

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАРДИОБРОНХИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Э. Минаков, доктор медицинских наук, профессор,
И. Кочеткова,
Г. Стрелецкая, кандидат медицинских наук
Воронежская государственная
медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
E-mail: iri4217@yandex.ru

У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких установлены усиление антиангинального эффекта базисного лечения, уменьшение аритмического компонента, улучшение качества жизни и расширение диапазона variability ритма сердца на фоне терапии Кораксаном.

Ключевые слова: Кораксан, variability ритма сердца, кардиореспираторная патология.

Полиморбидность – одна из основных особенностей современной клиники внутренних болезней. Существует ряд предположений о взаимосвязи ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в основе которых лежат механизмы системных провоспалительных реакций при формировании той или иной патологии. Ключевыми звеньями при этих заболеваниях являются перекисное окисление липидов и белков, активация цитокиновых механизмов с вовлечением в патологический процесс иммунной, эндокринной систем с выбросом в кровь гормонов и нейромедиаторов, что сопровождается повышенным расходом энергозависимых пластических биологических субстратов в слизистой бронхов и эндотелии сосудов [1, 2].

Стабильная стенокардия (СС) – наиболее распространенная клиническая форма ИБС. Частота СС повышается с возрастом, при этом во всех возрастных группах распространенность ИБС выше среди мужчин [3]. В качестве препаратов при лечении ИБС рекомендуются β -адреноблокаторы (БАБ); их антиангинальный эффект связан со снижением сократительной активности миокарда и его потребности в кислороде [4]. Однако, как показано в исследовании ATR-Survey, самые большие трудности встают перед практикующими врачами именно при назначении БАБ, во многом это связано с развитием нежелательных эффектов на фоне их приема или противопоказаниями к назначению [5]. В частности, БАБ противопоказаны при сочетании СС и ХОБЛ. Блокатор I_f-каналов ивабрадин (Кораксан) включен в Европейские рекомендации по диагностике и лечению пациентов со стабильной стенокардией в качестве терапевтической альтернативы для пациентов со СС при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению БАБ; в комбинации с БАБ при неадекватном контроле СС на фоне оптимальной дозы БАБ. Механизм действия ивабрадина за-

ключается в специфическом селективном ингибировании If-каналов, что стабилизирует спонтанную деполяризацию синусового узла во время диастолы и способствует нормализации частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6–8].

Нами оценена вариабельность ритма сердца (ВРС) у 60 мужчин в возрасте от 50 до 60 лет (средний возраст 54 ± 2 года), страдавших СС напряжения II–III функционального класса (ФК) в сочетании с ХОБЛ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, тяжелой артериальной гипертензии, тяжелых нарушений бронхолегочной системы, фибрилляции предсердий, частой экстрасистолии; отсутствие информированного согласия.

Всем пациентам проводили клиничко-лабораторные исследования – общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, записывали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, заполняли опросник SF-36. На аппарате «ЭТОН» оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД). Общее состояние больных оценивали с использованием индекса состояния (ИС) на основе алгоритма классификации на базе линейных дискриминантных функций с учетом удельного веса признаков, их реальных и пороговых значений [9]. Диапазон значений ИС определяли в пределах от 1 до 10 ед.: 1–2 ед. – норма, 2–4 ед. – условная норма, 4–6 ед. – умерен-

ное, 6–8 ед. – значительное и 8–10 ед. – резкое нарушение. Проводили суточную запись ЭКГ на аппарате «Холтер-ДМС» и оценивали параметры ВРС: HR (частота пульса) – средний уровень функционирования системы кровообращения; SDNN – суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения; RMSSD – активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50 – показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (относительное значение); СВВР – средняя взвешенная вариация ритмограммы [10]. Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладной программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0.

Среди обследованных 75% курили; масса тела пациентов в среднем составляла 74 ± 8 кг. Данные биохимического исследования крови: уровень глюкозы – $5,0 \pm 0,53$ ммоль/л, аланинаминотрансферазы – 26 ± 8 ед., аспаратаминотрансферазы – 26 ± 7 ед., общего холестерина – $4,4 \pm 0,51$ ммоль/л. На приеме клиническое АД (систолическое/диастолическое) $125 \pm 8/78 \pm 3$ мм рт. ст. Данные эхокардиографии – в пределах возрастной нормы.

Обследованные были разделены на 2 группы: 1-я – 20 пациентов с ИБС без нарушения ФВД (группа сравнения), 2-я – основная группа – 40 пациентов с ХОБЛ в возрасте 53 ± 2 года с ускоренным синусовым ритмом, рандомизированные в 2 подгруппы: получавшие стандартную терапию ИБС и ГБ (кардиомагнил – 75/150 мг 1 раз в день, сиднофарм – по 2 мг 2 раза в день, кардикет – по 1 капсуле 1 раз в день, престариум А – 4 мг/сут утром, предуктал – по 35 мг 2 раза в день, аторвастатин – 20–40 мг/сут) и терапию, направленную на улучшение бронхиальной проходимости: бронхолитики (тиотропия бромид или его комбинация с β_2 -агонистами длительного действия), муколитики; получавшие стандартную терапию с добавлением ивабрадина (Кораксана) в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в сутки) 1-й месяц и 15 мг/сут (по 7,5 мг 2 раза в сутки) в течение следующих 2 мес. Клиничко-лабораторные данные не свидетельствовали об обострении ХОБЛ. Наблюдение осуществляли в динамике с регистрацией показателей каждый месяц. Данные о терапии ИБС в течение последнего года представлены на рис. 1.

Установлено, что при сочетанной патологии (ИБС и ХОБЛ) значительно снижаются параметры ВРС: СВВР – 553 ± 31 мс; SDNN – 72 ± 8 мс. У всех обследованных нами

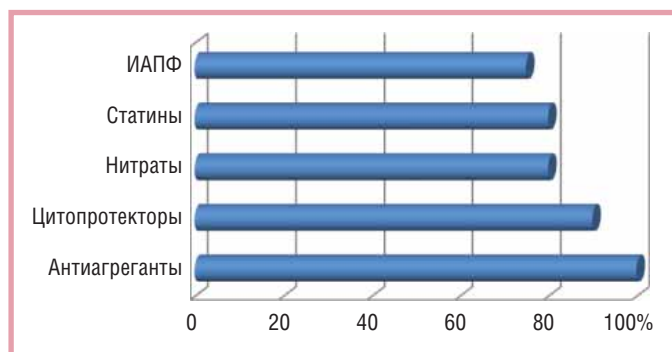


Рис. 1. Предшествующая терапия сердечно-сосудистых заболеваний (до включения в исследование)

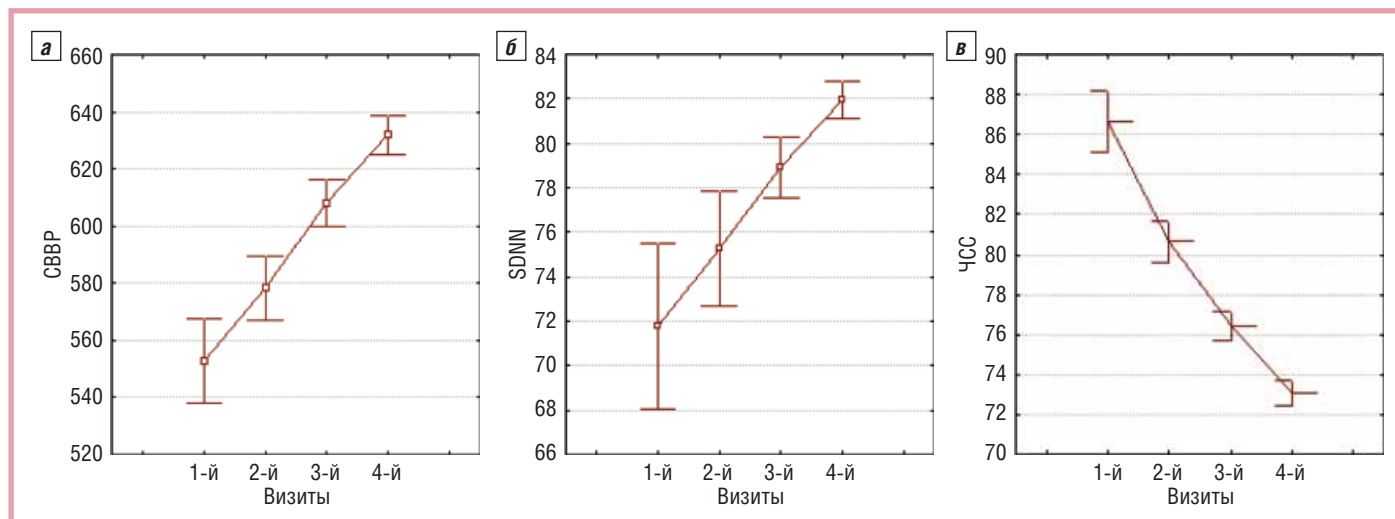


Рис. 2. СВВР (а), SDNN (б) и ЧСС (в) при назначении Кораксана

была выявлена пониженная ВРС (SDNN, СВВР). На фоне терапии Кораксаном у больных отмечено достоверное увеличение СВВР между 1-м и 4-м визитами (рис. 2). Достоверность средних значений СВВР статистически значима для всех визитов ($p < 0,05$; табл. 1), а SDNN – между 1-м и 4-м визитами ($p = 0,000148$). Установлено, что развивающаяся вегетативная депрессия как на фоне ИБС, так и при ее сочетании с ХОБЛ снижает устойчивость функционирования регуляторных механизмов; расширение диапазона устойчивости происходит постепенно, на фоне приема Кораксана [11].

Доставка кислорода и питательных веществ в коронарные сосуды происходит во время наибольшего расслабления коронарных сосудов – в диастолу, ускорение ритма укорачивает ее и, соответственно, уменьшает доставку кислорода в сердце. Таким образом, ускорение ритма ухудшает питание миокарда, усиливает ишемию и приближает негативные сердечно-сосудистые события. Поэтому одной из целей при стабильной стенокардии напряжения, помимо антиангинального эффекта, является снижение ЧСС (рис. 3); различия средних значений ЧСС статистически значимы для всех визитов ($p < 0,05$; табл. 2).

В основной группе у пациентов отмечалась хорошая переносимость ивабрадина. За весь период приема препарата ни в одном случае не зарегистрировано побочных эффектов, никто из обследованных не отмечал усиления кашля, одышки, появления дыхательного дискомфорта.

Основными клиническими эффектами Кораксана (табл. 3), свидетельствующими о его эффективности, были достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии с 2–3 до 0–1 ($p = 0,042$), уменьшение интенсивности болевого синдрома (шкала ВР) от $10,0 \pm 1,2$ до $18,0 \pm 0,81$ балла ($p = 0,0038$). В результате лечения уменьшились количество эпизодов депрессии ST за сутки и ее продолжительность с $1,8 \pm 0,7$ до $0,5 \pm 0,2$ ($p = 0,0042$). Отмечались достоверное уменьшение

Таблица 1

Динамика СВВР при 1–4-м визитах

Визит	СВВР, мл			
	553,0	578,5	608,0	632,0
	Критерий Ньюмена-Кейлса			
1-й	–	0,000847	0,000109	0,000148
2-й	0,000847	–	0,000219	0,000109
3-й	0,000109	0,000219	–	0,001513
4-й	0,000148	0,000109	0,001513	–

Таблица 2

Динамика ЧСС при 1–4-м визитах

Визит	ЧСС, в минуту			
	86,65	80,65	76,45	73,05
	Критерий Ньюмена-Кейлса			
1-й	–	0,000114	0,000109	0,000148
2-й	0,000114	–	0,000114	0,000109
3-й	0,000109	0,000114	–	0,000119
4-й	0,000148	0,000109	0,000119	–

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Краткая инструкция по применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Ивабрадин – селективный и специфический ингибитор I_f -каналов синусового узла. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС). **Показания к применению:** стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом в монотерапии или в комбинации с β -адреноблокаторами; хроническая сердечная недостаточность у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Дозировка и способ применения:** внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата 10 мг/сут. Через 3–4 недели суточная доза может быть увеличена до 15 мг/сут. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; брадикардия до начала лечения; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада II степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A/4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов, ингибиторами ВИЧ протеазы; возраст до 18 лет (не изучено); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременность и период лактации. **Побочные действия:** наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются: изменения световосприятия (фотопсия), нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Полная информация по препарату в инструкции по применению.

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!



Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павловская пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

на правах рекламы



1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J*. 2005;26:2529–2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation*. 2003; 107:817–823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J*. 2008; 29 (suppl 386).
4. Fox K. et al. *Lancet on line*. 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. *Lancet*. 2010;376:805–815.

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

Динамика показателей в процессе терапии ивабрадином

Таблица 3

Показатель	До лечения Кораксаном	После лечения	p
Шкала SF-36, баллы			
GH (общее состояние здоровья)	48,0±3,0	62,0±1,7	0,001
SF (социальное функционирование)	38,0±2,0	45,0±0,7	0,002
BP (интенсивность боли)	10,0±1,2	18,0±0,81	0,0038
SDNN, мс	72,0±8,0	82±0,2	0,00014
CBVP, мс	553,0±31,0	632,0±15,0	0,000148
ИС, ед.	4,8±0,8	3,8±0,2	0,063
ЧСС, в минуту	87,0±3,0	73,0±1,2	0,000148
Желудочковые экстрасистолы, ед.	722,0±76,0	300,0±64,0	0,009
Число эпизодов ишемической депрессии	1,8±0,7	0,5±0,2	0,0043
Число приступов в неделю	2–3	0–1	0,042

суточного количества желудочковых экстрасистол на 50% – с 722,0±76,0 до 300,0±64,0 (p=0,009), снижение ЧСС в результате лечения с 87,0±3,0 до 73,0±1,2 в минуту (p=0,0001). Важно отметить достоверное повышение абсолютных значений показателей ВРС. Под влиянием 3-месячной терапии Кораксаном не отмечалось динамики основных эхокардиографических и лабораторных показателей, однако выявлено снижение ИС после лечения с 4,78±0,82 до 3,8±0,2 ед. (p=0,063) [12].

Добавление Кораксана к стандартной терапии больных ИБС в сочетании с ХОБЛ расширяет диапазон ВРС, способствует росту SDNN и CBVP; усиливает антиангинальный эффект базисного лечения, снижая число приступов стенокардии и уменьшая суммарное количество и время ишемической депрессии по данным ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ; улучшает качество жизни пациентов (шкалы GH, SF, BP опросника SF-36).

Литература

1. Василькова Т., Попова Т. Медведева И. Метаболический синдром и бронхообструкция – две составляющие системного воспаления // Врач. – 2008; 8: 19–21.
2. Вахрушев Я.М., Ермаков Г.И., Шараев П.Н. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких // Тер. арх. – 2006; 78 (3): 13–6.

3. Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd ed. / London: British Heart Foundation, 2005.

4. Национальное руководство по кардиологии. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова / М., 2007.

5. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.Л. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2004; 10: 95–101.

6. Fox K., Ford I., Steg P. 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; 152: 807–16.

7. Hirsh J., Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans. How breathing pattern modulates heart rate //

Am. J. Physiol. – 1981; 241: 620–9.

8. Savelieva I., Camm A. If Inhibition with Ivabradine: Electrophysiological // Effects and Safety. Drug Safety. – 2008; 31: 95–107.

9. Нефедов В.Б. Рабочая инструкция по проведению и интерпретации результатов исследования функции легких на аппаратах серии «Этон» / М., 2001; 53 с.

10. Соболев А. В. Проблемы количественной оценки вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании // Вестн. аритмол. – 2002; 26: 21–5.

11. Минакова И.В. Показатели спектрального анализа и традиционных параметров вариабельности ритма сердца у больных после реконструктивных кардиовмешательств // Вестн. новых мед. технологий (Тематич. вып. «Должановские чтения»), Тула. – 2010; 17 (2): 133–6.

12. Кочеткова И.В. Состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Врач-аспирант. – 2014; 1 (62): 436–40.

HEART RATE VARIABILITY IN CONCOMITANT CARDBRONCHIAL DISEASE

Professor E. Minakov, MD; I. Kochetkova; G. Streletskaya, Candidate of Medical Sciences

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Patients with coronary heart disease concurrent with chronic obstructive pulmonary disease showed an increase in the antianginal effect of basic treatment, a reduction in the arrhythmic component, better quality of life, and an extended heart rate range during Coraxan therapy.

Key words: Coraxan, heart rate variability, cardiorespiratory pathology.