

# О сроках достижения эффективного контроля стенокардии у пожилых пациентов: возможности современной фармакотерапии

☞ С.Е. Ушакова<sup>1</sup>, Я.В. Чурикова<sup>2</sup>, Д.И. Моисеенков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра поликлинической терапии и эндокринологии  
Ивановской государственной медицинской академии

<sup>2</sup> Ивановская клиническая больница имени Куваевых

Показано, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов, ивабрадина и их комбинации в составе комплексной терапии стенокардии позволяет достичь оптимального контроля частоты сердечных сокращений, снизить число ангинозных приступов и улучшить вегетативную регуляцию сердечного ритма у пациентов пожилого и старческого возраста. Подробно описаны сроки титрования доз препаратов, эффективность и переносимость различных вариантов пульсурежающей терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, ивабрадин,  $\beta$ -адреноблокаторы, вариабельность сердечного ритма.

## Актуальность

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** является широко распространенной патологией и одной из ведущих причин смертности населения в индустриально развитых странах. В последние годы неуклонно возрастает доля лиц пожилого и старческого возраста, страдающих стенокардией, что представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Международными и отечественными научными обществами разработаны единые подходы к диагностике и тактике ведения больных с коронарной патологией. Однако в многоцентровых исследованиях, посвященных лечению стенокардии, не уделялось достаточно внимания анализу особенностей пациентов пожилого и старческого возраста.

У лиц старших возрастных групп наиболее остро стоит проблема подбора оптимальной лекарственной терапии, которая

обеспечивала бы сочетание хорошей переносимости лечения, противоишемического эффекта и улучшения прогноза заболевания. В эпидемиологических и клинических исследованиях доказано, что высокая **частота сердечных сокращений (ЧСС)** в покое оказывает неблагоприятное воздействие на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума и, таким образом, представляет собой один из значимых маркеров риска и терапевтическую цель в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Применение препаратов, оказывающих влияние на ЧСС ( **$\beta$ -адреноблокаторы (БАБ)**, ивабрадин), предотвращает ишемию в покое и при нагрузке и расширяет арсенал средств для лечения хронической ИБС. К настоящему времени не сложилось единого мнения об алгоритме выбора и применения пульсурежающих препаратов для контроля стенокардии у пожилых лиц, поскольку фармакотерапия данной категории больных в значительной мере ограничена возрастными изменениями сердеч-

**Контактная информация:** Ушакова Светлана Евгеньевна, svetland1962@mail.ru

но-сосудистой системы, коморбидной патологией и социально-психологическими аспектами, определяющими приверженность лечению.

**Целью** исследования являлась оценка сроков титрования доз препаратов, а также эффективности и переносимости терапии стабильной стенокардии с помощью БАБ, ивабрадина и их комбинации у лиц пожилого и старческого возраста.

### Материал и методы

Обследован 131 пациент в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст  $74,5 \pm 5,6$  года, 67% женщин) со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), сопутствующей гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью I–2А стадии по классификации Стражеско–Василенко (II–III ФК по NYHA (New York Heart Association)).

У всех пациентов базовая терапия включала антиагреганты, статины, нитраты и/или антагонисты кальция, гипотензивную терапию, диуретики и препараты для лечения сопутствующей патологии. Также всем больным была назначена пульсурежающая терапия. В качестве БАБ использовался бисопролол. Была проведена рандомизация в соотношении 2 : 1 среди 73 пациентов, не имевших противопоказаний к назначению БАБ. В 1-ю группу вошло 47 человек, которые получали бисопролол 5 мг/сут с последующим увеличением дозы 1 раз в 2 нед. Целевая доза составляла 10 мг/сут, или использовалась максимально переносимая доза в пределах этой целевой дозы при достижении ЧСС 55–60 в 1 мин. Во 2-ю группу вошло 26 человек, которым через 1 мес приема бисопролола в дозе 5 мг/сут добавляли ивабрадин в дозе 2,5 мг/сут с увеличением последней 1 раз в месяц до достижения целевой ЧСС. В 3-ю группу вошло 58 человек, которые из-за наличия противопоказаний или плохой переносимости БАБ получали ивабрадин 2,5 мг/сут с постепенным увеличением

дозы 1 раз в месяц до достижения целевой ЧСС.

Всем участникам исследования проводили клиническое и общепринятое лабораторное обследование, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию. Оценка контроля стенокардии проводилась через 1, 2 и 3 мес лечения. Использовались такие критерии, как снижение частоты приступов стенокардии и уменьшение количества нитроглицерина, принятого для купирования приступов, в неделю, уменьшение доли больных с частотой приступов стенокардии более 5 раз в неделю, достижение целевой ЧСС 55–60 в 1 мин, уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда в сутки и снижение продолжительности суточной ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода сравнения данных учитывали нормальность распределения признака. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали непарные критерии Стьюдента (t-критерий) или непараметрический критерий Манна–Уитни. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Достоверность подсчитывали с точностью до 0,0001. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

До включения в исследование регулярную терапию БАБ получали 63 пациента (48%), у которых при приеме бисопролола в средней дозе  $4,7 \pm 1,1$  мг/сут ЧСС в покое составляла  $70,2 \pm 4,8$  в 1 мин. Рекомендуемый уровень ЧСС 55–60 в 1 мин был зафиксирован только у 13 человек (20,3%). Недостаточная эффективность терапии при применении бисопролола была обусловлена низкой приверженностью по-

**Таблица 1.** Динамика средней ЧСС в покое (в 1 мин) (M ± SD)

Срок наблюдения	1-я группа (бисопролол; n = 47)	2-я группа (бисопролол + ивабрадин; n = 26)	3-я группа (ивабрадин; n = 58)
Исходно	70,5 ± 4,4	73,5 ± 5,4	77,3 ± 6,1
1 мес	65,4 ± 3,2	67,1 ± 2,7	66,6 ± 4,8*
2 мес	61,9 ± 2,9*	62,3 ± 3,2*	62,1 ± 3,0*
3 мес	58,9 ± 2,9*	57,5 ± 2,7*	59,4 ± 2,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – p < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

жилых пациентов лечению и назначением неадекватно низких доз БАБ в связи с проблемами фармакотерапии у больных гериатрического профиля.

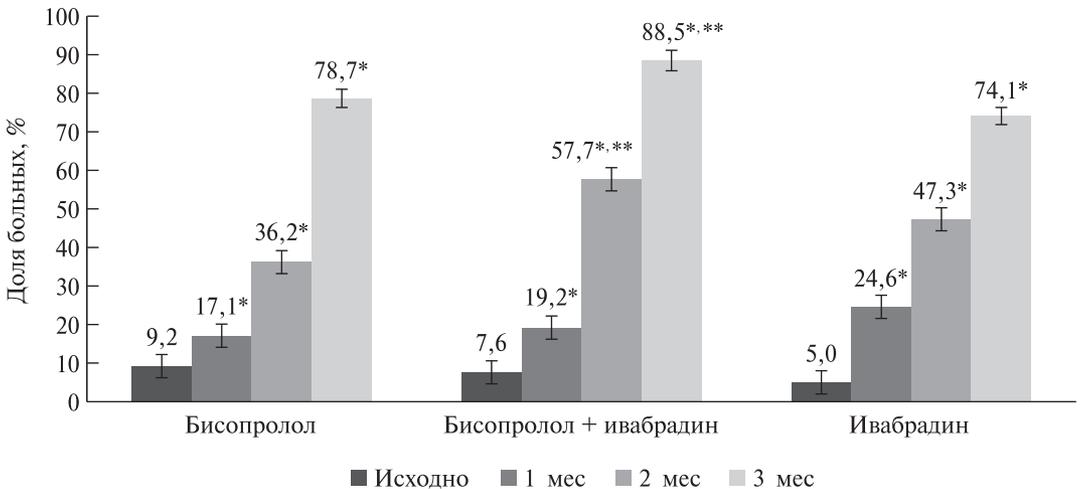
В процессе подбора оптимальной пульсурежающей терапии применение бисопролола оказалось возможным у 73 обследованных (55,7%), а у 58 больных (44,3%) были выявлены противопоказания к назначению БАБ: у 41 (31,3%) – выраженный бронхообструктивный синдром (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), у 17 (13%) – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

По мере титрования бисопролола у каждого 3-го больного были отмечены побочные эффекты, которые лимитировали даль-

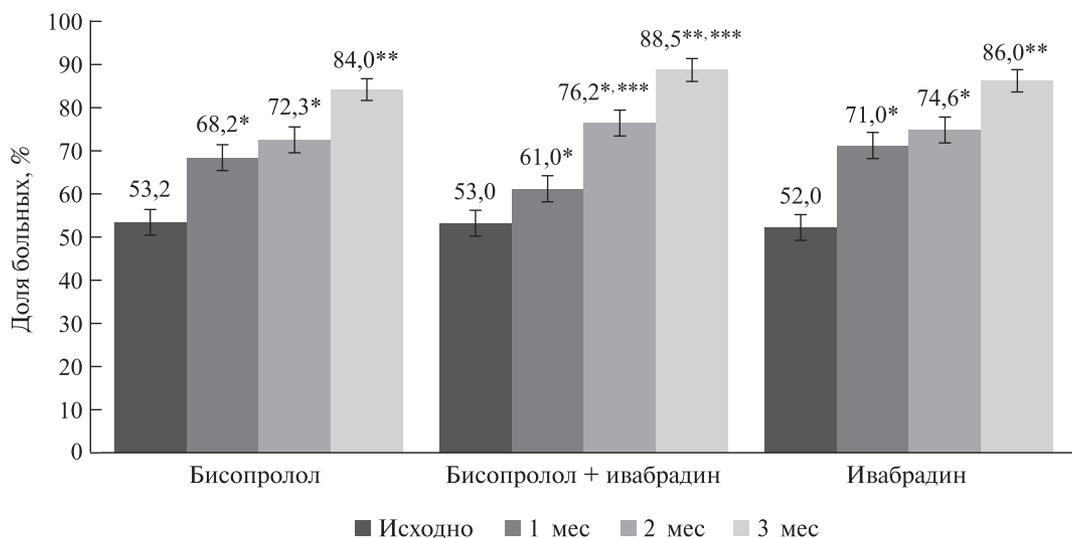
нейшее увеличение дозы: у 8 (11%) – артериальная гипотония, у 2 (2,7%) – атрио-вентрикулярная блокада I–II степени, у 3 (4,1%) – брадикардия, у 6 (8,2%) – усиленные бронхообструкции, у 3 (4%) – усугубление перемежающейся хромоты.

Ивабрадин применялся у 58 пациентов (44,3%). Побочные эффекты в виде брадикардии возникли у 5 пациентов (6%) и в виде фотопсии – у 2 (2,4%), в результате чего пришлось прекратить дальнейшее увеличение дозы, но не потребовалось отмены препарата.

При оценке динамики ЧСС в покое по данным объективного обследования и ЭКГ было выявлено, что достоверное снижение ЧСС в конце 1-го месяца лечения было достигнуто только в группе пациен-



**Рис. 1.** Увеличение доли больных с ЧСС 55–60 в 1 мин. Статистическая значимость различий (p < 0,05): \* – с исходными значениями; \*\* – с показателями 1-й и 3-й групп.



**Рис. 2.** Увеличение доли больных с достигнутым контролем стенокардии (с частотой приступов стенокардии менее 5 эпизодов в неделю). Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ): \* – с исходными значениями, \*\* – со значениями через 1 и 2 мес, \*\*\* – с показателями 1-й и 3-й групп.

тов, получавших ивабрадин (табл. 1). Отмеченная тенденция, вероятно, связана с тем, что ранее эта категория пациентов не имела возможности получать современную пульсурежающую терапию из-за наличия противопоказаний к БАБ. В 1-й группе пациентов, получавших бисопролол, и во 2-й группе пациентов, получавших комбинацию бисопролола и ивабрадина, достоверного снижения средней ЧСС в покое удалось достигнуть в конце 2-го месяца терапии. Рекомендованного уровня ЧСС во всех группах удалось добиться на 3-м месяце исследования.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, через 3 мес лечения средняя ЧСС в 1-й группе снизилась с  $74,4 \pm 8,9$  до  $64,6 \pm 4,1$  в 1 мин ( $p < 0,03$ ), во 2-й группе – с  $75,0 \pm 6,4$  до  $60,0 \pm 1,6$  в 1 мин ( $p < 0,02$ ), в 3-й группе – с  $77,2 \pm 4,2$  до  $64,3 \pm 6,6$  в 1 мин ( $p = 0,03$ ). Следует отметить, что статистически самый низкий показатель наблюдался во 2-й группе, получавшей комбинацию бисопролола и ивабрадина, в сравнении с 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

При оценке сроков достижения пульсурежающего эффекта к концу 1-го месяца лечения было отмечено, что доля пациентов с оптимальной ЧСС во всех группах составляла не более 1/4, что соответствовало непродолжительному периоду лечения и невысоким дозам препаратов (рис. 1). Через 2 мес число больных с целевой ЧСС оказалось самым низким у больных 1-й группы, получавших бисопролол, а самым высоким – у пациентов 2-й группы, получавших комбинацию ивабрадина и бисопролола. Через 3 мес доля больных с целевой ЧСС увеличилась до сопоставимых показателей в 1-й и 3-й группах и оказалась достоверно более высокой во 2-й группе.

Для достижения ЧСС 55–60 в 1 мин период титрования бисопролола в 1-й группе составил  $2,6 \pm 0,4$  мес и потребовалось  $5 \pm 1,2$  визита, во 2-й группе –  $2,1 \pm 0,6$  мес и  $2,2 \pm 0,6$  визита, в 3-й группе –  $2,2 \pm 0,7$  мес и  $2,4 \pm 0,5$  визита соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой).

Поскольку высокая ЧСС в покое снижает доставку кислорода к миокарду и одно-

Таблица 2. Показатели ишемии миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ)

Показатель	1-я группа (бисопролол; n = 47)		2-я группа (бисопролол + ивабрадин; n = 26)		3-я группа (ивабрадин; n = 58)	
	исходно	3 мес	исходно	3 мес	исходно	3 мес
Число эпизодов ишемии миокарда в сутки	6,3 ± 1,8	3,0 ± 0,9*	5,8 ± 2,1	1,2 ± 0,7*.**	6,5 ± 2,6	2,6 ± 0,5*
Длительность суточной ишемии миокарда, мин	71,9 ± 7,6	31,3 ± 6,1*	68,2 ± 7,3	19,6 ± 6,8*.**	69,3 ± 6,6	30,9 ± 5,8*
Максимальная глубина депрессии ST, мВ	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,6 ± 0,1*.**	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,3

\*\* p < 0,05 по сравнению с 1-й и 3-й группами.

временно повышает потребность в кислороде, то фармакологическое достижение ЧСС 55–60 в 1 мин приводит к уменьшению симптомов стенокардии. Применение всех вариантов пульсурежающих препаратов способствовало улучшению клинических проявлений ангинозного синдрома у пациентов и повышению контроля стенокардии: уменьшилась частота приступов с  $5,4 \pm 2,1$  до  $1,0 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), сократилось количество нитроглицерина, принятого для купирования приступов, в неделю с  $4,4 \pm 1,6$  до  $1,0 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ), снизилась доля больных с частотой приступов стенокардии более 5 эпизодов в неделю (рис. 2).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, через 3 мес лечения достоверно снизились общее число эпизодов ишемии миокарда в сутки и общая продолжительность суточной ишемии миокарда в трех группах, однако достоверно более значимо во 2-й группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Средняя максимальная глубина ишемического смещения сегмента ST достоверно уменьшилась только во 2-й группе ( $p = 0,04$ ).

Доля пациентов с частотой приступов стенокардии менее 5 в неделю ежемесячно достоверно повышалась во всех группах лечения (см. рис. 2). На фоне достигнутых доз препаратов оптимальный контроль стенокардии был отмечен у 3/4 больных пожилого и старческого возраста, а эффективность контроля симптомов оказалась сопоставимой во всех группах, хотя в 3-й группе пациенты были соматически более тяжелыми

из-за наличия коморбидной патологии и не получали БАБ. Тем не менее результаты комбинированного применения ивабрадина и бисопролола оказались достоверно выше в сравнении с монотерапией бисопрололом или ивабрадином через 2 и 3 мес лечения.

Таким образом, применение различных вариантов пульсурежающей терапии улучшает контроль стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Вместе с тем применение комбинации ивабрадина и бисопролола привело к более существенному достоверному снижению ЧСС и сокращению частоты приступов стенокардии.

Противоишемическая и пульсурежающая эффективность ивабрадина при стенокардии у пациентов с коморбидной патологией сопоставима с результатами лечения пациентов без сопутствующих заболеваний.

Включение ивабрадина в схемы пульсурежающей терапии стенокардии позволит обеспечить более быстрое, но в то же время плавное и безопасное достижение контроля ЧСС, что даст возможность на более раннем этапе улучшить условия кровоснабжения и функционирования миокарда, а это, в свою очередь, обеспечит более выраженное противоишемическое действие, а также уменьшение выраженности клинических проявлений ангинозного синдрома.

Варианты лечебной тактики с применением ивабрадина (в виде монотерапии

или комбинированного назначения с бисопрололом) предоставляют ряд достаточно важных преимуществ в сравнении с изолированным титрованием доз бисопролола в виде сокращения периода титрования и уменьшения количества визитов пациен-

тов в процессе подбора эффективных доз препаратов.

*С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Effective Management of Stable Angina in Elderly Patients

S.E. Ushakova, Ya.V. Churikova, and D.I. Moiseenkov

$\beta$ -blockers and/or ivabradine as a part of complex therapy of stable angina give an optimal control of heart rate, reduce the number of angina attacks, and improve vegetative regulation of heart rhythm in elderly patients. The article describes the terms of dose titration, the efficacy and tolerance of different schemes of the therapy reducing heart rate.

*Key words:* ischemic heart disease, stable angina, ivabradine,  $\beta$ -blockers, heart rate variability.

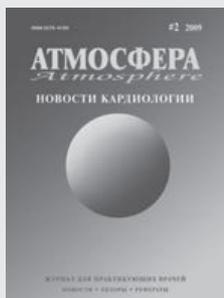


### Продолжается подписка на журнал **“Лечебное дело”** – периодическое учебное издание РНИМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 240 руб., на один номер – 120 руб. Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

**Подписной индекс 20832.**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал **“Атмосфера. Новости кардиологии”**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

**Подписной индекс 37211.**

Редакционную подписку на эти и любые другие журналы издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51