

УДК 615.224:616.12-009.72-08+616.24-036.12-007.272  
 © Белоусова І.П., Афоніна Т.В., Стеріоні І.В., 2011

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕБІВОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ В ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

Белоусова І.П., Афоніна Т.В., Стеріоні І.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Вступ.** Як відомо, у більшості хворих терапевтичного профілю спостерігається наявність декількох соматичних захворювань. Причому перше місце серед усіх відомих сполучень займають ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) – патологічні стани, які є лідерами за показниками захворюваності та смертності [1-3]. За даними різних авторів, ІХС реєструється у хворих на ХОЗЛ у 20-63% спостережень [1]. У значній кількості досліджень доведено, що зменшена пікова швидкість видиху асоціюється зі усіма випадками смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), фатального та не фатального інфаркту міокарду, інсульту, фібриляції передсердь [1-3].

Комбіноване протікання ІХС та ХОЗЛ призводить не тільки до зміни клінічної картини та прогнозу захворювань, але й створює труднощі в плані проведення лікувальних заходів. Так, епідеміологічні дослідження останніх років довели, що частота серцевих скорочень (ЧСС) є незалежним фактором ризику смерті від ССЗ, що пов'язано з визначальним впливом ЧСС на потребу міокарду у кисні [4-6]. У зв'язку з цим зниження ЧСС вважають одним з важливих стратегічних завдань у лікуванні хворих на ІХС. Між тим, базисна терапія ХОЗЛ супроводжується збільшенням ЧСС, а, навпаки, традиційні антиангінальні лікарські засоби (ЛЗ), які забезпечують досягнення цільового діапазону ЧСС -  $\beta$ -адреноблокатори – можуть посилити бронхіальну обструкцію.

Останніми роками для лікування хворих на ІХС лікарі почали використовувати селективний та специфічний інгібітор  $I_f$  каналів івабрадин, який ефективно знижує ЧСС, не впливаючи при цьому на бронхіальну прохідність [5]. Отже, використання івабрадину у комплексному лікуванні хворих кардіологічного профілю з кардіореспіраторною патологією є досить перспективним методом лікування.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи було вивчення ефективності комбінованого застосування  $\beta$ -адреноблокатору небівололу та інгібітору  $I_f$  каналів івабрадину у пацієнтів з ІХС на тлі ХОЗЛ. Робота виконана в рамках основних напрямів наукових досліджень кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії ДЗ «Луганський державний медичний університет» за темою: «Клініко-експериментальне обґрунтування застосування препаратів метаболічного типу дії» (№ госреєстрації 01080001960, 2008-2012 р.р.).

**Матеріали та методи.** В дослідження було включено 65 пацієнтів пульмонологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні (з них 45 чоловіків та 20 жінок) віком від 40 до 52 років

(середній вік склав  $46 \pm 2,5$ ), які страждали на стабільну стенокардію напруги (СН) у поєднанні з ХОЗЛ різного ступеню важкості в стані ремісії (II ступінь ХОЗЛ – 58 осіб, III ступінь ХОЗЛ – 7 осіб). Діагноз СН було верифіковано на підставі даних анамнезу, скарг та інструментальних методів дослідження (проби з фізичним навантаженням (тест з 6-хвилинною ходою) під контролем ЕКГ, холтеровське моніторування). З метою лікування ХОЗЛ пацієнти отримували іпратропію бромід, салбутамол, тіотропію бромід (за вибором), інгаляційні кортикостероїди.

Пацієнтів було розподілено на 2 групи: 1-а група включала 33 хворих, яким у складі фармакотерапії СН було призначено небіволол у дозі від 2,5 до 7,5 мг на добу. Пацієнтам 2-ї групи (32 особи) призначили небіволол у тих же дозах та івабрадин (5 мг 2 рази на добу). В обох групах хворих можна було зіставити за віком, статтю, характером серцево-судинної та бронхолегеневої патології. У всіх пацієнтів вищевказані препарати додавалися до комплексної терапії (антиагреганти, інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, нітрати).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: СН не вище III функціонального класу (ФК), супутнє ХОЗЛ з дихальною недостатністю (ДН) не більше II ступеня. В дослідження не включали пацієнтів з нестабільною стенокардією, інфарктом міокарду, який перенесений на протязі останніх 5 місяців, артеріальною гіпертонією вище II стадії, цукровим діабетом, серцевою недостатністю вище III ФК, ХОЗЛ в стадії загострення.

В 1-й групі хворих у 25 осіб було верифіковано СН II ФК, яка у 8-ми хворих супроводжувалася екстрасистолією, у 8-ми - стенокардію III ФК та екстрасистолією. В 2-й групі хворих у 28-ми осіб визначено СН II ФК (з них у 1-го пацієнта – інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі, та у 7-ми осіб - екстрасистолія). У 4-х пацієнтів верифіковано стенокардію III ФК та екстрасистолією (з них у 2-х пацієнтів – інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі).

З метою оцінки ступеню досягнення цільового діапазону ЧСС (58-62 уд/хв) на стаціонарному етапі усім хворим проводили добуве моніторування електрокардіограми (ДМЕКГ). Антиангінальний ефект препаратів оцінювали за динамікою нападів стенокардії, потребі пацієнтів у нітратах та толерантності до фізичного навантаження.

Вплив препаратів на течію ХОЗЛ проводили за динамікою виникнення клінічних симптомів (кашлю та задишки), а також за даними спірометрії. Визначали наступні показники: форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ.

Стан пацієнтів оцінювався під час перебування

на стаціонарному лікуванні (14 дб) у кардіологічному диспансері (до початку лікування та щоденно на протязі терапії) та на протязі 2 місяців після виписки зі стаціонару.

Отримані результати обробляли статистично на комп'ютері з використанням стандартного пакету програм «Mathematica V. 5.0», а також з використанням критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження, їх обговорення.** Дослідження фармакотерапевтичної ефективності небівололу у хворих на ССН дозволили дійти висновку щодо значного антиангінального ефекту

препарату. На тлі лікування небівололом у пацієнтів 1-ої групи відмічалось суттєве зниження частоти та інтенсивності нападів стенокардії, а також вірогідно знизилась потреба у прийомі нітратів ( $3,4,5 \pm 1,6$  до  $1,0 \pm 0,5$  табл. на добу) (див. табл.1).

Крім того, у пацієнтів в середньому на 15% збільшилась толерантність до фізичного навантаження.

Аналіз впливу небівололу на серцевий ритм дозволив встановити, що через 2 тижні лікування цільовий діапазон ЧСС був досягнутий у 16 пацієнтів 1-ої групи (48,5%).

**Таблиця 1.** Динаміка показників ДМЕКГ та потреби в нітратах у хворих на ССН у сполученні з ХОЗЛ на тлі проведеного лікування (n=65)

Показник	До початку лікування	14 дб	1 місяць	2 місяці
1-а група (Небіволोल)				
Сер. денна ЧСС, уд/хв	95,25±12,13	70,81±10,71*	66,12±10,31*	65,11±10,13*
Сер. нічна ЧСС, уд/хв	75,31±11,10	67,71±9,35	65,34±8,60*	63,24±9,31*
Нітрати, к-ть таб.	4,5 ± 1,6	2,0 ± 0,8*	1,5 ± 0,85*	1,0 ± 0,50*
2-а група (Небіволол+івабрадин)				
Сер. денна ЧСС, уд/хв	93,41±11,74	63,81±8,71*	62,71±7,97*	61,09±8,99*
Сер. нічна ЧСС, уд/хв	77,11±11,56	65,37±11,54*	63,56±9,89*	61,4±9,99*
Нітрати, к-ть таб.	5,0 ± 2,1	0,5 ± 0,8*	0,5 ± 0,5*	0,5 ± 0,2*

**Примітка:** \* - показники вірогідні у порівнянні з такими на початку лікування (P<0,05).

За даними ДМЕКГ, середня денна ЧСС знизилась на  $25 \pm 4,3\%$  (P<0,05) від початкових значень, середня нічна ЧСС – на  $9,7 \pm 1,6$  (P>0,05) (див. табл.1). Необхідно підкреслити, що небіволол також виявив добрий антиаритмічний ефект, який реалізувався зниженням кількості екстрасистолій (як суправентрикулярних, так і шлуночкових) на добу у всіх пацієнтів. Наприкінці 2-го місяця спостереження цільовий діапазон ЧСС був досягнутий

у 20 пацієнтів 1-ої групи (60%).

Під час титрування (збільшення) дози небівололу з метою досягнення цільового рівня ЧСС у решти пацієнтів 1-ої групи виявилось, що у 8 хворих показники, за якими оцінювали функцію зовнішнього дихання (ФЗД) - ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ - знизилась в середньому на 10%, у зв'язку з чим доза небівололу була знижена (див. табл.2).

**Таблиця 2.** Динаміка показників ФВД у хворих на ССН у сполученні з ХОЗЛ на тлі проведеного лікування (n=65)

Показник	До початку лікування	14 дб	1 місяць	2 місяці
1-а група (Небіволोल)				
ФЖЕЛ,%	91,31±13,21	85,42±14,35	89,31±15,67	87,45±16,33
ОФВ <sub>1</sub> ,%	75,27±11,31	72,13±15,24	72,19±13,35	72,12±13,21
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	65,16±12,17	63,36±15,21	62,09±11,33	62,34±14,98
2-а група (Небіволол+івабрадин)				
ФЖЕЛ,%	85,45±12,23	85,28±14,55	84,55±12,56	85,67±13,19
ОФВ <sub>1</sub> ,%	73,11±15,56	74,78±11,39	73,56±11,56	73,89±11,11
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	63,78±15,76	63,12±11,22	62,45±12,77	62,40±10,97

**Примітка:** \* - показники вірогідні у порівнянні з такими на початку лікування (P<0,05).

За результатами досліджень, проведених серед хворих 2-ої групи, було встановлено, що комбіноване застосування небівололу та івабрадину реалізувалось вираженою фармакотерапевтичною ефективністю. Так, на протязі стаціонарного лікування (14 дб) пацієнти 2-ої групи не пред'являли скарги на приступи стенокардії, а 50% хворих навіть не користувалась нітроглицерином. Загалом же потреба у нітратах знизилась (з  $5,0 \pm 2,1$  до  $0,5 \pm 0,2$  табл. на добу) (див. табл.1). Толерантність хворих на ІХС до фізичного навантаження збільшилась в середньому на 19%.

Щодо впливу комбінації препаратів на серцевий ритм, слід відмітити, що наприкінці стаціонарного терміну лікування у 25 пацієнтів (85%) 2-ої групи було досягнуто цільовий рівень ЧСС (вказаний показник у спокої складав у середньому 60 уд. за хв.). За даними моніторингу ЕКГ, середня денна ЧСС знизилась на  $31 \pm 3,5\%$  (P<0,05) від початкових значень, середня нічна ЧСС – на  $15,2 \pm 1,6\%$

(P<0,05) (див. табл.1). Застосування небівололу в комбінації з івабрадином реалізувалось також добрим антиаритмічним ефектом, який виявився у зниженні кількості добових екстрасистолій в середньому на 30%. Наприкінці терміну спостереження (2 місяці) цільовий діапазон ЧСС був досягнутий у 30 пацієнтів 1-ої групи (93,8%).

Результати досліджень щодо оцінки впливу комбінованого застосування небівололу та івабрадину у хворих на ССН на перебіг ХОЗЛ дозволили встановити, що у жодного з пацієнтів, включених в дослідження, не спостерігалось погіршення перебігу або загострення ХОЗЛ, про що свідчить аналіз показників спірометричного дослідження (див. табл.2). Слід підкреслити, що впродовж всього терміну спостереження (до 2-х місяців) показники, за якими оцінювали ФЗД, не мали вірогідних відмінностей з такими, які було зареєстровані до початку лікування.

**Підсумок.** Таким чином, результати проведе-

них досліджень оцінки ефективності комбінованого застосування  $\beta$ -адреноблокатора небівололу та інгібітору  $I_f$  каналів івабрадину у пацієнтів з ССН на тлі ХОЗЛ показали, що запропонована комбінація ЛЗ володіє вираженою антиангінальною та анти ішемічною дією, суттєво знижуючи частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також потребу у нітратах у хворих на ССН. Добрий антиаритмічний ефект дозволяє широко застосовувати ці препарати для нормалізації порушень ритму, які часто супроводжують як ІХС, так і ХОЗЛ. А головне,

додавання івабрадину дозволяє виконати стратегічну задачу при лікуванні пацієнтів з ІХС – а саме, досягнути цільового діапазону ЧСС у більшості пацієнтів з ССН на тлі ХОЗЛ та при цьому уникнути негативного впливу інших препаратів на бронхіальну прохідність. Слід підкреслити, що дослідження ефективності комбінованого застосування небівололу та івабрадину є досить перспективними в плані лікування пацієнтів з іншою серцево-судинною патологією, перебіг якої обтяжений ХОЗЛ.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Коломеец Н.М. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Н.М.Коломеец, В.И.Бакшеев, Е.Г.Зарубина [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. - № 5. – С. 44-53.
2. Симонова Ж.Г. Оценка безопасности применения кардиоселективного  $\beta$ -блокатора небиволлола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / Ж.Г.Симонова, Е.И.Тарловская, А.К.Тарловский // Бюл. Сиб.отд. РАН. – 2003. - № 3 (109). – С. 36–41.
3. Овчаренко С.И. Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволлол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с брон-

- хообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности. / С.И.Овчаренко И.В.Литвинова, В.И. Маколкин // Пульмонология. – 2008. - № 3. – С. 28-34.
4. Григорьева Н.Ю. Эффективность терапии биспрололом и ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю.Григорьева // Кардиология. – 2009. - № 7-8. - С.38-41.
5. Елисеев О.М. Ивабрадин (кораксан). Инновационный подход к борьбе с ишемией миокарда / О.М.Елисеев // Тер. архив. – 2008. - № 9. – С. 78-89.
6. Mensink G.B. The relationship between resting heart rate and allcause, cardiovascular and cancer mortality / G.B.Mensink, H.Hoffmeister // Eur. Heart J. – 1997. - № 18. – С. 1404-1410.

**Белоусова И.П., Афонина Т.В., Стериони И.В.** Оценка эффективности комбинированного применения небиволлола и ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких // Украинський медичний альманах. – 2011. – Том 14, №1. – С. 31-3.

Проведены комплексные исследования по оценке эффективности комбинированного применения небиволлола и ивабрадина у больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). В исследовании участвовали 65 пациентов, страдающих ССН на фоне ХОБЛ разной степени тяжести. Доказана высокая эффективность применения комбинации препаратов, которая реализовалась выраженным антиангинальным эффектом, проявившимся в уменьшении частоты и интенсивности приступов стенокардии и повышении толерантности пациентов к физической нагрузке. Кроме того, назначение небиволлола в комплексе с ивабрадином позволило достичь целевого уровня ЧСС у большинства пациентов без негативного влияния на состояние бронхиальной проходимости.

**Ключевые слова:** небиволлол, ивабрадин, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь лёгких.

**Белоусова І.П., Афоніна Т.В., Стеріоні І.В.** Оцінка ефективності комбінованого застосування небіволлолу та івабрадину в терапії пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №1. – С.1-33.

Проведено комплексні дослідження щодо оцінки ефективності комбінованого застосування небіволлолу та івабрадину у хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) у сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). У дослідженні брали участь 65 пацієнтів, які страждають ССН на тлі ХОЗЛ різного ступеню важкості. Доведена висока ефективність застосування комбінації препаратів, яка реалізувалась вираженим антиангінальним ефектом, що відобразився у зниженні частоти та інтенсивності приступів стенокардії та збільшенні толерантності пацієнтів до фізичного навантаження. Крім того, призначення небіволлолу в комплексі з івабрадином дозволило досягнути цільового рівня ЧСС у більшості пацієнтів без негативного впливу на стан бронхіальної прохідності.

**Ключові слова:** небіволлол, івабрадин, ішемічна хвороба серця, хронічні обструктивні захворювання легень.

**Belousova I.P., Afonina T.V., Sterioni I.V.** Estimation of efficacy of combination of nebivolol and ivabradin in the therapy of patients with stable angina in concomitant with chronic obstructive pulmonary disease // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №1. – С. 31-33.

Complex researches of the estimation of efficacy of combined application of Nebivolol and Ivabradin in patients with stable angina (SA) and concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are carried out. The study involved 65 patients with SA in combination with COPD of different grave. High efficacy of the using of preparations combination was proved and realized in significantly antianginal effect with reducing the frequency and severity of angina attacks and increasing of exercise tolerance. Besides that, prescription of Nebivolol with Ivabradin was permitted to achieve the target range of the heart rate in majority patients without negative influence on the bronchial admittance.

**Key words:** Nebivolol, Ivabradin, ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Надійшла 01.12.2010 р.

Рецензент: проф. Л.В.Саченкова