ингаляционные холинолитики	50%	50%	1,0
Ингаляционные кортикостероиды	20%	17%	0,78

В дизайне исследования 1-я группа (основная) в целях более эффективного контроля ЧСС получала бисопролол в комбинации с ивабрадином. Во 2-й группе (контрольной) продолжали лечение  $\beta$ -адреноблокаторами. Дозу ивабрадина титровали от 10 мг до 15 мг в сутки на 2-м или 3-м визите, причем начальная доза ивабрадина составляла 10 мг в сутки. Одновременно во 2-й группе на 2-й и 3-й визитах проводили титрацию дозы бисопролола (от 2,5 мг/сут до 10 мг/сут) для достижения оптимальной частоты.

На 1-м визите, который был предусмотрен через 14 дней, анализировали показатели гемодинамики, проводилось ХМ-ЭКГ с целью определения среднесуточной ЧСС, выявления различных нарушений ритма сердца, а также определения толерантности к физической нагрузке (ТФН). Также оценивалось качество жизни пациентов с помощью опросников качества жизни. В последующем были предусмотрены еще 2 визита, через 1 и 2 месяца. На каждом визите определяли ЧСС, АД, безопасность и эффективность терапии при анализе дневника самоконтроля, изучали число

приступов стенокардии и переносимость физических нагрузок. На 3-м визите вновь проводилось ХМ-ЭКГ и изучение качества жизни в динамике.

### Результаты исследования

Исходная ЧСС, ТФН и качество жизни больных не различались. На 2-м визите в обеих группах выявлено снижение ЧСС на 4-5 ударов в мин. соответственно, но изменения были недостоверными (таблица 3). Такое снижение ЧСС не привело к изменениям частоты приступов стенокардии в обеих группах.

Через 8 недель наблюдения было выявлено достоверное снижение среднесуточной ЧСС в 1-й группе: от  $71,63 \pm 4,73$  до  $67,03 \pm 3,18$  ( $p=0,006$ ). При детальном анализе было обнаружено достоверное снижение дневной ЧСС от  $85,63 \pm 3,8$  до  $78,03 \pm 3,18$  ( $p=0,04$ ) и недостоверное ночной ЧСС от  $65,96 \pm 2,6$  до  $63,2 \pm 2,8$  ( $p=0,06$ ). Через 8 недель наблюдения во 2-й группе наблюдалось недостоверное снижение ЧСС: от  $70,4 \pm 3,69$  до  $69,63 \pm 3,05$  ( $p=0,06$ ), дневной ЧСС от  $83,96 \pm 4,6$  до  $81,2 \pm 2,8$  ( $p=0,07$ ), ночной ЧСС от  $64,82 \pm 2,8$  до  $63,2 \pm 2,4$  ( $p=0,08$ ). Данные по динамике ЧСС представлены в таблице 3.

При изучении частоты приступов стенокардии через 8 недель выявлено достоверное снижение частоты приступов стенокардии в неделю в 1-й группе и недостоверное во 2-й группе (рисунки 1 и 2).

Таблица 3. Динамика ЧСС в группах сравнения

	ЧСС, уд/мин (исходно)	p	ЧСС уд/мин (через 2 недели)	p	ЧСС, уд/мин через 8 недель
1 группа	$75,5 \pm 4,09$	0,18	$71,63 \pm 4,73$	0,006	$67,03 \pm 3,18$
2 группа	$74,7 \pm 4,25$	0,45	$70,4 \pm 3,69$	0,06	$69,63 \pm 3,05$

При изучении уровня переносимости физических нагрузок было обнаружено повышение уровня ТФН в зависимости от стадии ХОБЛ. Так, в

1-й группе повышение ТФН обнаружено у больных I и II стадиями ХОБЛ (таблица 4). Во 2-й группе достоверного повышения ТФН не выявлено, однако у больных II стадией ХОБЛ также отмечалось увеличение ТФН. У больных III стадией ХОБЛ в обеих группах изменений уровня ТФН выявлено не было. Данные по динамике ТФН в сравниваемых группах представлены в таблице 4. Учитывая более высокую физическую активность больных I и II стадиями ХОБЛ, можно предположить высокую значимость полученных результатов именно для этих пациентов.

Таблица 4. Динамика ТФН в сравниваемых группах

Группы	ХОБЛ	ТФН, Ватт (исходно)	ТФН, Ватт (через 8 недель)	p
1 группа	I стадия	63,5±14,7	78,33±11,77	0,01
	II стадия	62,8±78,2	66,43±6,53	0,05
	III стадия	50,0±14,5	50,81±516	0,9
2 группа	I стадия	62,9±10,4	64,09±9,44	0,59
	II стадия	64,2±7,8	67,73±74,27	0,06
	III стадия	58,8±5,9	59,0±8,04	0,9

При изучении результатов по пяти шкалам Сизтловского опросника стенокардии в 1-й группе изменения (улучшение) по шкале ограничения физических нагрузок обнаружены у больных I стадии ( $p=0,07$ ) и II стадии ( $p=0,04$ ) ХОБЛ. Однако у больных III стадией ХОБЛ изменений не было. По шкалам стабильности приступов стенокардии и частоты приступов стенокардии так же были выявлены достоверные изменения (уменьшение приступов стенокардии) у больных I и II стадией ХОБЛ ( $p=0,04$ ). Во 2-й группе для больных ХОБЛ I и II стадии так же отмечалась положительная динамика по трем шкалам опросника SAQ - ограничение физических

нагрузок, стабильность приступов, частота приступов - но результат был статистически не достоверным. По шкалам удовлетворенности лечением и отношению к болезни в обеих группах за время наблюдения достоверных изменений не было. Таким образом, можно предположить позитивное влияние ивабрадина на качество жизни пациентов с сочетанием СтСт и нетяжелых стадий ХОБЛ, за счет снижения частоты приступов стенокардии и лучшей переносимости физических нагрузок.

Добавление ивабрадина к лечению бета-адреноблокаторами в течение 2-х месяцев не повлияло на показатели функции внешнего дыхания. При сравнении показателей  $ОФВ_1$  до назначения и после лечения ивабрадином в течение 2-х месяцев, достоверно не различались и составили  $68,3 \pm 2,5$  и  $68,1 \pm 2,4$  соответственно ( $p=0,88$ ). Полученные нами результаты не противоречат современным литературным данным, согласно которым можно сделать вывод о том, что применение ивабрадина не влияет на бронхиальную проходимость и объемные показатели, и может найти применение в клинической практике при лечении стенокардии у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ [18].

Комбинация переносимых доз бисопролола с ивабрадином безопасна и позволяет добиться адекватного снижения ЧСС, что сопровождается максимальным антиангинальным эффектом, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, и как следствие, повышением качества жизни больных по сравнению с таковыми на фоне монотерапии бисопрололом.

## **Выводы**

1. Применение ивабрадина в комбинации с бета-адреноблокаторами у больных СтСт с коморбидной ХОБЛ эффективнее снижает частоту сердечных сокращений, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и ослабляют стенокардию, чем монотерапия бета-адреноблокаторами.

2. На фоне лечения ивабрадином в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами улучшаются показатели качества жизни, связанной со стенокардией.
3. Добавление ивабрадина к лечению  $\beta$ -адреноблокаторами в течение 2-х месяцев не усилило бронхиальную обструкцию по данным оценки функции внешнего дыхания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aalbers J. Comparison of ivabradine plus beta-blockers versus beta-blocker therapy only. - *Cardiovasc J Afr.* - 2010. - 21(2). – С. 116.
2. Ashrafian H., Violaris A. G. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. - *Prim Care Respir J.* - 2005. - 14(5). – С. 236-241.
3. Camsari A., Arikan S., Avan C. et al. - Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. - *Heart Vessels.* – 2003. - 18(4). – С. 188-192.
4. Curkendall S. M., DeLuise C., Jones J. K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - *Annals of epidemiology.* – 2006. – Т. 16. № 1. – С. 63–70.
5. Hunninghake D. B. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(1): 44-9.
6. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. – *Lancet.* – 2008. - DOI:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
7. Koester R., Kaehler J., Ebel H. et al. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. - *Clin Res Cardiol.* – 2010. - 99(10). – С. 665 - 672.

8. Liang M., Puri A., Devlin G. Heart Rate and Cardiovascular Disease: An Alternative to Beta Blockers. - *Cardiol Res Pract.* – 2009. - 179350.
9. Mapel D.W., Dedrick D., Davis K. et al. Trends and cardiovascular comorbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. – *Journal of chronic obstructive pulmonary disease.* – 2005. – Т. 2. № 1. – С. 35–41.
10. Rosano G. M., Vitale C., Volterrani M. Heart rate in ischemic heart disease. The innovation of ivabradine: more than pure heart rate reduction. - *Adv Ther.* – 2010. - 27(4). – С. 202 - 210.
11. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. - *Cochrane Database Syst Rev.* 2005. - 19;(4). - CD003566.
12. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C. P. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. - *Chest.* – 2005. – Т. 128. № 4. – С. 2068–2075.
13. Singh B. N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduce heart rate. – *J Cardivasc Pharmacol Ther.* – 2001. - №6. – С. 313 – 331.
14. Soriano J. B., Rigo F., Guerrero D. et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. - *Chest.* – 2010. – Т. 137. № 2. – С. 333–340.
15. Агеев Ф.Т., Макарова Г.В. и соавт. Эффективность и безопасность комбинации  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола и ингибитора If-каналов ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких. – *Кардиология.* – 2010. - №10. – С.
16. Козлова Л. И., Бузунов Р. В., Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. - *Терапевтический архив.* – 2001. - №3. – С. 23 –

17. Коломоец Н. М., Бакшеев В. И., Зарубина Е. Г. И соавт. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией. - Клиническая медицина. – 2008. - №5. – С. 44 -
18. Комлев А. Д., Кузьяев А. И., Ласкин Г. М. и соавт. Влияние блокатора If-каналов ивабрадина на показатели функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в период стабильного течения заболевания. - Терапевтический архив. – 2010. - №3. – С. 23 –
19. Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Бирюченко М. В. И соавт. Оценка клинической эффективности включения ивабрадина и небиволола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с дисфункцией левого желудочка. - Терапевтический архив. – 2008. - №9. – С. 40 – 44.
20. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. И соавт. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. - Кардиология. – 2005. - №10. – С. 45 – 50.