УДК 616.12–005.4–085.224:616.233 Оригинальная статья

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА И ВЕРАПАМИЛА SR У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.И. Петров — *ГОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздравсоцразвития России, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.В. Магницкая*** — *ГОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук;* ***Ю.В. Лиходеева*** — *ГОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии;* ***А.И. Малахов*** — *НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1, заведующий отделением функциональной диагностики.*

IVABRADIN AND VERAPAMIL SR EFFICACY IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE ACCOMPANIED BY BRONCHIAL OBSTRUCTIVE DISEASES

V.I. Petrov — *Rector of Volgograd State Medical University, Head of Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, RAMN Academician, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.V. Magnitskaya*** — *Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***Yu.V. Likhodeeva*** — *Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Assistant;* ***A.I. Malakhov*** — *Volgograd Railway Clinical Hospital, Head of Department of Functional Diagnostics.*

Дата поступления — 21.02.2011 г. Дата принятия в печать — 20.05.2011 г.

Петров В.И., Магницкая О.В., Лиходеева Ю.В., Малахов А.И. **Эффективность ивабрадина и верапамила SR у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 410–415.**

Цель работы: сравнительное изучение антиангинальной/антиишемической активности, переносимости физической нагрузки и изменения качества жизни больных ИБС на фоне бронхообструктивной патологии при назначении ивабрадина или верапамила SR. *Методы*: открытое рандомизированное исследование в параллельных группах (продолжительность 16 недель). Ивабрадин (средняя доза 14 мг/сут) или верапамил SR (средняя доза 443 мг/сут) назначали больным (n=84) ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, стабильной стенокардией (ФК I–II) и безболевой ишемией миокарда. Сопутствующие бронхообструктивные заболевания: контролируемая/частично контролируемая бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких (стадия II–III). *Рузультаты*: Оба препарата показали подобную антиангинальную/антиишемическую активность, улучшали переносимость физической нагрузки. Ивабрадин был более эффективным препаратом для достижения целевого уровня ЧСС и контроля ЧСС в течение суток. Ивабрадин уменьшал функциональный класс ХСН (NYHA) у большего числа пациентов и в большей степени увеличивал прирост дистанции 6-минутного теста. Ивабрадин более эффективно улучшал качество жизни больных ИБС. Оба препарата не ухудшали течения бронхиальной астмы/ХОБЛ и хорошо переносились пациентами. *Заключение*: Ивабрадин — реальная альтернатива верапамилу SR в лечении ИБС у больных с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями.

Ключевые слова: ивабрадин, верапамил SR, ишемическая болезнь сердца (ИБС), бронхообструктивные заболевания.

Petrov V.I., Magnitskaya O.V., Likhodeeva Yu.V., Malakhov A.I. **Ivabradin and Verapamil Sr efficacy in treatment of coronary heart disease accompanied by bronchial obstructive diseases // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 2. P. 410–415.**

The aim of the research is a comparative investigation of Ivabradin vs Verapamil SR of antianginal/antiischemic activity, physical exertion tolerance and life quality of patients with coronary heart disease (CHD) accompanied by bronchial obstructive diseases. Parallel groups of patients have been examined for a 16-week period. Ivabradin (average dose — 14 mg/day) or Verapamil SR (average dose — 443 mg/day) were administered to ischemic patients (n=84) with postinfarction cardiosclerosis, stable angina (class I–II) and painless myocardial ischemia. Concomitant bronchial obstructive deseases included controlled/partly controlled bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease (stage II–III). Both medications have demonstrated the same antianginal/antiischemic activity and have improved physical exertion tolerance. Ivabradin was more effective for heart rate (HR) aim level and 24-hour HR control. Ivabradin advantages were more expressed by changing of NYHA class (from class II to class I) and increase of 6MWD. In conclusion Ivabradin has demonstrated its effectiveness in life quality improvement. Ivabradin and Verapamil SR did not cause complications in concomitant asthma/COPD and were good tolerated. It was determined that Ivabradin is a good Verapamil SR alternative for CHD treatment in case of bronchial obstructive concomitant diseases.

Key words: Ivabradin, Verapamil SR, coronary heart disease (CHD), bronchial obstructive diseases.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на настоящем этапе является хорошо изученным заболеванием с четко определенной тактикой лечения [1]. Современные средства терапии ИБС обладают доказанной антиангинальной активностью (в-адреноблокаторы и антагонисты кальция) и способны улучшать прогноз пациентов (в-адреноблокаторы). Однако сохраняется ряд нерешенных вопросов, один из которых — лечение сочетанной патологии. По данным исследования АЛЬТЕРНАТИВА [2], в Российской Федерации каждый четвертый пациент со стенокардией страдает бронхообструктивным заболеванием — хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмой (БА). Другие несердечно-сосудистые заболевания встречаются реже: сахарный диабет —

Ответственный автор — Магницкая Ольга Валерьевна.
Адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
Тел.:
E-mail: magol73@yandex.ru

17,5%, обструктивные заболевания периферических артерий — 16,8%. С другой стороны, частота ИБС у больных ХОБЛ составляет 64%, причем у половины этих больных регистрируют безболевые формы ишемии миокарда [3].

При назначении антиангинальной терапии таким пациентам сразу возникает вопрос о возможности использования в-адреноблокаторов, которые в силу своего механизма действия способствуют развитию бронхоспазма. Препараты этой группы абсолютно противопоказаны при обратимой бронхиальной обструкции (БА) и относительно — при частично обратимой обструкции (у больных ХОБЛ). В последнем случае можно попытаться назначить селективные $в_1$-адреноблокаторы, хотя понятие «селективность» относительное и с увеличением дозы возрастает риск развития бронхоконстрикции [4]. В результате в арсенале врача остаются только антагонисты кальция, которые не влияют на бронхиальную проходимость, но обладают дополнительными фармакологическими эффектами, которые тоже могут ограничивать их применение (отрицательные ино- и дромотропные эффекты, гипотензивная активность).

С этих позиций, появление ингибиторов If-каналов синусового узла (ивабрадин) стало многообещающей возможностью лечения ИБС у больных с ХОБЛ или бронхиальной астмой. Основное достоинство препарата — его фармакологическая селективность. Ивабрадин изолированно действует на синусовый узел и урежает ЧСС без дополнительных фармакологических эффектов, что теоретически позволяет использовать его для профилактики приступов стенокардии при сопутствующих бронхообструктивных заболеваниях и дает возможность его активного изучения в этом направлении.

Методы. Простое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах было выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ (НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1). Проведение исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол №98–2009 от 04.05.2009 г.). В результате скрининга в исследование 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 ФК I–II [1] и сердечной недостаточности ФК I–II (NYHA) [5]. Все пациенты страдали сопутствующим бронхообструктивным заболеванием: контролируемой/частично контролируемой БА среднетяжелого/тяжелого течения [6] или ХОБЛ среднетяжелого/тяжелого течения вне обострения [7]. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, тяжелой сердечной недостаточностью ФК III–IV (NYHA), ЧСС<60 уд/мин, неконтролируемой астмой, обострением ХОБЛ, тяжелой дыхательной недостаточностью.

В соответствии с современными стандартами [1, 6, 7] все больные получали базисную терапию ИБС и сопутствующего бронхообструктивного заболевания, которая не изменялась в течение всего периода исследования. Для лечения ИБС назначали аспирин, статин, ингибитор АПФ и нитраты короткого действия (НКД) для купирования приступов стенокардии. Для лечения БА использовали ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), ингаляционные $в_2$-агонисты длительного действия. ХОБЛ лечили ингаляционными М-холинолитиками в монотерапии (среднетяжелое течение) или в сочетании с ИГКС (тяжелое течение); приступы удушья купировали сальбутамолом.

В результате стратификационной рандомизации (страты в соответствии с ФК стенокардии, ФК NYHA, сопутствующим заболеванием БА/ХОБЛ и его тяжестью) больные были распределены на 2 группы лечения: группа 1 (n=42) получала ивабрадин (кораксан, Les Laboratoires Servier, Франция), группа 2 (n=42) — верапамил SR (изоптин СР, ABBOTT GmbH& Co. KG, Германия). Общий период наблюдения — 16 недель, количество плановых визитов 6 (исходно, через 1, 4, 8, 12 и 16 недель). Начальные дозы препаратов исследования (ивабрадин 10 мг/сут, верапамил SR 240 мг/сут) через 1 и 4 недели лечения при необходимости (ЧСС>60 уд/мин) увеличивали до максимальных (ивабрадин 15 мг/сут., верапамил SR 480 мг/сут), после чего доза не изменялась до окончания исследования. В результате через 4 недели средние дозы (M±y) ивабрадина и верапамила SR соответственно составляли 14,2±1,9 мг/сут и 442,9±77,3 мг/сут Сравнительная характеристика групп представлена в табл.1.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов в группах ивабрадина и верапамила SR

Показатель	Ивабрадин	Верапамил SR
Возраст (M±σ), лет	63,9±9,5	63,6±9,4
Пол, мужчины/женщины	20/22	29/13
ИМТ (M±σ), кг/м^2	31,5±6,3	28,3±6,2
Стаж ИБС (M±σ), лет	11,9±8,2	8,2±6,2
Стенокардия напряжения, ФК I/ФК II	13/29	13/29
ХСН (NYHA), ФК I/ФК II	11/31	10/32
Стаж БА/ХОБЛ (M±σ), лет	9,4±6,9	10,2±8,3
БА/ХОБЛ	20/22	20/22
Степень тяжести БА/ХОБЛ, средняя/тяжёлая	28/14	27/15
Дыхательная недостаточность, 0/I	31/11	30/12

Исходно и каждые 4 недели терапии регистрировали ЧСС покоя (объективное исследование и ЭКГ покоя, аппарат ЭКГ Cardiovit AT-1, «Shiller», Швейцария); анализировали дневники пациентов (антиангинальная активность — число приступов стенокардии в неделю, потребность в нитратах короткого действия (НКД) в неделю; клиническое течение БА/ХОБЛ — число приступов удушья в неделю, потребность в бронхолитиках короткого действия (БКД) в неделю, число бессимптомных дней; нежелательные лекарственные явления НЛЯ); оценивали антиишемическую активность (24-часовое мониторирование ЭКГ, 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 6МТ [8]). Качество жизни (КЖ) пациентов определяли исходно и через 16 недель терапии с помощью стандартизированных 100-балльных опросников MOS SF-36 (общее КЖ) и SAQ (КЖ, связанное со стенокардией). Наихудшей оценке КЖ соответствовал 0 баллов, наилучшей — 100 баллов. Перекодированные 100-балльные шкалы опросника MOS SF-36 дополнительно нормировали (NBS) по среднепопуляционным показателям [9] и рассчитывали объединенные показатели душевного (PCS) и физического благополучия (MCS). В результате пересчета среднепопуляционная норма (Mn) для всех шкал опросника MOS SF-36 соответствовала 50 баллам, а каждые 10 баллов — 1 стандартному отклонению (1σ) от нормы [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программ SPSS 11.0 и BIOSTAT. Данные в тексте представлены в виде Me (LQ; UQ) (медиана, интерквартильный размах) и абсолютных значений, на рисунках — в виде средних значений. Для межгруппового сравнения использовали критерий Манна — Уитни и двусторонний точный критерий Фишера. Анализ повторных измерений внутри группы проводили с помощью критериев Фридмана и Даннета. Статистически значимыми считали значения $p<0{,}05$.

Результаты.

1. Влияние ивабрадина и верапамила SR на ЧСС покоя

Исходная ЧСС, измеренная в покое при объективном обследовании и по данным ЭКГ, была сопоставима между группами ивабрадина (81 (76; 88) и 85,5 (71; 96) уд/мин соответственно) и верапамила SR (78 (76; 86,5) и 76 (72; 85) уд/мин соответственно).

По данным объективного обследования пациентов, показатели ЧСС покоя в обеих группах достоверно ($p<0{,}01$) уменьшились по сравнению с исходом на всех контрольных визитах. Через 4 недели терапии произошло урежение ЧСС покоя на 11 (4; 18) уд/мин в группе ивабрадина и 8 (4; 14) уд/мин в группе верапамила SR, а через 16 недель лечения соответственное снижение составляло 17 (8; 24) и 14 (10; 22) уд/мин.

Инструментальная оценка ЧСС по данным ЭКГ покоя подтвердила данные объективного обследования. По сравнению с исходом ЧСС покоя в группах ивабрадина и верапамила SR достоверно уменьшилась ($p<0{,}01$) на 9 (6; 21) и 7,5 (3; 18) уд/мин через 4 недели и на 15 (10; 33) и 11 (8; 20) уд/мин через 16 недель терапии соответственно. Ни объективное, ни инструментальное исследования не установили межгрупповых различий.

Несмотря на сопоставимую активность препаратов в отношении контроля за ЧСС, через 16 недель терапии между группами были выявлены статистически значимые различия доли пациентов, которые достигли целевого показателя ЧСС покоя (55–60 уд/мин). Как при объективном ($p<0{,}001$), так и при инструментальном ($p<0{,}01$) исследовании доли больных, достигших целевого уровня ЧСС, в группе ивабрадина (соответственно 18/42 и 16/42) были выше, чем в группе верапамила SR (2/42 и 4/42 соответственно).

2. Антиангинальная активность ивабрадина и верапамила SR

По данным дневников пациента, исходные показатели антиангинальной активности между группами ивабрадина и верапамила SR не различались: частота эпизодов стенокардии составляла 3 (2; 4) и 2 (1; 4) приступов в неделю, а потребность в нитратах короткого действия 2 (0; 3) и 1 (1; 3) таблеток в неделю соответственно. Назначение обоих препаратов привело к достоверному ($p<0{,}01$ по сравнению с исходом) уменьшению частоты ангинозных приступов через 4 и 16 недель терапии как ивабрадином (до 0,63 (0; 1) и 0,38 (0; 1) приступов в неделю соответственно), так и верапамилом SR (до 0,68 (0; 1) и 0,5 (0,38; 1) приступов в неделю соответственно). Также произошло статистически значимое ($p<0{,}01$) уменьшение потребности в короткодействующих нитратах, которое через 4 и 16 недель лечения в группе ивабрадина составляло 0,13 (0; 0,63) и 0 (0; 0,25) таблеток в неделю, а в группе верапамила SR — 0 (0; 1) и 0 (0; 0,5) таблеток в неделю соответственно. Межгрупповые различия по показателям антиангинальной активности через 4 и 16 недель терапии не установлены.

3. Антиишемическая активность ивабрадина и верапамила SR

Согласно критериям включения у всех пациентов по данным 24-часового мониторирования ЭКГ была зарегистрирована безболевая ишемия миокарда II типа, исходная продолжительность которой была сопоставима и составляла 12 (8; 31,5) мин в группе ивабрадина и 10 (5; 18) мин в группе верапамила SR. Через 4 недели ишемия миокарда сохранялась у 4 больных (по 2 в каждой группе лечения) и составляла 17 мин в группе ивабрадина и 9 мин в группе верапамила SR. Через 16 недель в группе верапамила SR зарегистрировали 3-минутную ишемию миокарда у одного пациента, а в группе ивабрадина эпизодов ишемии миокарда выявлено не было. Достоверных отличий между группами не установлено.

На фоне сопоставимой антиишемической активности оба препарата по-разному контролировали ЧСС в дневное, ночное время и в целом за сутки (табл. 2) с преимуществом у группы ивабрадина. При этом ивабрадин не вызывал чрезмерного снижения ЧСС: исходно и на всех контрольных визитах мини-

Таблица 2

Динамика показателей 24-часового мониторирования ЭКГ исходно, через 4 и 16 недель терапии в группах ивабрадина и верапамила SR

Показатель	Неделя лечения	Ивабрадин	Верапамил SR	Различия между группами
ЧСС среднесуточная, уд/мин	0	82 (77; 90)	80 (75; 84,3)	нд
	4	73 (70; 83,5) **	79,5 (73,8; 83,3)	нд
	16	70 (66,8; 74,5) **	77 (74,5; 80,5)	P<0,001
ЧСС среднедневная, уд/мин	0	84 (76; 89)	82 (79; 91,3)	нд
	4	75 (71; 88) **	82,5 (76,8; 88)	нд
	16	74,5 (70; 78) **	81,5 (77; 86)	P<0,001
ЧСС средненочная, уд/мин	0	76 (69; 79,5)	72,5 (68,5; 79)	нд
	4	68 (63; 74) **	71 (64; 77)	нд
	16	62,5 (58,5; 69,3) **	69 (66; 72) *	P<0,001

Окончание табл. 2

Показатель	Неделя лечения	Ивабрадин	Верапамил SR	Различия между группами
ЧСС максимальная, уд/мин	0	124,5 (118; 131)	121 (109,8; 129,3)	нд
	4	112,5 (102; 124) **	118 (106,8; 133,3)	нд
	16	109,5 (97; 117,5) **	118 (112,3; 128)	P<0,05
Желудочковая экстрасистолия, количество/сут	0	5 (0; 130)	2 (0; 19,5)	нд
	4	0,5 (0; 48)	0 (0; 6)	нд
	16	0 (0; 1) **	1 (0; 5)	P<0,05

Примечание: (*) — p<0,05; (**) — p<0,01 по сравнению с исходом; нд — недостоверно

мальная ЧСС между группами достоверно не различалась, а доли пациентов с ЧСС<50 уд/мин в группах ивабрадина (13/42) и верапамила SR (8/42) были сопоставимы. Кроме того, в группе ивабрадина через 16 недель лечения уменьшилось количество желудочковых экстрасистол по сравнению как с исходом, так и с группой верапамила SR.

4. Толерантность к физической нагрузке на фоне терапии ивабрадином и верапамилом SR

Исходные дистанции 6МТ в обеих группах достоверно не различались и составляли 391 (308; 433) м в группе ивабрадина и 361 (310; 417) м в группе верапамила SR. Должные дистанции, рассчитанные по формуле, также были сопоставимы между группами ивабрадина и верапамила SR (481 (387; 527) и 493 (429; 563) м соответственно).

По сравнению с исходом пройденные дистанции 6МТ достоверно увеличились (p<0,01) на всех контрольных визитах в обеих группах. Через 4 недели терапии в группе ивабрадина расстояние 6МТ увеличилось на 12 (6; 26,5) м, в группе верапамила SR — на 13,5 (7,5; 30,5) м. Через 16 недель лечения отмечалось дальнейшее увеличение дистанции 6МТ, причем прирост дистанции в группе ивабрадина на 54 (14; 77,5) м достоверно (p=0,02) отличался от группы верапамила SR на 25 (12,5; 51) м, но сами дистанции 6МТ были сопоставимы между группами (435 (374; 479) и 403 (354; 450) м соответственно).

Соотношение ФК I/ФК II (NYHA) исходно был сопоставимым в группах ивабрадина (11/31) и верапамила SR (10/32). Через 16 недель терапии этот показатель изменился в сторону увеличения числа больных с ФК I в обеих группах лечения и стал достоверно (p=0,03) различаться между группами (25/17 и 14/28 соответственно).

Процент пройденной дистанции по отношению к должной, который исходно не различался между группами ивабрадина 84 (67; 103) % и верапамила SR 76 (67; 85) %, на фоне лечения увеличился по сравнению с исходом (p<0,01) в обеих группах через 4 и 16 недель терапии. При этом через 16 недель в группе ивабрадина этот показатель был достоверно (p=0,003) выше: 97 (82; 106) %, чем в группе верапамила SR: 83 (73; 91) %.

Перед проведением теста ЧСС между группами была сопоставима на всех контрольных визитах. Исходные показатели ЧСС после 6МТ между группами ивабрадина и верапамила SR не различались (102 (98; 111) и 102 (98; 108) уд/мин соответственно). Через 16 недель лечения у пациентов группы ивабрадина по окончании теста ЧСС была ниже 84 (82; 87) уд/мин по сравнению с группой верапамила SR (89 (86; 94) уд/мин, p=0,001).

Изменение субъективной оценки пациентами тяжести одышки и утомляемости по шкале Borg (до и после 6МТ) исходно и через 16 недель терапии в группах ивабрадина и верапамила SR представлено на рис. 1.

Сатурация кислорода до и после теста между группами не различалась во время всех контрольных визитов.

5. Качество жизни на фоне терапии ивабрадином и верапамилом SR

Оценка качества жизни, связанного со стенокардией, с помощью опросника SAQ показала достоверное (p<0,01) улучшение по всем шкалам через 16 недель терапии в обеих группах. При этом в момент окончания исследования выявлены статистически значимые различия между группами в оценке ограничения физической активности (шкала PL) с более высоким показателем в группе ивабрадина: 57 (49; 52) балла по сравнению с группой верапамила SR: 49 (47; 53) балла. Исходная оценка стабильности приступов стенокардии (шкала AS) была достоверно ниже в группе верапамила SR, а через 16 недель лечения различий между группами выявлено не было (рис. 2).

Исходно по всем шкалам опросника MOS SF-36 общее качество жизни пациентов обеих групп было ниже среднепопуляционных норм, а оценка способ-

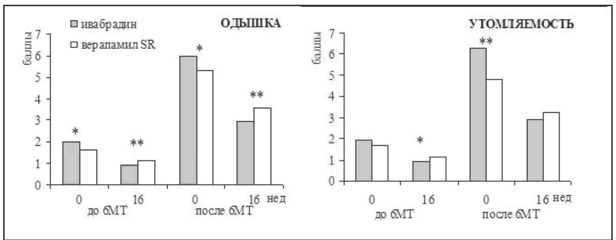

Рис. 1. Динамика показателей тяжести одышки и утомляемости по шкале Borg до и после 6МТ в группах ивабрадина и верапамила SR исходно и через 16 недель терапии
Примечание: (*) — p<0,05; (**) — p<0,01 (различия между группами)

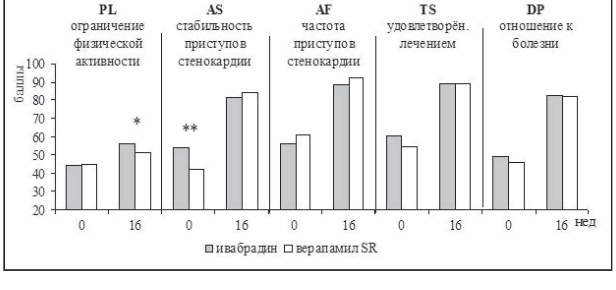

Рис. 2. Динамика показателей качества жизни по шкалам опросника SAQ в группах ивабрадина и верапамила SR исходно и через 16 недель терапии.
Примечание: (*) — p<0,05; (**) — p<0,01 (различия между группами)

ности выполнения различных видов физической активности (PF), общего состояния здоровья и его дальнейших перспектив (GH), общего самочувствия (VT) и физического компонента здоровья (PCS) отличалось от нормальных значений более чем на 1σ.

Через 16 недель терапии оценка качества жизни улучшилась по сравнению с исходом по всем шкалам опросника в группе ивабрадина и большинству шкал в группе верапамила SR. Произошедшие изменения нормализовали большинство показателей в обеих группах (рис. 3). При этом оценка интенсивности физической боли и ее влияния на обычную активность (BP), общего состояния здоровья (GH), жизнеспособности (VT), социального функционирования (SF), а также объединенные показатели физического (PCS) и душевного благополучия (MCS) в группе ивабрадина были достоверно ($p<0,05$) выше, чем в группе верапамила SR.

6. Течение бронхообструктивных заболеваний на фоне терапии ивабрадином и верапамилом SR

Исходное количество приступов удушья в неделю в группах ивабрадина (1,8 (1; 2,5)) и верапамила SR (2 (1; 3)) через 4 недели терапии уменьшилось ($p<0,01$) до 0,6 (0; 1,8) и 1 (0; 1,5) прист./нед., а через 16 недель до 0,6 (0; 1,3) и 0,5 (0; 2) прист./нед. соответственно. Скоростные показатели выдоха по данным ФВД на фоне лечения достоверно не изменились ни у больных БА, ни у больных ХОБЛ.

7. Нежелательные лекарственные явления

Несмотря на то что 16-недельная терапия обоими препаратами в целом хорошо переносилась пациентами, были зарегистрированы следующие НЛЯ. В группе ивабрадина: диарея (1/42, коррекция дозы препарата до 10 мг/сут), фотопсии (3/42, без коррекции дозы). В группе верапамила SR: гипотония (3/42, коррекция дозы), атриовентрикулярная блокада I степени (3/42, без коррекции дозы), «жжение в икрах» (1/42, без коррекции дозы). Частота НЛЯ между группами достоверно не различалась.

Обсуждение. Активность препаратов с отрицательным хронотропным действием в первую очередь оценивают по способности урежать ЧСС и достигать целевого уровня 55–60 уд/мин. В проведенном исследовании оба препарата сопоставимо снижали ЧСС покоя, что было подтверждено как объективными данными, так и ЭКГ покоя. Однако целевого уровня ЧСС в группе ивабрадина достигли достоверно больше пациентов (18/42), чем в группе верапамила SR (2/42).

Урежение ЧСС является патогенетическим механизмом предупреждения развития ишемии миокарда. Это подтвердилось как при анализе дневников пациентов (уменьшение ангинозных приступов и потребности в нитратах короткого действия), так и по результатам 24-часового мониторирования ЭКГ (уменьшение/исчезновение эпизодов ББИМ) в обеих группах лечения. Наблюдаемые изменения не различались между группами, что свидетельствует о сопоставимой антиангинальной и антиишемической активности ивабрадина и верапамила SR.

Учитывая, что верапамил SR обладает и другими фармакологическими свойствами, способными уменьшать потребность миокарда в кислороде (отрицательный инотропный эффект, уменьшение постнагрузки), а ивабрадин изолированно действует только на ЧСС, он должен урежать ее в большей степени. По данным 24-часового мониторирования ЭКГ было установлено, что ивабрадин лучше контролировал средний уровень ЧСС в течение суток, дневные и ночные часы, а также максимальную ЧСС через 16

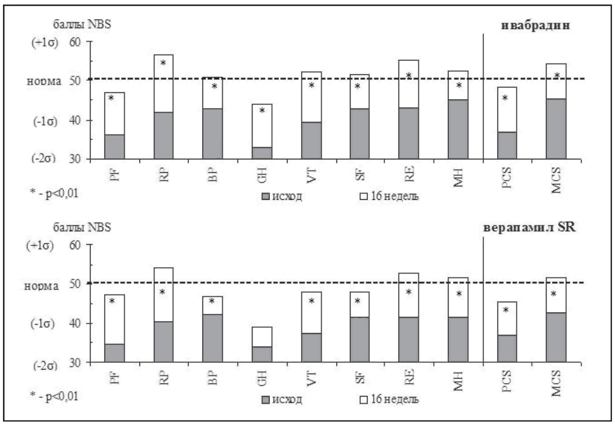

Рис. 3. Динамика показателей качества жизни по шкалам опросника MOS SF-36 исходно и через 16 недель терапии в группах ивабрадина и верапамила SR
Примечание: (*) — $p<0,01$ (различия по сравнению с исходом)

недель терапии в отличие от препарата сравнения. Немаловажно, что ивабрадин не вызывал чрезмерного снижения ЧСС.

Оба препарата улучшали переносимость больными физической нагрузки, но 16-недельная терапия ивабрадином имела преимущества по следующим параметрам: прирост дистанции 6МТ, процент пройденной дистанции 6МТ от должного расстояния, процент больных с уменьшением ФК (NYHA), контроль уровня ЧСС по окончании нагрузки, субъективная оценка тяжести одышки по шкале Borg до и после 6МТ.

На фоне лечения обоими препаратами улучшилось как общее качество жизни, так и качество жизни, связанное со стенокардией, однако и здесь был выявлен ряд преимуществ ивабрадина. По мнению пациентов группы ивабрадина, через 16 недель терапии стенокардия в меньшей степени ограничивала переносимость физической нагрузки, чем в группе верапамила SR. В момент окончания исследования у пациентов группы ивабрадина объединенные показатели общего качества жизни нормализовались или были оценены выше среднего уровня и достоверно отличались от группы верапамила SR. Препараты не ухудшали течение бронхообструктивных заболеваний и показатели ФВД, хорошо переносились пациентами.

Заключение. Таким образом, ивабрадин и верапамил SR обладают сопоставимой антиангинальной и антиишемической активностью у больных ИБС со стенокардией напряжения ФК I–II и ББИМ II типа, не ухудшают течение сопутствующего бронхообструктивного заболевания (БА/ХОБЛ) среднетяжелого/тяжелого течения и хорошо переносятся пациентами. По сравнению с верапамилом SR ивабрадин чаще приводит к достижению целевого уровня ЧСС, лучше контролирует ЧСС в течение суток и на фоне физической нагрузки, уменьшает ФК NYHA у большего числа пациентов, в большей степени увеличивает прирост дистанции 6МТ и улучшает мнение пациентов об общем физическом и душевном благополучии. Ивабрадин является достойной альтернативой верапамилу SR у больных ИБС со стенокардией напряжения ФК I–II и ББИМ II типа на фоне сопутствующих бронхообструктивных заболеваний среднетяжелого/тяжелого течения вне обострения.

Библиографический список

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7, № 6. Приложение 4. 40 с.

2. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА — исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа // Кардиология. 2008. Т. 48, № 5. С. 30–35.

3. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. М.: Анахарсис, 2005. 243 с.

4. Baker J.G. The selectivity of b-adrenoreceptor antagonists at the human b1, b2 and b3 adrenoreceptors // British Journal of Pharmacology. 2005. Vol. 144. P. 317–322.

5. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности: российские рекомендации // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 8, № 1. С. 4–41.

6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008. 108 с.

7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008. 100 с.

8. Guidelines for the Six-Minute Walk Test.: ATS Statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. P. 111–117.

9. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. 2008. № 1. С. 36–48.

10. Ware J.E. SF-36 Health Survey Update // SPINE. 2000. Vol. 25, № 24. P. 3130–3139.

УДК 616.012+616.89 Оригинальная статья

РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

И.О. Прохоренко *— НОУ ВПО Самарский медицинский институт «Реавиз», кафедра внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Е.Г. Зарубина*** *— НОУ ВПО Самарский медицинский институт «Реавиз», кафедра медико-биологических дисциплин, заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук.*

ROLE OF PERSONAL PSYCHOLOGICAL PROFILES IN SOMATIC PATHOLOGY DEVELOPMENT

I.O. Prokhorenko *— Samara Medical Institute «Reaviz», Department of Internal Diseases, Associate Professor, Candidate of Medical Science;* ***E.G. Zarubina*** *— Samara Medical Institute «Reaviz», Head of Department of Medical and Biological Disciplines, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 09.12.2010 г. Дата принятия в печать — 20.05.2011 г.

Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г. **Роль психологических особенностей личности в формировании соматической патологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 415–418.**

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей между особенностями психологического профиля пациентов старших возрастных групп, уровнем гормонов стресса — адреналина и норадреналина в сыворотке крови и характером фоновой патологии у них. *Материал.* Для установления психологического профиля 247 пациентов от 55 до 82 лет использовался опросник Кэттелла, шкала самооценки Цунга, шкала Спилбергера — Ханина. Содержание адреналина и норадреналина в сыворотке крови определялось шестикратно — в период обострения соматической патологии и период относительного благополучия методом иммуноферментного анализа. *Результаты.* В ходе анкетирования выделены три психологических профиля. В первой и третьей группах, как у менее устойчивых к воздействию стресса психотипов, достоверно чаще развивалась соматическая патология, возникала депрессия (у 37,8 и 53,2% соответственно), в отличие от пациентов второй группы (12,5%). Наиболее высокий уровень катехоламинов отмечался у обследуемых, относившихся к третьему типу психологического профиля, как в период обострения наиболее часто встречавшейся в этой группе соматической патологии, так и в период относительного благополучия. *Заключение.* Таким образом, установлены закономерности между психологическими особенностями личности, уровнем катехоламинов и структурой соматической патологии у обследованных больных.

Ключевые слова: психологический профиль, стресс, катехоламины, психопатологические расстройства, соматическая патология.

Prokhorenko I.O., Zarubina E.G. **Role of personal psychological profiles in somatic pathology development // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 2. P. 415–418.**

The research goal is to examine the correlation between psychological profile of patients of senior age groups, levels of stress hormones — adrenaline and noradrenaline — in blood serum and their pathology character. A psychological profile of 247 patients aged from 55 to 82 years has been established with the help of Kettle test, Tsung self-assessment scale and Spilberger-Khanin scale. The rate of adrenaline and noradrenaline in blood serum in the period of exacerbation of somatic pathology and in the period of relative well-being has been estimated by means of immune-enzyme analysis method. The survey has identified three psychological profiles. The first and third groups are less resistant to stress factors psychological types. They are more likely to develop somatic pathology and depression (37,8 and 53,2% respectively), in comparison with patients of the second group (12,5%). The significant increase of catecholamines has been established among patients of the third type of psychological profile both in the period of exacerbation of somatic pathology and in the period of relative well-being. The article concludes that correlations between psychological personality characteristics, rate of catecholamines and structure of somatic pathology have been worked out.

Key words: psychological profile, stress, catecholamines, psychopathological disorders, somatic pathology.

Введение. Между интенсивностью стресса и возникновением заболевания существуют тесные связи. Еще в 1920-е годы Г. Селье проводил в Пражском университете исследования, на основании которых высказывал предположения о том, что эмоции могут вызвать заболевание [1, 2]. Современные экспериментальные данные, основанные на наблюдениях за людьми и животными, подтверждают результаты, полученные Г. Селье, и вскрывают психологические

Ответственный автор — Прохоренко Инга Олеговна.
Адрес: 443001, г. Самара, ул. Осипенко, 24, кв. 189.
Тел.: +79272600753.
E-mail: ingaproch@rambler.ru