

Минин В.В., Ибрагимов М.С., Козлов П.А., Ходыкина Л.П., Милащенко А.И.

Опыт применения ивабрадина у больных с ИБС нестабильной стенокардией в сочетании с метаболическим синдромом

Муниципальное бюджетное учреждение центральная городская клиническая больница № 24, отделение кардиологии, реанимации и интенсивной терапии, г. Екатеринбург

Minin V.V., Ibragimov M.S., Kozlov P.A., Khodykina L.P., Mylashenko A.I.

Experience of application ivabradine at patients with astable stenocardia in the combination to the metabolic syndrome

Резюме

Цель работы: оценить эффективность применения ивабрадина у больных ИБС нестабильной стенокардией в сочетании с метаболическим синдромом при наличии гипердинамического типа кровообращения. В исследование были включены 90 пациентов с установленным диагнозом ИБС нестабильная стенокардия. У пациентов определялся тип гемодинамики методом интегральной реовазографии аппаратом «Диамант-М». Выводы: 1. Ивабрадин представляется перспективным препаратом для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ИБС нестабильной стенокардией в сочетании с метаболическим синдромом при наличии гипердинамического типа кровообращения. 2. Сочетание β -адреноблокатора с ивабрадином позволяет снизить дозу β -адреноблокатора для достижения оптимальной частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: ИБС нестабильная стенокардия, метаболический синдром, ивабрадин

Summary

Aim: to estimate efficiency of application ivabradine at patients with an astable stenocardia in a combination to a metabolic syndrome in the presence of hyperdynamic type of blood circulation. 90 patients have been included in research with established diagnosis an astable stenocardia. Haemodynamics type evaluated by integrated rheovasography method with "Diamant M" device. Conclusions: 1. Ivabradine it is represented a perspective drug for the control of frequency of heart rate at patients with an astable stenocardia in a combination to a metabolic syndrome in the presence of hyperdynamic type of blood circulation. 2. The combination β -blockers with ivabradine allows to lower a dose β -blockers for achievement of optimum frequency of heart rate.

Keywords: IHD, an astable stenocardia, a metabolic syndrome, ivabradine

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих проблем современной медицины. Возможным фактором риска развития ИБС является метаболический синдром (МС) [1,2,3]. МС существенно утяжеляет клиническое течение ИБС, что усложняет подходы к рациональной терапии, снижает эффективность современных методов лечения ИБС [4,5,6]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без МС [7]. β -адреноблокаторы, входящие в базовую терапию ИБС неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен, что критично для пациентов с МС [13].

Сравнительно недавно был разработан новый класс препаратов - специфические брадикардические средства, среди которых лишь один препарат ивабрадин (кораксан) нашел свое применение в клинике. Антиангинальный

эффект ивабрадина подтвержден в ряде рандомизированных многоцентровых исследований (INITIATIVE, BEAUTIFUL, ASSOCIATE). Также доказано, что этот препарат не оказывает влияние на углеводный и липидный обмен. Кораксан был включен в рекомендации Европейского Общества Кардиологов по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST у пациентов с противопоказаниями к лечению β -адреноблокаторами в 2011 году [8].

Цель работы: оценить эффективность применения ивабрадина у больных ИБС нестабильной стенокардией в сочетании с метаболическим синдромом при наличии гипердинамического типа кровообращения.

Материалы и методы

В исследование были включены 90 пациентов с установленным диагнозом ИБС нестабильная стенокардия, находившихся на лечении в кардиологическом

Таблица 1. Характеристика группы пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общее количество	30	30	30
Средний возраст	53±5,1	55±5,4	54±6,7
Мужчины	16 (53%)	15 (50%)	16 (53%)
Женщины	14 (47%)	15 (50%)	14 (47%)
АГ	27 (90%)	25 (83%)	24 (80%)
Сахарный диабет 2 типа	5 (17%)	4 (13%)	5 (17%)
Нарушение толерантности к глюкозе	25 (83%)	26 (87%)	25 (83%)
Курение	12 (40%)	13 (43%)	11 (37%)
Ишемические изменения на ЭКГ	12 (40%)	12 (40%)	13 (43%)
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	6 (20%)	9 (30%)	7 (23%)

отделении ЦГКБ №24. Критериями включения в исследование служили возраст от 40 до 70 лет, наличие метаболического синдрома, гипердинамический тип кровообращения, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, неинсулинозависимый легкой/средней степени тяжести в стадии компенсации, неполная базовая терапия (во всех случаях отсутствие приема препарата, урежающего частоту сердечных сокращений). Критериями исключения являлись: повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; частота сердечных сокращений в покое ниже 70 уд/мин (на момент поступления), кардиогенный шок; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 по классификации Чайлд-Пью), фибрилляция предсердий; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; атриовентрикулярная блокада III степени; наличие искусственного водителя ритма; хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии по классификации NYHA; ИБС острый инфаркт миокарда; применение пациентом препаратов, являющихся сильными ингибиторами цитохрома P 4503A4; низкая комплаентность пациента.

Для диагностики у пациентов метаболического синдрома использовали критерии IDF[12], диагноз «ИБС нестабильная стенокардия» устанавливался согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов[10], нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа легкой/средней степени тяжести в стадии компенсации выставлялись по критериям ADA[11].

Тип кинетики кровообращения определялся с помощью интегральной реовазографии на аппарате «Диамант-М». Реовазография позволяет получить информацию о функционировании всех отделов системы кровообращения и количественно оценить состояние

системного артериального тонуса путем исследования динамики пульсового кровенаполнения органов и тканей или отдельных участков тела [9].

Всем пациентам, при поступлении в стационар назначалась базовая терапия ИБС нестабильной стенокардии, включавшая: нитраты, дезагреганты, антикоагулянты, статины, ингибиторы АПФ. Относительно выбора препарата для контроля тахикардии пациенты были разделены на 3 равные, статистически достоверные группы: группа пациентов, получавших в качестве препарата урежающего ритм β-адреноблокатор (метопролол тартрат в среднесуточной дозировке 62.5 мг) - 30 человек; группа пациентов, получавших ивабрадин (в среднесуточной дозировке 12 мг) - 30 человек; группа пациентов, получавших комбинацию β-адреноблокатора с ивабрадином (50 мг метопролола тартрат + 10 мг ивабрадина) - 30 человек.

Пациенты с СД 2 типа дополнительно получали сахароснижающие препараты.

После проведенного лечения пациенты повторно обследовались через 3 месяца. На основании клинического обследования и лабораторных исследований (липидный спектр, гликемический профиль) проводилась сравнительная оценка эффективности данных препаратов.

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете Statistica v6.0.

Результаты и обсуждение

Характеристика групп пациентов подробно представлена в таблице 1.

Все пациенты на момент поступления имели частоту сердечных сокращений в покое более 70 уд/мин. Динамика изменения частоты сердечных сокращений оценивалась на 7 сутки после начала терапии в стационаре, на момент выписки и через 3 месяца (таблица 2).

Таблица 2. Динамика изменения частоты сердечных сокращений

	На момент поступления	Через 1 неделю после старта терапии	На момент выписки из стационара	Через 3 месяца
Группа 1 (β-АБ)	98,7±5,3	79±3,3*	64±4,2	62±3,7*
Группа 2 (ивабрадин)	96,8±6,4	85±4,8**	74±4,1*	68±3,5*
Группа 3 (β-АБ + ивабрадин)	95,6±5,7	76±4,1*	62±4,4	62±4,1*

* при $p < 0,05$; ** при $p < 0,05$

Таблица 3. Динамика изменения частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине в группе пациентов, получавших β-адреноблокатор

ЧСС		приступы стенокардии в неделю		Потребность в нитроглицерине в неделю, мг.	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
98,7±5,3	62±3,7*	8,8±1,1	3,0±1,3*	6,6±1,0	2,2±1,7*

* при $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика изменения частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине в группе пациентов, получавших ивабрадин

ЧСС		приступы стенокардии в неделю		Потребность в нитроглицерине в неделю, мг.	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
95,8±6,4	68±3,5*	8,7±1,1	3,5±1,2*	6,3±1,1	2,8±1,5*

* при $p < 0,05$

Таблица 5. Динамика изменения частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине в группе пациентов, получавших сочетание β-адреноблокатора и ивабрадина.

ЧСС		приступы стенокардии в неделю		Потребность в нитроглицерине в неделю, мг.	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
95,6±5,7	62±4,1*	8,7±1,0	2,9±1,2*	6,5±1,2*	2,0±1,5*

* при $p < 0,05$

Достоверное снижение ЧСС достигалось в группе пациентов, получавших β-АБ и получавших β-АБ в комбинации с ивабрадином уже к концу первой недели; в группе, получавшей ивабрадин - к концу 14-21 дня. Повторное обследование пациентов, проведенное через 3 месяца, показало, что при постоянном приеме базовой терапии у пациентов в каждой группе частота сердечных сокращений остается в пределах целевых значений.

Также в группах оценивался антиангинальный эффект назначенного лечения (число приступов стенокардии на момент поступления и через 3 месяца, а также потребность в нитроглицерине в миллиграммах на момент поступления и через 3 месяца) (таблицы 3-5).

Как следует из представленных данных таблиц 3-5, за период наблюдения частота сердечных сокращений

достоверно снизилась во всех трех группах. При оценке антиангинального эффекта терапии было выявлено достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине в неделю во всех трех группах. В то же время необходимо отметить, что в группах, получавших β-АБ и комбинацию β-АБ с ивабрадином данные изменения были более значимые, хотя и недостоверные.

Оценка липидного спектра проводилась по трем параметрам (общий холестерин, холестерин липидов высокой плотности и триглицериды) на момент поступления и через 3 месяца при условии регулярной терапии (таблица 6).

Из данных, представленных в таблице 6 следует, что достоверное улучшение значений липидного спектра

Таблица 6. Динамика изменений липидного спектра в группах больных

	Группа 1 (β-АБ)		Группа 2 (ивабрадин)		Группа 3 (β-АБ + ивабрадин)	
Хс ЛПВП	1,1±0,9	1,4±0,7**	1,1±0,6	2,3±0,7*	1,2±0,5	2,4±0,6*
ТГ	2.1±0,5	1.9±0,4**	2.2±0,6	0.9±0,2*	2.2±0,4	1.0±0,1*
Хс общий	6,5±0,5	6,1±0,4**	6,3±0,2	4,9±0,5*	6,2±0,3	5,1±0,4*

Таблица 7. Изменение уровня глюкозы крови при лечении ИБС нестабильной стенокардии в сочетании с метаболическим синдромом

	Группа 1 (β-АБ)		Группа 2 (ивабрадин)		Группа 3 (β-АБ + ивабрадин)	
	На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	На момент поступления
Глюкоза натощак у пациентов с НТГ	6,4±0,2	6,3±0,2*	6,3±0,2*	5,9±0,5*	6,2±0,1*	5,7±0,4*
Глюкоза натощак в группе у пациентов с СД 2 типа легкой/средней степени тяжести в стадии компенсации	6,9±0,5	6,7±0,4*	6,8±0,6*	6,6±0,4*	6,9±0,6*	6,5±0,5*

* при $p < 0,05$

наблюдалось только в группах пациентов, получавших в качестве препарата, контролирующего ЧСС ивабрадин и комбинацию β-АБ с ивабрадином, в группе с β-АБ наблюдалось недостоверное улучшение показателей липидного спектра.

Для оценки углеводного обмена измеряли уровень глюкозы крови натощак на момент поступления в стационар и через 3 месяца (таблица 7).

Во всех группах пациентов наблюдалось недостоверное снижение показателей глюкозы крови натощак.

Выводы

1. Ивабрадин представляется перспективным препаратом для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ИБС нестабильной стенокардией в сочетании с метаболическим синдромом при наличии гипердинамического типа кровообращения.

2. Сочетание β-адреноблокатора с ивабрадином позволяет снизить дозу β-адреноблокатора для достижения оптимальной частоты сердечных сокращений. ■

Минин В.В., аспирант кафедры внутренних болезней №2 УГМУ, г. Екатеринбург; Ибрагимов М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УГМУ, г. Екатеринбург; Козлов П.А., аспирант кафедры внутренних болезней №2 УГМУ, г. Екатеринбург; Ходыкина Л.П., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УГМУ, г. Екатеринбург; Милащенко А.И., студентка 6 курса лечебно-профилактического факультета УГМУ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Ибрагимов М.С., г. Екатеринбург, пер. Рижский 16/2, 620085, Тел.: +7-343-2978385, e-mail: ibragimovmd@yandex.ru

Литература:

- Farias DR, Pereira AF, Rosa G. Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular disease: a systematic review. *Arg Bras Cardiol* — 2010. — Vol 94(6) — P. 150-178.
- Butler J, Mooyaart EA, Dannemann N, Bamberg F, Shapiro MD, Ferencik M, Brady TJ, Hoffmann U. Relation of the metabolic syndrome to quantity of coronary atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol* — 2008. — 101(8) — P. 1127-1130.
- Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Phodes T, Girman C, Reilly MP. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol* — 2008. — 52(3) — P. 231-236.
- Anselmino M, Malmberg K, Ryden L, Ohrvik J. A glucose-metabolic risk index with cardiovascular risk stratification potential in patients with coronary artery disease // *Diab. Vasc. Dis Res* — 2009. — 6(2) — P. 62-70.
- Oyazicoglu A, Yalcinsaya S, Vural AH, Yumun G, Bozkurt O. Effects of metabolic syndrome on early mortality and morbidity in coronary artery bypass graft patients // *J. Int. Med Res* — 2010. — 38(1) — P. 202-207.
- Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Louridas GE, Giannoglou G.D. Metabolic syndrome and angiographic coronary artery disease prevalence in association with Framingham risk score // *Metab. Syndr. Relat. Disord* — 2010. — 8(3) — P. 201-208.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevisan FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily Life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-47. OS
- Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST// 2012 г.
- Kubicek WG. A Bibliography of publications related to impedance cardiography / W.G. Kubicek - Compiled by W.G. Kubicek - Minneapolis: Minnesota, 1993 - 114 p.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению нестабильной стенокардии. Второй пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2008
- Standards of Medical Care in Diabetes—2007. American diabetes association. *Diabetes Care* 2007; 30, Suppl 1: S4.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
- Выбор бета адреноблокатора трудному пацієнту ВЮ Липунівська// *Лікарі України proCardio* 1(167) – 2013 стр54-64