

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ІВАБРАДИНУ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Р. І. Яцишин, П. Р. Герич, Н. В. Чернюк, М. Я. Сухоробська
*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра
внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології
ім. акад. Є.М. Нейка; 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0674101096; e-mail: s_marya@mail.ru*

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності і безпеки івабрадину («Кораксан», «Servier», Франція), як складника базової терапії ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) II-III ст. У роботі наведені результати дослідження клінічних і функціональних показників дихальної і серцево-судинної систем у 44 пацієнтів із поєднаною кардіореспіраторною патологією (КРП), які шляхом рандомізації були розділені на 2 групи (основну і групу порівняння). Основну групу склали 26 пацієнтів, які отримували базову терапію, другу – 18 пацієнтів (група порівняння), які отримували комплексну терапію з включенням до базової терапії івабрадину в дозі від 5 до 10 мг, який призначали методом титрування. У 19 (67,85%) пацієнтів основної групи діагностовано стабільну стенокардію напруження (ССН) I ФК, у 7 (32,14%) – II ФК.

У пацієнтів, які отримували комплексну терапію, встановлено зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) в середньому з $(81,4 \pm 3,6)$ в/хв. до $(68,3 \pm 3,8)$ в/хв., зменшення кількості нападів стенокардії в середньому з $(12,1 \pm 1,9)$ до $(8,41 \pm 1,5)$ на тиждень ($p < 0,05$), зниження дози нітратів (нітрогліцерину) в середньому з $(12,6 \pm 2,1)$ до $(9,80 \pm 1,2)$ таблеток на тиждень, ($p < 0,05$). Встановлено зменшення кількості випадків надшлуночкової екстрасистолії з $(9,8 \pm 2,0)$ до $(3,8 \pm 1,2)$ на добу ($p < 0,05$) і шлуночкової екстрасистолії (ШЕС) – з $(13,8 \pm 2,9)$ до $(5,8 \pm 1,4)$ на добу, ($p < 0,05$) при відсутності впливу препарату на провідникову систему серця (зміни інтервалів P-R, Q-N, зубця T були невірогідними, ($p > 0,05$)).

Ключові слова: *ХОЗЛ, супутня і коморбідна ІХС, системне запалення, супутні захворювання, івабрадин.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. На сьогодні ХОЗЛ розглядається як хронічне дифузне неалергічне персистуюче запалення бронхів, паренхіми легень та судин, яке характеризується локальним і системним запаленням, у клінічній картині якого домінує обструктивний тип дихальної недостатності (ДН), з системними наслідка-

ми або супутніми захворюваннями [1]. Наведене визначення вказує на одночасне існування і присутність у хворих із ХОЗЛ як системних проявів (системних ефектів, системних реакцій, системних наслідків), так і власне супутніх захворювань [2-4]. Між системними ефектами і супутніми захворюваннями існує істотна різниця, яка витікає з самої їх суті, оскільки ХОЗЛ з його хронічним перебігом, кумуляцією тривалодіючих факторів ризику і тривалим прийомом лікарських засобів програмує виникнення системних проявів (кардіоваскулярна патологія (КВП), остеопороз, кахексія, поліцитемія і ін.), які можуть значно погіршувати його перебіг [2, 3, 5, 6]. Водночас, основні прояви прогресування ХОЗЛ, які мають на різних фазах хвороби різну виразність і різну значущість, є в свою чергу чинниками погіршення перебігу хронічних супутніх захворювань: ІХС, пневмонії, туберкульозу, бронхіальної астми [7, 8]. Недостатня увага системним проявам і супутнім хворобам, а інколи неадекватна оцінка їх впливу на основні клінічні симптоми ХОЗЛ, є нерідко причиною діагностичних і лікувальних помилок [2, 3, 8].

Визнання наявності екстрапульмональних проявів ХОЗЛ є клінічно значимим. Одними із потенційних системних проявів ХОЗЛ розглядається КВП, серед яких важливе місце займають ушкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, атеросклероз із формуванням ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ) чи легенева гіпертензія (ЛГ) із подальшим розвитком хронічного легеневого серця (ХЛС) [7, 9, 10]. Висловлюється припущення, що власне персистуюче запалення, яке характерне для ХОЗЛ, робить основний внесок у патогенез серцево-судинних захворювань, зокрема ІХС [2, 3, 11, 12]. Великі епідеміологічні дослідження і окремі наукові роботи продемонстрували, що провідною причиною летальності хворих із ХОЗЛ помірного і тяжкого перебігу є не стільки ДН (безпосередні порушення бронхіальної прохідності і редукція легеневої функції), як традиційно прийнято вважати, а серцево-судинні ефекти [12-14]. Причинами розвитку системних ефектів вважають гіпоксію і гіперкапнію із вторинними змінами симпатико-адреналової, ренін-ангіотензивної і імунної систем [8, 15, 16]. Прихильники цієї концепції звертають увагу на чіткий зв'язок ІХС із частими загостреннями ХОЗЛ [17, 18].

Проблема поєданого розвитку ХОЗЛ та ІХС набуває виключної актуальності, оскільки така патологія викликає немалі труднощі в розробленні програми медикаментозної терапії [2, 3, 14]. При поєднанні ІХС і ХОЗЛ спостерігається більш швидкий розвиток серцевої недостатності (СН) та формування рефрактерності до лікування [20].

Лікування і вторинна профілактика ІХС, яка розвинулася на тлі ХОЗЛ, і в ХХІ ст. залишається однією із актуальних задач практичної кардіології в зв'язку з високою поширеністю і достатньо високою інвалідизацією і смертністю від даних захворювань [7, 14, 19]. Не дивлячись на очевидні успіхи в лікуванні ІХС, які пов'язані з широким впрова-

дженням високоефективних холестеринпонижуючих препаратів, фібринолітиків, ангіопластики, перспективних методів неоангіогенезу традиційна антиангінальна терапія залишається в арсеналі кардіологів і терапевтів, а можливості удосконалення існуючих на сьогоднішній день фармакологічних груп гемодинамічно активних антиангінальних середників практично вичерпані [16, 21]. На сьогодні впроваджується в клінічну практику препарат івабрадин, який був зареєстрований в Україні 2005 року. Препарат уже внесений в європейські рекомендації з лікування хворих із стабільною стенокардією. Так, в останніх рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology/ESC) з лікування стабільної стенокардії відмічається, що, в зв'язку з підтвердженням антиангінальної ефективності [22-24], івабрадин можна застосовувати в якості альтернативи β -адреноблокаторам у пацієнтів, які не переносять препарати цієї групи [21]. На сьогодні проводиться декілька великомасштабних міжнародних рандомізованих клінічних випробувань препарату. Україна активно бере участь в двох із них – BEAUTIFUL і SHIFT з вивчення ефективності івабрадину у пацієнтів із ІХС, які уже отримували β -блокатори, але у яких ЧСС зберігається більше 70 уд/хв. Крім оцінки клінічної ефективності, передбачається додаткове вивчення ряду електрофізіологічних характеристик міокарда із залученням неінвазивних методів, включаючи добове моніторування (ДМ) ЕКГ, велоергометрію (ВЕМ).

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності і безпеки івабрадину у складі базової терапії у хворих із ХОЗЛ у поєднанні з ІХС, оскільки особливості клінічної дії препарату у хворих цієї категорії маловивчені.

Матеріали і методи. Обстежено 44 пацієнти з верифікованим діагнозом загострення ХОЗЛ помірного і тяжкого ступенів перебігу, які лікувалися в алергологічному ОКЛІ та пульмонологічному відділенні ОКФПЦ м. Івано-Франківська. Усі пацієнти із мікст-патологією (ХОЗЛ+ІХС I-II ФК) шляхом рандомізації були розділені на 2 групи. Першу (основну) групу склали 26 пацієнтів, які отримували базову терапію, другу – 18 пацієнтів (група порівняння), які отримували комплексну терапію з включенням до базової терапії івабрадину в дозі від 5 до 10 мг, яку визначали методом титрування. Середній вік пацієнтів обох груп не мав статистичних відмінностей і становив відповідно (56,7 \pm 1,28) та (58,7 \pm 2,38) року, ($p>0,05$). Середня тривалість перебігу ІХС в групах порівняння становила від (5,6 \pm 2,03) до (7,8 \pm 1,8) року, ($p<0,05$). Всі пацієнти були репрезентовані за віком, статтю, важкістю захворювання, активністю запального процесу, ЧСС і рівню АТ. Середня ЧСС у обох групах була порівнювана й становила (79,8 \pm 5,2) і (81,4 \pm 3,6) за хв, відповідно ($p>0,05$). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (ПЗО) без явних ознак захворювань бронхолегенної системи та іншої патології внутрішніх органів.

Діагноз ХОЗЛ був верифікований за стадіями захворювання відповідно до Наказу МОЗ України за №128 від 19.03.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальності «Пульмонологія» та положеннями, сформульованими в документі GOLD [1, 25].

Клініко-інструментальні характеристики структурно-функціональних порушень роботи серця трактували відповідно до Наказу №436 МОЗ України від 03.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» та рекомендацій Асоціації кардіологів України (2006) [26]. Діагноз коморбідної ІХС підтверджено в процесі динамічного клінічного, лабораторного та інструментального досліджень в умовах стаціонару під час лікування останнього загострення за критеріями, які були розроблені нами в клініці. Діагностика супутньої ІХС ґрунтувалася на свідченнях про перенесений інфаркт міокарда (ІМ) (витяг із історії хвороби, характерні зміни ЕКГ), а також на типових клінічних виявах стенокардії, які були підтверджені інструментальними методами дослідження.

Комплекс досліджень, крім стандартного клінічного обстеження, включав ЕКГ в 12 відведеннях, ДМ ЕКГ, велоергометрію (ВЕМ). Добове моніторування ЕКГ (ДМЕКГ) проводили за допомогою програмного комплексу «Міокард-ІІ» ООО «НИМП ЕСН» (Росія) за прийнятими рекомендаціями [26]. У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і ІХС стан коронарного резерву визначали за результатами ступінчастої безупинно наростаючої ВЕМ, починаючи з потужності 25 Вт. Результати ВЕМ оцінювали на підставі класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів, 1986 р.

Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові, сечі, харкотиння. Крім того, проводили біохімічне, імунологічне і імуноферментне дослідження крові.

З метою лікування ХОЗЛ хворі приймали інгаляції тіотропію броміду (18 мкг на добу) на фоні прийому інших лікарських засобів (ЛЗ), які передбачені вітчизняним рекомендаційним «Протоколом» [24]. Протизапальна терапія у пацієнтів із низькими вихідними показниками ОФВ₁ (менше 50% від належного), або пацієнтам з частими загостреннями (3 і більше за останній рік) включала призначення інгаляційного глюкокортикостероїду (іГКС) – беклометазон по 100 мкг 3 рази на добу. Всім хворим пропонувалася програма відмови від паління.

Пацієнти основної групи отримували стандартну терапію ІХС у відповідності до вітчизняних стандартів і рекомендацій Європейського товариства кардіологів [30]: ацетилсаліцилова кислота (80-160 мг/добу), ізосорбїду динітрат (40 мг/добу), статини (40 мг/добу), а у разі АГ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (починаючи з 5 мг на добу з поступовим підвищенням дози до 20 мг на добу) до нормалізації АТ. Пацієнти групи порівняння отримували комбіновану терапію з

включенням в її склад препарату івабрадин. Враховуючи наявність ХОЗЛ, яке поглиблює величину гіпоксії через виражену бронхообструкцію і гіпоксемію, вважали за доцільне збільшити дозу препарату шляхом титрування від 5 до 7,5-10 мг/добу, в середньому 7,5 мг/добу, відповідно до переносимості, передусім з урахуванням впливу на клінічні симптоми ХОЗЛ, показники ФЗД, ЧСС, АТ і ВЕМ. При виборі дози ми виходили із результатів рандомізованого багатоцентрового, подвійного плацебо-контрольованого дослідження, в якому доказано, що дози 5 і 10 мг івабрадину практично однаково ефективні у хворих із ССН (BEAUTIFUL, 2008). Безпеку застосування івабрадину визначали за наявністю ускладнень і самопочуття хворого. Протягом періоду спостереження дози препаратів суттєво не змінювалися. Результати обстеження оцінювали через 14 днів, 3 і 6 місяців.

Всі пацієнти, як в основній, так і в контрольній групі, завершили дослідження за протоколом в повному об'ємі. Дострокового виходу хворих із дослідження зафіксовано не було.

Етична сторона. Особливої етичної експертизи не вимагалось, оскільки Івабрадин ліцензований в Україні для застосування у хворих із ІХС. Протокол дослідження був затверджений на засіданні етичної комісії, всі хворі підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку результатів і розрахунки показників проводили за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows. Всі дані аналізували методом описової статистики. Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (середнє значення – М та стандартне відхилення – $\pm m$). Вірогідність відмінностей між групами пацієнтів, або взаємозв'язку між показниками, розраховували за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r) і за допомогою t -критерію за Стьюдентом. Різниці рахували вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. За результатами обстеження, у пацієнтів обох груп (табл. 1) виявлені невірогідні різниці щодо тяжкості основної хвороби та виразності обструктивних порушень, ($p > 0,05$). У групі із КРП обструктивні порушення бронхіальної прохідності середнього ступеню виявлено у 16 (36,36%) пацієнтів, а тяжкого ступеня – у 28 (63,54%). У більшості пацієнтів із загостренням ХОЗЛ II-III ст. і ІХС I-II ФК показник $ОФВ_1$ знаходився в діапазоні 40-55% від належних величин. Падіння $МОШ_{25\%}$, $МОШ_{50\%}$ і $МОШ_{75\%}$ засвідчило обструкцію як центральних, так і периферичних дихальних шляхів. У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ II-III ст. в поєднанні із ІХС I-II ФК зниження показників ЖЄЛ вказувало також на рестриктивні процеси в легенях.

У 19 (67,85%) пацієнтів основної групи діагностовано ССН I ФК, у 7 (32,14%) – II ФК. Серед пацієнтів з групи порівняння ССН I ФК діагностовано у 11 (68,75%), II ФК – у 5 (31,24%).

Таблиця 1. Респіраторні симптоми, показники ФЗД та ЧСС у пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ II-III ст. та в поєднанні із ІХС I-II ФК

Показники	Основна група (n=26)	Група порівняння (n=18)
Кашель, бали	2,87±0,18	2,45±0,15
Задишка, бали	2,91±0,16	2,55±0,18
Хрипи, бали	2,86±0,17	2,41±0,19
Продукція харкотиння, бали	2,81±0,14	2,17±0,13
ЖСЛ, % від належного	59,9±2,13	55,1±3,95
ФЖСЛ, % від належного	62,8±2,08	57,2±3,88
ОФВ ₁ , % від належного	46,4±1,91	41,3±3,93
Індекс Тіфно, % від належного	67,42±1,98	63,3±3,91
МОШ ₇₅ , % від належного	24,52±0,52	23,68±0,42
МОШ ₅₀ , % від належного	13,2±0,42	13,3±0,38
МОШ ₂₅ , % від належного	17,2±0,44	16,8±0,39
ЧДР, хв	22,50±0,46	22,00±0,55

Важливим, на нашу думку, виявилися результати вивчення розподілу клінічних форм ІХС у хворих із ХОЗЛ залежності від віку. Встановлено, що у хворих із ХОЗЛ, старших за 60 років, частота виявлення ІХС перевищувала аналогічний показник у пацієнтів, молодших 60 років у 1,5 разу і у 2,3 разу – у хворих віком до 50 років. До 60 років ССН і ІМ відмічалися з однаковою частотою, після 50 років частота ІМ в 1,2 разу перевищувала ССН.

Після закінчення стаціонарного лікування у 21 (75,0%) пацієнта із основної групи відмічено розширення рухового режиму, зменшення числа нападів стенокардії і кількості нітрогліцерину. 6 (21,42%) пацієнтів із цієї групи вказували на відсутність будь яких змін у суб'єктивному статусі, а в одного (5,89%) пацієнта встановлено зниження толерантності до фізичного навантаження. В групі порівняння суб'єктивну позитивну оцінку фізичного стану відмічено у 14 (87,50%) пацієнтів, а 2 (12,50%) пацієнти оцінили свій стан як «без погіршення». В цій же групі у 14 (87,50%) пацієнтів встановлено збільшення рухової активності і зменшення числа нападів стенокардії.

У групі пацієнтів, які отримували базову терапію, ЧСС склала (68,3±3,8) за хв, а під час фізичного навантаження – (98,3±4,2) за хв. У хворих, які отримували комплексну терапію, відмічено вірогідне змен-

шення середньої ЧСС в спокою з $(81,4 \pm 3,6)$ до $(62,3 \pm 3,2)$ уд/хв, ($p < 0,05$) і середньої ЧСС під час фізичного навантаження з $(117,4 \pm 5,1)$ до $(93,4 \pm 4,4)$ уд/хв, ($p < 0,05$), тобто, середня ЧСС в спокою зменшилася – на 19,1 (23,5%) уд/хв, ($p < 0,05$), а при фізичному навантаженні – на 24,0 (21,45%) уд/хв, ($p < 0,01$), що було значно ефективніше, ніж у хворих, які отримували базову протиішемічну терапію (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив стандартної і комплексної терапії ІХС у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ на електрофізіологічні показники за результатами ДМ ЕКГ на час закінчення стаціонарного лікування

Показник	Основна група (n=28)		Група порівняння (n=16)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЧСС, хв	81,4±3,6	68,3±3,8*	79,8±2,2	62,3±2,1***
ЧСС під час навантаження, хв	119,4±5,1	98,4±4,4**	117,4±4,1	93,4±3,4***
Кількість БЕІМ	4,7±0,3	3,9±0,22*	4,3±0,2	3,4±0,1***
Кількість ЕБІМ	1,9±0,6	1,1±0,5	1,8±0,4	1,6±0,3
ДТІМ, хв.	34,5±2,1	21,3±2,3***	36,7±2,6	11,3±1,3***

Примітка. Достовірність різниці показників після лікування у порівнянні з такими до лікування: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

За клінічними даними у пацієнтів основної групи встановлено зменшення числа нападів стенокардії в середньому з $(12,1 \pm 1,1)$ до $(8,41 \pm 1,5)$ на тиждень, ($p < 0,05$) і зниження дози нітратів в середньому до $(9,80 \pm 1,2)$ таблеток на тиждень, ($p < 0,05$) (табл. 3). В той же час, у пацієнтів групи порівняння на тлі комплексної терапії наступило вірогідне зменшення ($p < 0,05$) частоти і тяжкості нападів стенокардії, що привело до зниження тижневої потреби в нітрогліцерині на 30%.

При призначенні івабрадину відмічено зменшення числа епізодів порушення ритму серця (ПРС). Встановлено зменшення кількості випадків надшлуночкової екстрасистолії з $(9,8 \pm 2,0)$ до $(3,8 \pm 1,2)$ на добу ($p < 0,05$) і шлуночкової екстрасистолії – з $(13,8 \pm 2,9)$ до $(5,8 \pm 1,4)$ на добу, ($p < 0,05$) при відсутності впливу препарату на провідникову систему серця (зміни інтервалів P-R, Q-N, зубця T були невірогідними), ($p > 0,05$). Крім того, антиангінальна ефективність івабрадину супроводжувалася вірогідними змінами показників, які свідчать про антиішемічну дію препарату. Так, за результатами дослідження, після закінчення стаціонарного лікування в групі хворих, які приймали комплексну терапію, величина ДТІМ зменшилася з $(36,7 \pm 2,6)$ до $(11,3 \pm 1,3)$ на хв, або на (69,21%), ($p < 0,05$). У пацієнтів із стандартною терапією, величина ДТІМ зменшилася – з $(34,5 \pm 2,1)$ до $(21,3 \pm 2,3)$ на хв або на (38,87 %), ($p < 0,01$) (табл. 2).

У пацієнтів основної групи, за даними ДМ ЕКГ, встановлено зменшення кількості больових епізодів ішемії міокарда (БЕІМ) за добу з $(4,7 \pm 0,3)$ до $(3,9 \pm 0,22)$, тобто на $(17,1\%)$. У пацієнтів групи порівняння відмічено вірогідне зменшення кількості БЕІМ з $(4,3 \pm 2,8)$ до $(3,4 \pm 2,1)$ на добу, тобто на $(19,3\%)$, $(p < 0,05)$. У цієї ж групи пацієнтів виявлено зменшення кількості «німих» епізодів ішемії міокарда за добу на $(20,1 \pm 2,6\%)$, $(p < 0,05)$. Поряд із зменшенням кількості больових і безбольових епізодів ішемії міокарда і сумарної тривалості ішемії міокарда (ДТІМ) встановлено вірогідне зменшення ступеню депресії сегменту ST з $(1,6 \pm 0,13)$ до $(0,9 \pm 0,08)$ мм, $(p < 0,05)$ (табл. 2).

Циркадний індекс після лікування івабрадином підвищився і досяг нижньої межі норми – $(1,28 \pm 0,1)$.

У пацієнтів основної групи і групи порівняння фізична толерантність, за даними велоергометрії, виросла відповідно на 14% і 18% , $(p < 0,05)$, а за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, – відповідно на 26% і $31,6\%$, $(p < 0,05)$.

Підвищення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів, які отримували комплексну терапію, засвідчило про покращення коронарного і міокардіального кровопостачання. Так, за результатами велоергометрії (ВЕМ) встановлено збільшення загальної тривалості навантаження до виникнення нападу стенокардії або ішемічних змін ЕКГ з $(248,3 \pm 12,45)$ сек. до $(318,2 \pm 21,65)$ сек., тобто на $22,0\%$, $(p < 0,05)$ і вірогідно збільшився ріст порогової потужності навантаження з $(63,9 \pm 1,59)$ Вт до $(74,3 \pm 3,52)$ Вт, на $16,0\%$, $(p < 0,05)$. У пацієнтів, які отримували стандартну терапію, підвищення порогової потужності навантаження і тривалості навантаження були меншими (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив стандартної і комплексної терапії ІХС у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ на показники ВЕМ

Показник	Основна група (n=28)		Група порівняння (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Порогова потужність навантаження, Вт	$64,7 \pm 1,1$	$68,5 \pm 1,4^*$	$63,9 \pm 1,59$	$74,3 \pm 3,52^*$
Тривалість навантаження, сек.	$251,2 \pm 17,9$	$298,2 \pm 13,54^*$	$248,3 \pm 12,45$	$318,2 \pm 21,65^*$

Примітка. Достовірність різниці показників після лікування у порівнянні з такими до лікування: * – $p < 0,05$

Переносимість івабрадину в складі базової терапії була доброю. Побічні ефекти комплексної терапії виявлені у 2 ($7,69\%$) пацієнтів, які проявлялись недовготривалими зоровими симптомами і закрепамі, і

зникли без відміни препарату через тиждень. За результатами дослідження скоротливої функції серця не виявлено ознак, які б свідчили про негативний інотропний ефект івабрадину.

Обговорення. Поєднання ХОЗЛ і ІХС є прогностично несприятливим внаслідок взаємного патогенетичного обтяження перебігу цих захворювань і раннього розвитку ХЛС [2, 3, 14]. Не дивлячись на цілу низку спостережень, що вказують на синтропію захворювань дихальної і серцево-судинної систем, вирішенню питання терапії ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ надається недостатньо уваги [27, 28]. Більше того, пацієнти із ХОЗЛ і супутніми захворюваннями, як правило, виключаються із протоколів контрольованих клінічних досліджень. Відомо, що поєднаний перебіг ХОЗЛ і ІХС веде не тільки до зміни клінічної симптоматики, але створює труднощі у виборі консервативної терапії. Так, базисна терапія ХОЗЛ, яка споріднена із зростанням ЧСС, збільшує навантаження на міокард в умовах хронічної дихальної гіпоксії і підвищує ризик фатальних ускладнень, що вимагає коригуючих заходів [29]. У переважній більшості випадків в лікуванні ІХС, яка перебігає на тлі ХОЗЛ, призначають β -адреноблокатори як препарати, в яких поєднуються пряма та опосередкована дія на механізми її формування [28-30]. Ефект їх позитивної дії у хворих із ІХС викликаний, насамперед, негативною їх інотропною дією, у результаті якої знижується потреба міокарда в кисню, подовжується діастола, що сприяє збільшенню коронарного кровоплину [27, 28]. Водночас, як вказують результати проведених досліджень, β -адреноблокатори викликають потовщення слизової оболонки, спазм гладенької мускулатури бронхів і погіршують прохідність дрібних дихальних шляхів із-за збільшення секреції слизу [29, 31]. Негативний вплив β -адреноблокаторів на бронхіальну прохідність обернено-пропорційний ступеню кардіоселективності, тому в різних препаратів він неоднаковий. Відомо також, що селективність β -адреноблокаторів є характеристикою відносною і для хворих із високою реактивністю бронхів, є недостатньою. Крім того, ступінь селективності різко зменшується при підвищенні дози препарату [29, 30]. За результатами 15-річного моніторингу ФЗД у хворих із ХОЗЛ у поєднанні із ІХС, які отримували β -адреноблокатори, доведено швидше прогресування бронхіальної непрохідності [8, 31].

Відомо, що ЧСС і варіабельність ритму серця (ВРС) володіють незалежною прогностичною цінністю скоротливої функції міокарда та виникнення аритмій, що дозволяє провести оцінку вегетативної регуляції серцевої діяльності у хворих з КРП [32]. До причин збільшення ЧСС та ПРС у хворих із ІХС на тлі ХОЗЛ відносять підвищення тону симпатичної нервової системи, зміна щільності β -адрено- і холінорецепторів в бронхах і судинах малого і великого кола кровообігу, наявність гіпоксії, прийом бронхолітичних препаратів, поява зон асинергії міокарда і його підвищена збудливість, активація процесів перекисного окислення ліпі-

дів [16, 30, 32]. Відомо також, що у хворих із хронічними формами ІХС без СН, помітна схильність до симпатикотонії, яка асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. До недавнього часу збільшенню ЧСС не надавали особливого значення. Водночас в ряді великих міжнародних дослідженнях, які проведені в недавній час, зокрема, CASS, IVEST, показано, що ЧСС є незалежним фактором ризику як загальної, так і кардіоваскулярної смертності. В дослідженні BEAUTIFUL [33] проаналізовано зв'язок серцево-судинних наслідків з базальною ЧСС. Доведено, що збільшення ЧСС на кожні 5 ударів в хвилину веде до збільшення ризику серцево-судинної смерті на 8%, госпіталізацій в зв'язку з СН на 16%, виникнення ІМ на 7%. Тому ЧСС повинна враховуватися при виборі оптимальної консервативної терапії у хворих із КРП, особливо в тих клінічних ситуаціях, коли застосовані препарати можуть призвести до збільшення ЧСС. Необхідно також враховувати, що β_2 -агоністи короткої дії, а також тривале застосування β_2 -агоністів пролонгованої дії без ГКС у хворих із ХОЗЛ збільшує час проведення імпульсу через атріовентрикулярний вузол, зменшуючи тим самим рефрактерний період вузла і міокарда, що дає підставу віднести їх до препаратів з проаритмогенним ефектом [29, 31]. Короткодійні β_2 -агоністи здатні викликати гіпокаліємію, інші метаболічні і електричні зміни, включаючи збільшення інтервалу Q-T. Ці ефекти небажані у осіб з гіпоксією, гіперкапнією, супутніми захворюваннями серця. У хворих із ХОЗЛ, як відомо, одним із основних факторів, які ушкоджують міокард, є гіпоксемія, яка може викликати гіпоксемічну міокардіодистрофію [34-36]. Отже, проблема зниження ЧСС в адекватних межах без негативного впливу на скоротливу функцію міокарда та атріовентрикулярну провідність при достатньому антиангінальному і антиішемічному ефекті є особливо актуальною при медикаментозному лікуванні хворих із ІХС, яка перебігає із тахікардією. В цьому зв'язку особливу цікавість представляє новий напрям в лікуванні ІХС, зокрема ССН, який спрямований на сповільнення ЧСС, що досягається використанням препаратів «ритмосповільнюючої терапії», першим представником якої є Іф-інгібітор селективної і специфічної дії івабрадин. Івабрадин на сьогоднішній день вважається абсолютно інноваційним препаратом в лікуванні стенокардії, який здатний якісно змінити життя [23, 24, 32]. Він знижує ЧСС, діючи безпосередньо на синусовий вузол, селективно інгібуючи його f-канали (знаходяться в пейсмекерних клітинах – водіях ритму), не впливає на Ca⁺ і K⁺ канали і не взаємодіє з β -рецепторами. Івабрадин – єдиний антиангінальний препарат, який знижує тільки ЧСС, без побічних ефектів, характерних для блокаторів β -адренорецепторів і антагоністів кальцієвих каналів [27, 30, 39].

Івабрадин ефективно і дозозалежно знижує ЧСС в середньому на 10-14 уд/хв. Ступінь зниження ЧСС прямо пропорційний початковому рівню ЧСС (при ЧСС > 80/хв. можна очікувати зниження її на 25 уд/хв., в

той час як при початковій ЧСС 60 уд/хв. вона знижується на 7-9 уд/хв.). За даними Lopez-Bescos L, Filipova S. (2004), івабрадин більше, ніж в 3 рази знижує кількість нападів стенокардії і значно покращує переносимість пацієнтом фізичного навантаження [37]. Він не провокує ангіоспазм, не впливає на скоротливість міокарда і АТ. Завдяки вибірковій дії івабрадин не сповільнює атріовентрикулярну провідність, не впливає на скоротливість міокарда і його електрофізіологічні властивості (в цьому відношенні він нейтральний), не має побічних реакцій, які є характерними для β -адреноблокаторів і антагоністів кальцію. При застосуванні препарату не відмічається синдрому “рикошету” (rebound), або «відміни». Важливо відмітити, що івабрадин є не блокатором, а власне інгібітором If-каналів, тобто, препарат модифікує фізіологічні процеси, не пригнічуючи перебіг природних процесів [38, 39].

Таким чином, призначення If-інгібітора селективної і специфічної дії івабрадину у комплексній терапії ІХС у хворих із загостренням ХОЗЛ є доцільним і патогенетично обґрунтованим із-за його позитивного впливу на низку показників функціонування дихальної і серцево-судинної систем. Призначення івабрадину може бути профілактичним заходом в розвитку гострих коронарних подій.

Висновки.

1. Перебіг загострення хронічного обструктивного захворювання легень супроводжується поєднанням із супутньою або коморбідною ішемічною хворобою серця, що проявляється клінічною симптоматикою і функціональними змінами із сторони серцево-судинної системи.

2. Включення в склад комплексної терапії препарату “ритмосповідальноючою” дії івабрадину (в середній дозі 7,5 мг на добу) у хворих із загостренням ХОЗЛ II-III ст. в поєднанні із ІХС I-II ФК веде до сповільнення частоти серцевих скорочень, зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, збільшення толерантності до фізичного навантаження, зменшення тривалості больової і безбольової ішемії міокарда, кількості шлуночкових і надшлуночкових екстрасистолій при відсутності впливу на провідникову систему серця і бронхіальну прохідність, що покращує стан коронарного і міокардіального резервів серця.

3. Івабрадин є ефективним і безпечним засобом терапії коморбідних і супутніх кардіоваскулярних станів у хворих з виразними проявами ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень. Досліджень, присвячених аналізу динаміки клінічних проявів ХОЗЛ і коморбідних кардіоваскулярних станів на тлі терапії івабрадином, є недостатньо. У зв'язку з вищенаведеним, подальші дослідження впливу івабрадину на клінічну симптоматику і показники центральної геодинаміки серця і легень будуть мати визначальне значення в оцінці його ефективності і безпеки.

Література

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006.
2. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – №2. – С. 6-10.
3. Мостовой Ю.М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии / Ю.М. Мостовой // Новости медицины и фармации. – 2008. – №19(261). – С. 6-8.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Здоров'я України. – 2008. – №15-16. – С.1-7.
5. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F.P. Man // Proc. Am. Thorax. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 8-11.
6. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574-580.
7. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.В. Маркова, А.П. Ребров // Тер. архив. – 2008. – №3. – С. 20-23.
8. Кілесса В.В. Особливості патогенезу, клініки та лікування сполученого перебігу неспецифічних захворювань легень і ішемічної хвороби серця / В.В. Кілесса // Автореф. дис...д.м.н. – Ялта. – 2005. – 40 с.
9. Боровков Н.Н. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Боровков, Н.Ю. Григорьева // Тер. архив, 2006. – N12. – С. 24-27.
10. Авдеев С.Н. ХОЗЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 5-13.
11. Braman N. Singh. Morbidity in Cardiovascular Disorders; Impact of Reduced / N. Braman // Heart Rate J. Cardiovascular Pharmacol Ther. – 2001. – Vol. 6. – P. 313-331.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, Standards of measurements, physiological interrelation, and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.
13. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при ХОЗЛ / А.Н. Корж // Новости медицины и фармации в Украине. – 2010. – №9 (325). – С. 14-15.
14. Амосова К.М. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень /

- К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Д.Ш. Січінава // Укр. пульмонологічний журн. – 2009. – №2. – С. 8.-11.
15. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения / Н.А. Кароли // Дисс. д.мед.н. – 2007. – 398 с.
16. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2009. – №2(70). – С. 62-68.
17. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.Р. Палеев, Н.К. Черейская, И.А. Афанасьева, С.И. Федорова // Тер. архив. – 1999. – №9. – С. 52-56.
18. Реологические свойства крови и тяжесть дыхательной недостаточности при обострении хронического обструктивного бронхита / А.В. Лутай, Е.Г. Ефимова, В.А. Бобков, С.А. Сакова // Пульмонология. – 2000. Приложение. – С. 104.
19. Гаврисюк В.К. Системне проявлення ХОЗЛ: Особенности клиники, діагностики и лечения / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – №2. – С. 7.
20. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л.И. Козлова // Пульмонология. – 2001. – №2. – С. 9-12.
21. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFU): randomized double-blind, placebo controlled trial / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg et al. // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 807-816.
22. Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebouers G.; Ivabradine Investigators Group (2003). Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_finhibitor, stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation, 107(6): 817-823.
23. Tradif J.C. Clinical efficacy of ivabradine / J.C. Tradif // Heart Drug. – 2005. – Vol.5. – P. 25-28.
24. Tradif J.C. Ivabradine in clinical practice: benefits of If-inhibition / J.C. Tradif // Eur. Heart J. – 2005; (Suppl H): H29-H32.
25. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» {Текст}: Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2007. – 146 с.
26. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» {Текст}: Наказ №436 МОЗ України від 03.07.2006 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – 2007. – 146 с.
27. Дзяк Г.В. Эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Г.В. Дзяк // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – №3. – С. 55.

28. Амосова К.М. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Д.Ш. Січінава // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – №2. – С. 8-11.
29. Козлова Л.И. В чем опасность длительного применения β_2 -блокаторов у больных ИБС с сопутствующей ХОЗЛ? / Л.И. Козлова, З.Р. Айсанов, А.Г. Чучалин / Тер. архив. – 2005. – Т.7, №3. – С. 18-23.
30. Кораксан и атенолол: сходства и различия в коррекции клинических и функциональных показателей при лечении больных ишемической болезнью сердца / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, В.Ю. Капелович, М.В. Бирюченко // Клиническая медицина. – 2008. – №3. – С. 47-51.
31. Козлова Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных ХОЗЛ и ИБС / Л.И. Козлова // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
32. Вариабельность ритма сердца в различные периоды прогрессирующей стенокардии / О.С. Сычев, В.Н. Чубучный, Е.Н. Романова, Т.В. Гетьман, С.И. Деяк, О.А. Епанчинцева // Укр. кардіолог. журн. – 2002. – №1. – С. 25-27.
33. Reil J.C. Bohm M. BEAUTIFU results – the slover, the better? / J.C. Reil // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 779-780.
34. Мойсеев В.С. Кардиомиопатии / В.С. Мойсеев, А.В. Сумароков, В.Ю. Стяжкин. – М. Медицина. – 1993. – 176 с.
35. Шостак Н.А. Кардиомиопатии / Н.А. Шостак, С.С. Якушин, Е.В. Филиппов; Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова // Кардиология. Национальное руководство. – М:ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – С. 887-900.
36. Паливода С.Н. Оценка качества жизни больных с метаболической кардиомиопатией / С.Н. Паливода, В.И.Кривенко, Л.Н. Евченко // Укр. ревматол. журн. – 2001. – №2 (4). – С. 55-57.
37. Белоусов Ю.Б. Ивабрадин – первый If-ингибитор избирательного и специфического действия, новый препарат для лечения стабильной стенокардии / Ю.Б. Белоусов, С.Б. Ерофеева, О.А. Манешина // Кардиология. – 2006. – №8. – С. 88-91.
38. Lopez-Bescos L. Long term safety and anti-anginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patient with chronic stable angina. A one-year randomized, double blind multicenter trial (Abstract) / L. Lopez-Bescos, S. Fillipova // Eur Heart J. – 2004; 25 (suppl), 138.
39. Vilaine J.P. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs / J.P. Vilaine, J.P. Bidouard // J Cardiovasc Pharmacol. 2003; 42: 688-696.

Стаття надійшла до редакційної колегії 23.11.2014 р.

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Чекманом І.С.** (м. Київ), д.м.н., професором **Прищуком Л.А.** (м. Тернопіль)*

**EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF IVABRADINE
IN PATIENTS WITH COMBINED CARDIORESPIRATORY
PATHOLOGY**

**R. I. Yatsyshyn, P. R. Gerych, N. V. Chernyuk,
M. Y. Suschorebska**

*Ivano-Frankivs'k national medical university; department of internal
medicine №1, clinical immunology and allergology
named by acad E.M. Neyko; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2;
ph. 0674101096; e-mail: s_marya@mail.ru*

The aim of the trial was to evaluate clinical efficacy and safety of Ivabradine («Servier», France) in the basic treatment of ischemic heart disease in patients with acute period of COPD II-III stages. The results of the investigation of clinical and functional indices of respiratory and cardiovascular systems of 44 patients with combined cardiorespiratory pathology are demonstrated. The patients were randomized to take the basic treatment (main group, n=26) or the complex therapy with Ivabradine, given in doses of 5mg to 10mg (comparison group, n=18). 19 (67,85%) patients of the main group had stable angina class I and 7 (32,14%) – class II. The heart rate reduction (from $(81,4\pm 3,6)$ beats per minute to $(68,3\pm 3,8)$ beats per minute), the decreasing of the number of angina attacks (from $(12,1\pm 1,9)$ to $(8,41\pm 1,5)$) and nitrate consumption (from $(12,6\pm 2,1)$ to $(9,80\pm 1,2)$ tablets per week) were observed in the patients receiving the complex therapy, ($p<0,05$).

The study showed the decreasing of the number of supraventricular extrasystole (from $(9,8\pm 2,0)$ to $(3,8\pm 1,2)$ per day, ($p<0,05$)) and ventricular extrasystole (from $(13,8\pm 2,9)$ to $(5,8\pm 1,4)$ per day, ($p<0,05$)) without the influence on the cardiac conduction system (the changes of the P-R interval, the Q-T interval and the T wave were non-significant, ($p>0,05$)).

Key words: COPD, concomitant and comorbid ischemic heart disease, systemic inflammation, associated diseases, Ivabradine.