

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Преимущества контроля частоты сердечных сокращений с помощью комбинации ивабрадина с β -адреноблокатором по сравнению с полнодозовой терапией β -адреноблокатором во влиянии на толерантность к физической нагрузке, продольную систолическую и диастолическую функции миокарда и уровень NT-proBNP у больных ишемической болезнью сердца с умеренно сниженной фракцией выброса: результаты двухмесячного наблюдения



**Е. Н. Амосова, Ю. В. Руденко, Е. В. Андреев,
И. Ю. Кацитадзе, А. Б. Безродный**

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — сравнить влияние комбинации ивабрадина и бисопролола и титрования бисопролола до целевой дозы на толерантность к физической нагрузке, динамику продольной систолической и диастолической функций левого желудочка, по данным импульсной тканевой доплерографии, и уровень NT-proBNP у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с умеренно выраженными хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка.

Материалы и методы. В данное слепое с параллельными группами исследование было включено 78 больных ИБС в возрасте < 60 лет (54 года \pm 2,3 года) с синусовым ритмом > 70 в 1 мин (стабильная стенокардия I–II функционального класса), документально подтвержденным инфарктом миокарда (ИМ) > 3 мес, мягкой артериальной гипертензией и фракцией выброса (ФВ) 38–45%, принимавших ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы по 2,5 мг/сут. В 1-й группе (n = 40) бисопролол был дотитрован до 5 мг/сут и был добавлен ивабрадин (с 5,0 до 7,5 мг два раза в сутки; 12,4 мг/сут \pm 0,5 мг/сут), во 2-й группе (n = 38) бисопролол титровали до 10 мг/сут (9,1 мг/сут \pm 0,4 мг/сут). В начале исследования и после 2 мес лечения больным проводили тредмил-тест по протоколу Брюса, измеряли ФВ, скорости движения митрального кольца, соот-

Стаття надійшла до редакції 23 лютого 2014 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, Е. В. Андреев, И. Ю. Кацитадзе, А. Б. Безродный, 2014

ношение скорости потока к скорости митрального кольца (Е/Е') при помощи импульсной тканевой доплерографии, а также определяли плазменный уровень NT-проBNP по методу ИФА.

Результаты и обсуждение. ЧСС в состоянии покоя и систолическое АД были одинаковыми у больных обеих групп в начале исследования (соответственно $(78,6 \pm 3,6)$ и $(81,4 \pm 3,7)$ в 1 мин, $(135,4 \pm 5,8)$ и $(132,4 \pm 5,8)$ мм рт. ст.) и через 2 мес лечения ($(66,4 \pm 2,9)$ и $(64,9 \pm 2,9)$ в 1 мин, $(124,2 \pm 5,4)$ и $(125,2 \pm 5,7)$ мм рт. ст.; $p > 0,05$). Усталость и/или одышка были основными причинами остановки тредмил-теста в обеих группах в начале исследования (55 и 47,5%) и через 2 мес лечения (68,6 и 60%). Систолическая скорость движения митрального кольца через 2 мес составила в 1-й группе по сравнению со 2-й группой S'lat — $(8,11 \pm 0,40)$ и $(7,61 \pm 0,38)$ см/с, S'sept — $(6,97 \pm 0,41)$ и $(6,47 \pm 0,36)$ см/с, S'ant — $(7,20 \pm 0,36)$ и $(6,10 \pm 0,29)$ см/с (все $p < 0,01$), соотношение Е/Е' — $8,2 \pm 0,4$ и $9,5 \pm 0,5$ ($p < 0,01$). ФВ у пациентов обеих групп за время наблюдения составила $(42,0 \pm 1,9)$ и $(44,1 \pm 2,3)$ %, $(41,7 \pm 2,0)$ и $(44,6 \pm 2,3)$ % соответственно (все $p > 0,05$), NT-проBNP — $(186,0 \pm 11,2)$ и $(164,0 \pm 9,4)$ пг/мл ($p < 0,05$), $(173,0 \pm 10,4)$ и $(167,0 \pm 10,1)$ пг/мл ($p > 0,05$).

Выводы. У больных хронической ИБС с умеренной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, фракцией выброса левого желудочка $< 45\%$ и синусовым ритмом комбинация ивабрадина с бисопрололом в течение 2 мес лечения улучшает толерантность к физической нагрузке, что связано со значительным увеличением хронотропного резерва, а также улучшением сегментарной систолической и диастолической функций левого желудочка, в соответствии с данными импульсной тканевой доплерографии, и неизменной фракцией выброса левого желудочка, чего не наблюдалось в течение монотерапии высокими дозами бисопролола, несмотря на одинаковое замедление сердечного ритма. Комбинированная терапия у данных больных ивабрадином и β -адреноблокаторами сопровождается уменьшением плазменного уровня NT-проBNP через 2 мес без изменения этого показателя во время монотерапии бисопрололом.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечная недостаточность, толерантность к физической нагрузке, бисопролол, ивабрадин.

Одним из важных факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде, является частота сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя. Ее увеличение ассоциируется со значительным ростом сердечно-сосудистой и общей смертности больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 4]. Связь уменьшения ЧСС с улучшением прогноза у пациентов со стабильной ИБС, ХСН I–IV функционального класса (ФК) по NYHA со сниженной фракцией выброса (ФВ) и синусовым ритмом, ЧСС > 70 в 1 мин подтверждена результатами многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований BEAUTIFUL [5] и SHIFT [19]. Контроля ЧСС достигали путем добавления к стандартной терапии, включающей максимально переносимые дозы β -адреноблокаторов (β -АБ), ивабрадина — препарата, который селективно и специфически ингибирует If-каналы синусового узла, контролирующая спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле. Можно предположить, что использование для контроля ЧСС комбинации ивабрадина с β -АБ по сравнению с терапией полными дозами β -АБ имеет определенные гемодинамические преимущества в связи с менее выраженным отрицательным инотропным и сосудосуживающим эффектами низкой дозы β -АБ и позволяет уменьшить выраженность таких неблагоприятных эффектов β -АБ, как артериальная гипотензия, усугубление симптомов СН, общая слабость, бронхоспазм, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Многие из этих эффектов β -АБ считают значимыми для объяснения отсутствия прироста ТФН у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ходе такой терапии [2] и улучшения качества их жизни [17].

Наиболее распространенные методы оценки при доплерографии систолической и диастолической

функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью соответственно определения ФВ ЛЖ и показателей трансмитрального кровотока имеют ряд существенных ограничений, связанных, в частности, с зависимостью от пред- и постнагрузки ЛЖ [1, 11]. Этих недостатков в значительной мере лишен метод импульсной тканевой доплерографии (ИТД). Оценка систолических амплитуды и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (МК) с помощью этого метода не зависит от качества визуализации эндокарда [3] и нарушений регионарной сократимости желудочка [18], что позволяет более точно, чем ФВ, оценить систолическую функцию ЛЖ [6, 12–15, 20]. В отличие от показателей трансмитрального кровотока, показатели движения МК в диастолу не зависят от ЧСС, систолического артериального давления (САД) и ФВ ЛЖ [20]. Среди последних наиболее широкое использование приобретает соотношение скорости раннедиастолического трансмитрального потока Е и раннедиастолического движения латерального сегмента МК Е', которое практически не зависит от преднагрузки [14].

Цель работы — сравнить влияние комбинации ивабрадина и бисопролола и титрования бисопролола до целевой дозы на толерантность к физической нагрузке, динамику продольной систолической и диастолической функций левого желудочка, по данным импульсной тканевой доплерографии, и уровень NT-проBNP у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с умеренно выраженными хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка.

Материалы и методы

В данное открытое проспективное простое слепое исследование в параллельных группах со сле-

пими конечными точками было включено 78 пациентов с хронической ИБС (средний возраст 54 года \pm 2,3 года) с документированным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе и умеренной (I–II ФК по NYHA) ХСН с ФВ 35–45%, которые находились на стационарном лечении в кардиологических отделениях или на диспансерном наблюдении в поликлинике Александровской клинической больницы г. Киева в 2009–2014 гг. Критериями включения были задокументированный ОИМ давностью > 3 мес, возраст < 60 лет, синусовый ритм > 70 в 1 мин, стабильная стенокардия I–II ФК по классификации Канадского кардиологического общества (или отсутствие), артериальная гипертензия I–II степени (или отсутствие), ФВ 35–45%, сахарный диабет (СД) 2 типа легкого течения (или отсутствие), прием стабильных доз ингибиторов АПФ, а также по показаниям – диуретиков, отсутствие терапии β -АБ или бисопрололом по 2,5 мг/сут \geq 1 мес до скрининга. Все пациенты получали также стабильные дозы ацетилсалициловой кислоты и статинов. Критериями исключения были декомпенсация ХСН и СД, частые экстрасистолия и желудочковая экстрасистолия высоких градаций, фибрилляция предсердий, наличие АВ-блокад, ЧСС < 60 в 1 мин, офисное плечевое САД < 90 или > 150 мм рт. ст., сывороточный креатинин > 150 мкмоль/л, серьезные сопутствующие заболевания, в том числе декомпенсированный и/или инсулинозависимый СД. Исследования проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г., с изменениями, внесенными в Вашингтоне в 2002 г. и одобренными этическими комитетами.

Все больные рандомизированы в две группы. В 1-й группе (n = 40) бисопролол титровали до 5 мг/сут и добавляли ивабрадин («Кораксан», Servier, Франция) в стартовой дозе, то есть по 5 мг 2 раза в сутки с переходом до 7,5 мг 2 раза в сутки через 2 нед в случае хорошей переносимости и при сохраненной ЧСС выше 70 в 1 мин (средняя суточная доза составила 12,4 мг \pm 0,5 мг). Во 2-й группе (n = 38) бисопролол титровали до 10 мг/сут или максимально переносимой дозы (средняя суточная доза составила 9,1 мг \pm 0,4 мг).

Демографические и клинические характеристики на момент включения пациентов в исследование в обеих группах существенно не отличались (p > 0,05) и представлены в табл. 1.

В начале исследования и через 2 мес пациенты были обследованы в соответствии с протоколом: медицинский осмотр, измерение офисного АД и ЧСС (по данным ЭКГ в 12 отведениях), ЭхоКГ, тредмил-тест, определение плазменного уровня NT-proBNP. Двухмерную эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере Aloka ProSound 5000 (Япония) с функцией ИТД (датчик с частотой 2,5–4,0 МГц) с одновременной регистрацией элек-

трокардиограммы. Измеряли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [3, 12, 16]. Конечнодиастолический и конечносистолический объемы ЛЖ и их индексы относительно площади поверхности тела (конечнодиастолический (КДИ) и конечносистолический (КСИ) индексы) оценивали по методу Симпсона [16]. По этим данным определяли ФВ ЛЖ. Исследовали толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. С помощью ИТД измеряли скорости трансмитрального кровотока в апикальной четырехкамерной позиции посредством установки пробного объема на уровне створок МК): скорость раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ, скорость позднего диастолического наполнения (А) ЛЖ. При этом определяли также время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ и скорость изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ [11, 13].

Систолической скоростью соответствующего сегмента МК считали максимальную при движении МК в направлении верхушки сердца. Измерения проводили в трех последовательных сердечных циклах. Контрольный объем размером 2 мм устанавливали под наблюдением двухмерного изображения в 4-камерной апикальной стандартной позиции в зоне МК, прилегающей к базальным отделам межжелудочковой перегородки (Ssept) и латеральной стенки (Slat) ЛЖ, в двухкамерной апикальной стандартной позиции – в зоне МК, прилегающей к базальным отделам передней (Sant) и нижней (Sinf) стенок ЛЖ. Также измеряли показатели диастолического потока, скорость раннего (Е') диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. Использовали средние арифметические значения трех последовательных циклов, также рассчитывали показатели Е/А, Е/Е' (соотношения скорости раннедиастолических трансмитрального потока Е и движения латерального сегмента МК).

Тредмил-тест проводили в соответствии с симптомом, ограниченным протоколом Брюса, утром и натошак после отмены препаратов (через 12 ч после последнего приема ивабрадина и через 24 ч после последней дозы бисопролола). Оценивали толерантность к физической нагрузке и хронотропный резерв на пике нагрузки.

Определяли плазменный уровень NT-proBNP иммуноферментным методом (Elisa) с использованием набора реагентов NT-proBNP 1-96 (Biomedica, Австрия).

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа SPSS. Для оценки достоверности различий средних величин изучаемых показателей в группах сравнения использовали непараметрические критерии: для связанных выборок – Вилкоксона, для независимых – Манна – Уитни.

Т а б л и ц а 1

| Клиническая характеристика групп | | |
|---|------------------------|------------------------|
| Показатель | 1-я группа (n = 40) | 2-я группа (n = 38) |
| Возраст (M ± m), годы | 53,2 ± 2,4 | 54,1 ± 2,5 |
| Мужчины | 31 (78%) | 29 (76%) |
| Индекс массы тела (M ± m), кг/м ² | 26,1 ± 1,3 | 26,9 ± 1,3 |
| Время от последнего ИМ (M ± m), годы | 0,85 ± 0,04 | 0,90 ± 0,04 |
| Артериальная гипертензия | 40 (100%) | 38 (100%) |
| Сахарный диабет | 8 (20%) | 8 (21%) |
| Стабильная стенокардия | | |
| I ФК | 15 (38%) | 18 (47%) |
| II ФК | 25 (62%) | 20 (53%) |
| Хроническая СН | | |
| I стадия | 8 (20%) | 8 (21%) |
| IIA стадия | 32 (80%) | 30 (79%) |
| ЧСС в 1 мин (M ± m) | 78,6 ± 3,6 | 81,4 ± 3,7 |
| САД (M ± m), мм рт. ст. | 135,4 ± 5,8 | 132,4 ± 5,8 |
| ДАД (M ± m), мм рт. ст. | 79,5 ± 3,3 | 80,2 ± 3,4 |
| ФВ ЛЖ, % | 42,0 ± 1,9 | 41,7 ± 2,0 |
| Толщина задней стенки ЛЖ (M ± m), см | 1,11 ± 0,09 | 1,14 ± 0,09 |

Результаты и обсуждение

За время исследования у пациентов обеих групп существенных нежелательных явлений, включая сердечно-сосудистые осложнения, и летальных случаев не было. К концу исследования в обеих группах пациентов со стабильной стенокардией I ФК стало больше (в 1-й — на 35%, во 2-й — на 31%; все $p < 0,05$), а II ФК — соответственно меньше, но достоверных различий между группами не наблюдали.

Через 2 мес офисная ЧСС в состоянии покоя снизилась в обеих группах по сравнению со стартовыми показателями ($p < 0,01$) без достоверного различия между группами ($p > 0,05$). Брахиальное САД и ДАД не изменились ($p > 0,05$).

Согласно данным, представленным в табл. 2, средние значения исходных КДИ и КСИ не отличались в обеих группах и существенно не изменились через 2 мес лечения ($p > 0,05$). Также не отмечено существенной динамики ФВ ($p > 0,05$).

При индивидуальном анализе показателей трансмитрального кровотока выявлено, что у большинства пациентов обеих групп (32 больных, или 83%, и 31 больной, или 80%) отмечался релаксационный тип диастолической дисфункции ЛЖ [13], у остальных был псевдонормальный тип. При анализе средних величин в 1-й группе к концу 2-го месяца достоверно уменьшились DT и соотношение E/A ($p < 0,05$) без динамики IVRT во 2-й.

Согласно данным табл. 3, группы не отличались по исходным величинам S (S'sept, S'lat, S'inf и

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей систолической и диастолической функции ЛЖ в состоянии покоя (M ± m)

| Показатель | 1-я группа (n = 40) | | 2-я группа (n = 38) | |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | До лечения | Через 2 мес лечения | До лечения | Через 2 мес лечения |
| ЧСС в 1 мин | 78,6 ± 3,6 | 66,4 ± 2,9** | 81,4 ± 3,7 | 64,9 ± 2,9** |
| САД, мм рт. ст. | 135,4 ± 5,8 | 124,2 ± 5,4 | 132,4 ± 5,8 | 125,2 ± 5,7 |
| ДАД, мм рт. ст. | 79,5 ± 3,3 | 77,1 ± 2,8 | 80,2 ± 3,4 | 79,7 ± 3,2 |
| КДИ, мл/м ² | 83,9 ± 3,7 | 84,0 ± 3,7 | 84,2 ± 3,7 | 85,1 ± 3,9 |
| КСИ, мл/м ² | 48,5 ± 2,2 | 47,1 ± 2,0 | 49,7 ± 2,2 | 48,1 ± 2,2 |
| УИ, мл/м ² | 35,2 ± 1,6 | 37,1 ± 1,8 | 35,1 ± 1,5 | 37,1 ± 1,6 |
| ТЗС, см | 1,11 ± 0,09 | 1,12 ± 0,09 | 1,14 ± 0,09 | 1,13 ± 0,09 |
| ФВ, % | 42,0 ± 1,9 | 44,1 ± 2,3 | 41,7 ± 2,0 | 44,6 ± 2,3 |
| ЛП, см | 4,2 ± 0,2 | 4,3 ± 0,2 | 4,2 ± 0,2 | 4,2 ± 0,2 |
| ПЖ, см | 2,5 ± 0,2 | 2,5 ± 0,3 | 2,5 ± 0,1 | 2,4 ± 0,1 |
| IVRT, мс | 105,2 ± 4,4 | 99,1 ± 4,3 | 106,4 ± 4,4 | 103,7 ± 4,5 |
| DT, м/с | 242,0 ± 11,7 | 224,0 ± 9,9* | 239,0 ± 11,0 | 230,0 ± 10,6 |
| E/A | 0,88 ± 0,03 | 0,98 ± 0,06* | 0,89 ± 0,04 | 0,91 ± 0,04 |

Различия показателей относительно начала исследования статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей миокардиальной функции ЛЖ, по данным импульсной тканевой доплерографии, и уровня NT-proBNP ($M \pm m$)

| Показатель | 1-я группа (n = 40) | | 2-я группа (n = 38) | |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | До лечения | Через 2 мес лечения | До лечения | Через 2 мес лечения |
| E/E' | 9,5 ± 0,5 | 8,2 ± 0,4** | 9,4 ± 0,4 | 9,5 ± 0,5## |
| S'sept, см/с | 6,48 ± 0,38 | 6,97 ± 0,41** | 6,33 ± 0,31 | 6,47 ± 0,36## |
| S'ant, см/с | 6,08 ± 0,18 | 7,20 ± 0,36** | 5,94 ± 0,26 | 6,10 ± 0,29## |
| S'inf, см/с | 8,21 ± 0,33 | 8,47 ± 0,40 | 8,39 ± 0,38 | 8,43 ± 0,39 |
| S'lat, см/с | 7,32 ± 0,35 | 8,11 ± 0,40** | 7,46 ± 0,29 | 7,61 ± 0,38# |
| NT-proBNP, пг/мл | 186,0 ± 11,2 | 164,0 ± 9,4* | 173,0 ± 10,4 | 167,0 ± 10,1 |

Различия показателей относительно начала исследования статистически значимы: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Различия показателей относительно основной группы статистически значимы: # p < 0,05; ## p < 0,01.

S'ant), а также соотношению E/E' и уровню NT-proBNP (p > 0,05).

В 1-й группе через 2 мес лечения S'лат, S'мжп, S'перед достоверно увеличились соответственно на 10,7; 7,0 и 11,8% (все p < 0,01) и не изменилось во 2-й группе (p > 0,05). Снизились также соотношения E/E' (на 15% от исходного; p < 0,01) и NT-proBNP (на 12%; p < 0,05), в контрольной же достоверных изменений не наблюдалось (p > 0,05).

Также через 2 мес в 1-й группе по сравнению со 2-й увеличились систолические скорости S'sept, S'lat, S'ant (p < 0,01) и снизилось соотношение E/E' (см. табл. 3). Это может свидетельствовать о преимуществах комбинированной терапии ивабрадином и β-АБ по сравнению с монотерапией β-АБ в отношении сегментарной систолической функции миокарда ЛЖ и его диастолической функции, что можно объяснить меньшими неблагоприятными эффектами «половинной» дозы β-АБ на инотропизм миокарда и его диастолическое расслабление.

В начале исследования толерантность к физической нагрузке не отличалась между группами (табл. 4; p > 0,05). Через 2 мес лечения она достоверно уве-

личилась в 1-й группе (p < 0,01 относительно начала лечения), но не изменилась во 2-й. Основными причинами прекращения тредмил-теста в начале исследования и по его окончании были усталость и одышка (в 1-й группе исходно на 55% и через 2 мес на 48% по сравнению соответственно с 68,6 и 60% во 2-й), в то время как стенокардию и депрессию сегмента ST по ишемическому типу регистрировали у 37 и 26% пациентов основной группы и у 17,5 и 15,6% контрольной (p > 0,05).

Через 2 мес лечения у пациентов, принимающих бисопролол и ивабрадин, достигли более высокого среднего ЧСС на пике нагрузки, чем у больных 2-й группы: соответственно (145,3 ± 6,2) и (128,2 ± 5,5) в 1 мин (p < 0,01). По сравнению с начальными показателями хронотропный резерв в 1-й группе значительно вырос (с (50,6 ± 2,2) до (74,1 ± 2,8) в 1 мин; p < 0,001) и стал выше, чем во 2-й (p < 0,001), в которой он не изменился (p > 0,05; см. табл. 4). САД на пике нагрузки достоверно не изменилось в обеих группах к концу наблюдения, также не отмечено значимых различий между двумя группами (p > 0,05).

Т а б л и ц а 4

Динамика толерантности к физической нагрузке, ЧСС на пике нагрузки и хронотропного резерва ($M \pm m$)

| Группа | | Пороговая мощность, МЕТ | ЧСС на пике нагрузки, в 1 мин | Хронотропный резерв, в 1 мин | Брахиальное САД на пике нагрузки, мм рт. ст. |
|--------|---------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| 1-я | До лечения | 5,5 ± 0,3 | 128,2 ± 5,5 | 50,6 ± 2,2 | 154,6 ± 8,0 |
| | Через 2 мес лечения | 6,4 ± 0,5** | 145,3 ± 6,2** | 74,1 ± 2,8** | 151,8 ± 8,0 |
| 2-я | До лечения | 5,6 ± 0,4 | 134,2 ± 6,3 | 54,9 ± 2,4 | 158,2 ± 8,2 |
| | Через 2 мес лечения | 5,8 ± 0,5 | 128,6 ± 5,8 | 54,8 ± 2,4 | 152,4 ± 7,9 |

* Различия показателей относительно начала исследования статистически значимы (p < 0,01).

Различия показателей относительно основной группы статистически значимы (p < 0,05).

Увеличение ЧСС на пике нагрузки в группе комбинированной терапии через 2 мес лечения, ассоциирующееся с увеличением ТФН, отражает увеличение потребности миокарда в кислороде, что можно объяснить увеличением коронарного резерва. Такой эффект лечения ивабрадином был показан как в эксперименте [7], так и клинически [10] у больных со стабильной ИБС. В то же время β -АБ препятствуют физиологическому увеличению коронарного кровотока во время физических нагрузок, блокируя β_1 - и β_2 -рецепторы и тем самым препятствуя дилатации малых коронарных сосудов сопротивления [9]. Определенный вклад в прирост хронотропного резерва и ТФН в ходе комбинированной терапии, чего не отмечается на фоне полноразовой терапии β -АБ, может вносить и лучшее сохранение в первом случае способности к физиологическому увеличению ЧСС, что обеспечивает прирост минутного объема сердца, увеличение доставки кислорода к скелетным мышцам. Значимость увеличения рабочей способности скелетных мышц при нагрузке для увеличения ТФН у больных ХСН при монотерапии β -АБ и ее комбинации с ивабрадином предполагает и G. Heusch, который однако не анализировал ЧСС на пике нагрузки и хронотропный резерв [8]. В пользу этого свидетельствуют и сохранение в качестве

основного принципа прекращения теста слабость и одышка у больных обеих групп.

Выводы

У больных хронической ишемической болезнью сердца с умеренной хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, его фракцией выброса $< 45\%$ и синусовым ритмом комбинация ивабрадина с бисопрололом в течение 2 мес лечения способствует повышению толерантности к физической нагрузке, что ассоциируется со значительным увеличением хронотропного резерва, а также улучшению сегментарной систолической и диастолической функций левого желудочка, по данным импульсной тканевой доплерографии, при неизменной фракции выброса левого желудочка, чего не отмечается при монотерапии более высокими дозами бисопролола, несмотря на одинаковый контроль частоты сердечных сокращений.

Комбинированная терапия таких больных ивабрадином и β -адреноблокаторами сопровождается уменьшением уровня NT-proBNP через 2 мес при отсутствии изменений этого показателя в ходе монотерапии бисопрололом.

Литература

- Alam M., Wardell J. et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects // *Heart Vessels*. — 2007. — Vol. 22. — P. 67–72.
- Christensen L. P., Zhang R., Zheng W. et al. Postmyocardial infarction remodeling and coronary reserve: effects of ivabradine and beta blockade therapy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — 297. — P. H322–H330.
- Elnoamany M. F., Abdelhameed A. K. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels // *Eur. J. Echocardiography*. — 2006. — Vol. 7, N 3. — P. 187–198.
- Fox K., Borer J. S., Camm A. J. et al. Resting heart rate in cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 50. — P. 823–830.
- Fox K., Ford I. 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. — 372 (9641). — P. 807–816.
- Gulati V. K., Katz W. E., Follansbee W. P. et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 979–984.
- Gorman M. W., Tune J. D., Richmond K. N. et al. Feedforward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs // *J. Appl. Physiol.* — 2000. — 89 (5). — P. 1892–902.
- Heusch G., Baumgart D., Camici P. et al. α -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 689–694.
- McMurray J., Adamopoulos St., Anker St. et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2012. — 33. — P. 1787–1847.
- Miyashiro J. K., Feigl E. O. Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation // *Circ. Res.* — 1993. — 73 (2). — P. 252–263.
- Nagueh S. F. et al. EAE/ASE Recommendations Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *Eur. J. Echocardiography*. — 2009. — Vol. 10. — P. 165–193.
- Nagueh S. F., Middleton K. J., Kopelen H. A. et al. Doppler tissue imaging: an noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *JACC*. — 1997. — Vol. 30. — P. 1527–1533.
- Nishimura Rick A., Tajik A. Jamil. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography // *Isthe Clinician's Rosetta Stone* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 8–18.
- Pai R. G., Bodenheimer M. M., Pai S. M. et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 222–224.
- Pan C., Hoffman R., Kuhl H. et al. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2001. — Vol. 2. — P. 197–202.
- Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *J. Am. S. Echocardiography*. — 2009. — Vol. 22. — P. 107–133.
- Skalidis E. I., Hamilos M. I. et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease // *Atherosclerosis*. — 2011. — 215 (1). — P. 160–165.
- Sohn D. W., Chai I. H., Lee D. J. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 474–480.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // *Lancet*. — 2010. — 376. — P. 875–885.
- Vinoreanu D., Florescu N., Scuitthorpe N. et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of longaxis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 53–58.

Переваги контролю частоти серцевих скорочень за допомогою комбінації івабрадину з β -адреноблокатором порівняно з повнодозовою терапією β -адреноблокатором щодо впливу на толерантність до фізичного навантаження, поздовжню систолічну і діастолічну функції міокарда і рівні NT-proBNP у хворих на ішемічну хворобу серця із помірно зниженою фракцією викиду: результати двомісячного спостереження

К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, Є. В. Андреев, І. Ю. Кацитадзе, А. Б. Безродний

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — порівняти вплив комбінації івабрадину та бісопрололу і титрування бісопрололу до цільової дози на толерантність до фізичного навантаження, динаміку поздовжньої систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, за даними імпульсної тканинної доплерографії, і рівень NT-proBNP у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) з помірно вираженими хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Матеріали і методи. У сліпе дослідження з паралельними групами введено 78 хворих на ІХС віком < 60 років (54,0 року \pm 2,3 року) із синусовим ритмом > 70 за 1 хв (стабільна стенокардія I–II функціонального класу), із задокументованим інфарктом міокарда (ІМ) > 3 міс, м'якою артеріальною гіпертензією і фракцією викиду (ФВ) 38–45%, які приймали інгібітори АПФ і β -адреноблокатори по 2,5 мг/добу. У 1-й групі (n = 40) бісопролол титрували до 5 мг/добу і додано івабрадин (від 5 до 7,5 мг двічі на добу; 12,4 добу \pm 0,5 мг/добу), у 2-й групі (n = 38) бісопролол титрували до 10 мг/добу (9,1 мг/добу \pm 0,4 мг/добу). На початку дослідження і через 2 міс лікування хворим проводили тредміл-тест за протоколом Брюса, вимірювали ФВ, швидкість руху мітрального кільця, співвідношення швидкостей потоку та мітрального кільця (E/E') за допомогою імпульсної тканинної доплерографії, а також визначали плазмовий рівень NT-proBNP за методом ІФА.

Результати та обговорення. ЧСС у стані спокою і систолічний АТ були однаковими в обох групах на початку дослідження (відповідно (78,6 \pm 3,6) і (81,4 \pm 3,7) за 1 хв та (135,4 \pm 5,8) і (132,4 \pm 5,8) мм рт. ст.) і через 2 міс лікування (відповідно (66,4 \pm 2,9) і (64,9 \pm 2,9) за 1 хв та (124,2 \pm 5,4) і (125,2 \pm 5,7) мм рт. ст.; p > 0,05). Втома та/або задишка переважали серед причин зупинки тредміл-тесту в обох групах на початку дослідження (55 і 47,5%) і через 2 міс лікування (68,6 порівняно з 60%). Систолічна швидкість руху мітрального кільця через 2 міс становила у 1-й групі порівняно з 2-ю S'lat — (8,11 \pm 0,40) і (7,61 \pm 0,38) см/с, S'sept — (6,97 \pm 0,41) і (6,47 \pm 0,36) см/с, S'ant — (7,20 \pm 0,36) і (6,10 \pm 0,29) см/с (усі p < 0,01), відношення E/E' — 8,2 \pm 0,4 і 9,5 \pm 0,5 (p < 0,01). ФВ у пацієнтів двох груп за термін спостереження становила (42,0 \pm 1,9) і (44,1 \pm 2,3)% та (41,7 \pm 2,0) і (44,6 \pm 2,3)% відповідно (усі p > 0,05), NT-proBNP — (186,0 \pm 11,2) і (164,0 \pm 9,4) пг/мл (p < 0,05) та (173,0 \pm 10,4) і (167,0 \pm 10,1) пг/мл (p > 0,05).

Висновки. У хворих на хронічну ІХС з помірною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка, фракцією викиду лівого шлуночка < 45% і синусовим ритмом комбінація івабрадину з бісопрололом протягом 2 міс лікування підвищує толерантність до фізичного навантаження, що пов'язано зі значним збільшенням хронотропного резерву, а також поліпшенням сегментарної систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка, за даними імпульсної тканинної доплерографії, та незміненою фракцією викиду лівого шлуночка, чого не спостерігали під час монотерапії високими дозами бісопрололу, попри однакове сповільнення серцевого ритму. Комбінована терапія у згаданих хворих комбінацією івабрадину і β -адреноблокаторів супроводжується зменшенням плазмового рівня NT-proBNP за 2 міс, водночас як у разі монотерапії бісопрололом цей показник не змінюється.

Ключові слова: частота серцевих скорочень, серцева недостатність, толерантність до фізичного навантаження, бісопролол, івабрадин.

Benefits of heart rate control with combination of ivabradine and β -blocker compared to full-dose β -blocker therapy, regarding the impact on exercise tolerance, longitudinal systolic and diastolic myocardial function and NT-proBNP levels in patients with ischemic heart disease and moderately reduced ejection fraction: 2-month follow-up results

K. M. Amosova, Yu. V. Rudenko, E. V. Andreev, I. Yu. Katsytadze, A. B. Bezrodniy

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Purpose — to compare the effect of the combination of bisoprolol and ivabradine and titration to the target dose on exercise tolerance, dynamic longitudinal systolic and diastolic function of the left ventricle, according to the pulsed tissue Doppler, and NT-proBNP levels in patients with chronic ischemic heart disease (IHD) with moderately severe chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction.

Materials and methods. Single-blind, parallel-group study included 78 IHD patients aged <60 years (54.0 ± 2.3 years) with a sinus rhythm >70 per 1 min (stable angina pectoris of I–II functional class), documented myocardial infarction (MI) >3 months, mild hypertension, and ejection fraction (EF) 38–45%, who received ACE inhibitors and β -blockers, 2.5 mg/day. In group 1 ($n = 40$), bisoprolol was titrated to 5 mg/day and ivabradyn was added (5.0 to 7.5 mg twice a day; 12.4 ± 0.5 mg/day), in group 2 ($n = 38$), bisoprolol was titrated to 10 mg/day (9.1 ± 0.4 mg/day). At baseline and after 2 months of treatment, patients underwent treadmill test according to Bruce protocol and measurement of such parameters as ejection fraction, velocity of the mitral ring, the ratio of flow velocities and mitral ring (E/E') using pulsed tissue Doppler and plasma NT-proBNP by ELISA.

Results and discussion. HR at rest and systolic BP were similar in both groups at the beginning of the research 78.6 ± 3.6 vs 81.4 ± 3.7 bpm and 135.4 ± 5.8 vs 132.4 ± 5.8 mmHg, and at 2 months of treatment 66.4 ± 2.9 vs 64.9 ± 2.9 bpm and 124.2 ± 5.4 vs 125.2 ± 5.7 mmHg; $p > 0.05$). Fatigue and/or dyspnea were predominant reasons for treadmill test termination in both groups at the beginning of the research (55% vs 47.5%) and in two months of treatment (68.6% vs 60%). In 2 months, systolic velocity of the mitral ring in group 1 as compared to group 2 was S'lat – 8.11 ± 0.4 and 7.61 ± 0.38 cm/s, S'sept – 6.97 ± 0.41 and 6.47 ± 0.36 cm/s, S'ant – 7.2 ± 0.36 and 6.1 ± 0.29 cm/s (all $p < 0.01$); the ratio of E/E' – 8.2 ± 0.38 and 9.5 ± 0.52 ($p < 0.01$). EF in patients of the two groups at the time of observation was 42.0 ± 1.9 vs. $44.1 \pm 2.3\%$ and 41.7 ± 2.0 vs. $44.6 \pm 2.3\%$, respectively (all $p > 0.05$), NT-proBNP – 186.0 ± 11.2 vs. 164.0 ± 9.4 pg/ml ($p < 0.05$) and 173.0 ± 10.4 vs. 167.0 ± 10.1 pg/ml ($p > 0.05$).

Conclusions. Combination of ivabradine with bisoprolol during 2 months of treatment of patients with chronic ischemic heart disease with moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction, left ventricular ejection fraction < 45% and sinus rhythm improves exercise tolerance, which is associated with a significant increase in the chronotropic reserve, as well as the improvement of segmental systolic and diastolic left ventricular function according to pulsed tissue Doppler imaging at an unchanged left ventricular ejection fraction, which was not observed during monotherapy with higher doses of bisoprolol, despite the same heart rate deceleration. Combination treatment of these patients with ivabradine and beta-blockers is accompanied by a decrease of plasma levels of NT-proBNP within 2 months, while in case of monotherapy by bisoprolol the figure does not change.

Key words: heart rate, heart failure, exercise tolerance, bisoprolol, ivabradine.