

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.127-004 – 005.23-3.00.2

# РАННИЕ ЭФФЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА



Кацитадзе Игорь Юрьевич  
e-mail: katsitadze@ukr.net

Кацитадзе И.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель:** сравнить влияния при достижении одинаковой частотой сердечных сокращений покоя с помощью как комбинации ивабрадина и бисопролола (Бс), так и титрованием Бс на толерантность к физической нагрузке, ее хронотропной поддержке, систолической функции ЛЖ и NT proBNP у пациентов с хронической ИБС с умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

**Методы:** В данное слепое с параллельными группами исследование было включено 52 больных в возрасте < 60 лет ( $54 \pm 2,3$ ) с синусовым ритмом > 70 ударов в минуту с ИБС (стабильная стенокардия ССС класса I-II), документально фиксированным ИМ > 3 месяцев, мягкой гипертензией и приблизительной ФВ 38-45%, принимавших ингибиторы АПФ и ББ 2,5 мг / д. В группе 1 (n = 40) Бс был дотитрован до 5 мг / д и Ив был добавлен (с 5 мг до 7,5 мг два раза,  $12,4 \pm 0,49$  мг / с), в группе 2 (n = 38) Бс титровался до 10 мг / д ( $9,1 \pm 0,35$  мг / д). В начале исследования (M0) и 2-х месяцев (M2), больным проводили тредмил-тест – ТТ (протокол Брюс), измеряли ФВ, скорости движения митрального кольца, соотношение скорости потока к скорости кольца (были оценены E / E') по помощи ТДИ, а также определяли плазменный NT proBNP методом ИФА.

**Результаты.** ЧСС покоя и систолическое АД были одинаковыми в обеих группах на M0 ( $78,6 \pm 3,59$  против  $81,4 \pm 3,7$  уд / и  $135,4 \pm 5,8$  против  $132,4 \pm 5,8$  мм рт. в.), и на M2 ( $66,4 \pm 2,93$  против  $64,9 \pm 2,91$  уд / и  $124,2 \pm 5,4$  против  $125,2 \pm 5,7$  мм рт.ст.,  $p > 0, 05$ ). Усталость и / или одышка преобладали в причинах останова ТТ в обеих группах на M0 (55% против 47,5%) и на M2 (68,6% против 60%).

**Выводы:** У пациентов <60 лет с ИБС и умеренно сниженной ФВ эквивалентным контролем ЧСС в покое через 2 месяца, лечение комбинацией ивабрадина и бисопролола, по сравнению с монотерапией бисопрололом, было связано с улучшением толерантности к физической нагрузке, несмотря на увеличение хронотропной резерва, а также улучшением систолической функции по показателям тканевого доплера и уменьшением плазменного NT proBNP при отсутствии значимых изменений ФВ.

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

**Вступление.** Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое считается важным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде, и ее увеличение ассоциируется со значительным ростом сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)[1-2]. Ассоциация снижения ЧСС с улучшением прогноза у пациентов со стабильной ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV класса по NYHA со сниженной фракцией выброса (ФВ) и синусовым ритмом >70уд/мин, была подтверждена ре-

зультатами многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований BEAUTIFUL (с анализом в подгруппах) [3], и SHIFT [4]. В обоих из них уменьшение ЧСС, в качестве терапевтической цели, было достигнуто путем добавления к стандартной терапии, включающей максимально переносимые дозы бета-адреноблокаторов (ББ), ивабрадина - специфического ингибитора водителя ритма синусового узла. Мы, однако, предположили, что целенаправленное использование такой комбинации препарата для контроля ЧСС, по срав-

нению с терапией полной дозы ББ, может иметь определенные гемодинамические преимущества в связи с менее выраженным отрицательным инотропным и сосудосуживающим эффектами низкой дозы ББ.

Целью данного пилотного исследования было сравнение влияния разных путей контроля ЧСС с помощью комбинации ивабрадина и бисопролола (Бс), а также монотерапией Бс на толерантность к физической нагрузке, ее хронотропной поддержки, систолическую функцию ЛЖ и NT proBNP у пациентов с хронической ИБС, умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

**Материалы и методы.** В данном исследовании взяли участие 52 больных ИБС с перенесенным ОИМ и умеренной (NYHA I-II) ХСН с ФВ 35-45%. Критериями включения были задокументированный ОИМ > 3 мес, возраст <60 лет, синусовый ритм > 70 уд/мин, I-II ФК стабильной стенокардии Канадского кардиологического общества (или отсутствие), умеренная гипертензия (или отсутствие), ФВ 35-45%, прием стабильных доз ингибиторов АПФ, и, при наличии показаний, диуретиков, Бс 2,5 мг/д ≥ 1 месяца до скрининга. Все пациенты получали также стабильные дозы аспирина и статинов. Критериями исключения были частые экстрасистолии высоких градаций, фибрилляция предсердий, АВ-блокада, ЧСС <60 уд/мин, офисное САД <90 или > 150 мм рт.ст., сывороточный креатинин >150 мкмоль/л, серьезные сопутствующие заболевания, в том числе декомпенсированный и / или инсулинозависимый сахарный диабет. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года с изменениями, внесенными в Вашингтоне, 2002 г., и одобренными этическими комитетами.

В данном рандомизированом открытом проспективном простом слепом исследовании в параллельных группах со слепыми конечными точками приняло участие 52 пациента (средний возраст 55 ± 2,5 лет), которые были рандомизированы в 2 группы. В группе 1 (n = 26) Бс титровался до 5 мг/д и добавлялся ивабрадин (5-7,5 мг или максимально переносимая доза). В связи с отказом от участия 4 пациентов группы 1 в соответствии с протоколом оценивали данные по 22 пациентам. В группе 2 (n = 26) Бс титровали до 10 мг/д или максимально переносимой дозы. В начале исследования (M0) и через 2 месяца (M2) пациенты были обследованы в соответствии с протоколом исследования, что включало в себя медицинский осмотр, измерение офисного АД и ЧСС (по данным ЭКГ в 12 отведениях), доплеровскую эхокардиографию, симптом-ограниченный тредмил-тест, плазменный NT proBNP (по методике ELISA). Конечно-диастолический и конечно-систолический индексы (КДИ, КСИ), ФВ оценивались по методу Симпсона. Тредмил-тест проводился в соответствии с симптом-ограниченным протоколом Брюса утром и натошак после отмены препаратов (через 12 ч после последнего приема ивабрадина и через 24 часа после приема последней дозы Бс). Оценивали толерантность к физической нагрузке (MET) и хронотропный резерв на пике нагрузки. Первичными конечными точками были толерантность к физической нагрузке, хронотроп-

ный резерв, ФВ, NT proBNP к M2. Для определения статистической достоверности для непараметрических критериев были использованы: критерий Вилкоксона для зависимых переменных и критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ проводился с использованием шкалы Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Стартовые характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, полу (преимущественно мужчины), времени после последнего ИМ, классу стабильной стенокардии, сопутствующей АГ и тяжести сахарного диабета (все p>0,05). К M2 средняя доза ивабрадина в группе 1 составила 12,7±0,51 мг, и Бс в группе 2 – 9,3±0,37 мг.

На момент включения в исследование, показатели ЧСС в покое, брахиального САД, диастолического артериального давления (ДАД) и ФВ были одинаковы в группах 1 и 2 (78,2±3,6 против 79,3±3,56 уд/мин, 130±5,0 против 133±6,6 mmHg, 79,5±3,30 против 80,1±3,34 mmHg и 41,6±1,91% против 41,0±1,86% соответственно, все p>0,05). Через 2 месяца офисное ЧСС в покое снизилось в обеих группах в сравнении со стартовыми показателями до 65,2±2,88 уд/мин (p<0,01) и 66,1±2,97 уд/мин (p<0,01) без достоверного различия между группами (p>0,05). Брахиальное САД и ДАД не изменились к M2 в группе 1 (119±5,3 и 78,4±3,06 mmHg) и в группе 2 (до 120±5,4 и 78,6±3,12 mmHg, p>0,05 относительно стартовых значений).

Различий между группами по величине толерантности к физической нагрузке не было (табл. 2). К M2 она достоверно увеличилась в группе 1 (p<0,05, относительно M0), но не изменилась в группе 2. Основными причинами прекращения тредмил-теста в M0 были усталость и одышка (64% и 58% в группах 1 и 2 соответственно), в то время, как ишемия регистрировалась у 25% и 18% пациентов (все p>0,05). К M2 достоверных изменений в данных показателях не наблюдалось (p>0,05).

К M2 пациенты, принимающие комбинацию Бс+ивабрадин, достигли более высокой средней ЧСС на пике нагрузки по сравнению с пациентами группы 2:

Таблица 1.

**Клиническая характеристика пациентов обеих групп в начале исследования**

	Группа 1 Ивабрадин+Бс (n=22)	Группа 2 Бс (n=26)
Возраст, (M±m), годы	52,2±2,18	55,4±2,5
Мужчины/Женщины	14 (63,6%)/8	17 (65,4%)/9
Время после последнего ИМ, (M±m), мес	10,2±1,1	10,1±1,0
АГ	22 (100%)	26 (100%)
Сахарный диабет	4 (18%)	5 (19%)
Класс стенокардии: I	7 (32%)	11 (42%)
II	15 (68%)	15 (58%)
Класс по NYHA: I	6 (28%)	7 (27%)
II	16 (72%)	19 (73%)

**Изменения в толерантности к физической нагрузке, ЧСС и хронотропном резерве на пике нагрузки у пациентов групп 1 и 2 через 2 месяца (M±m).**

гр	Время	Пороговая мощность, MET	ЧСС при нагрузке, уд/мин		Хронотропный резерв, уд/мин	Брахиальное САД, mmHg	
			в покое	на пике		в покое	на пике
1	M0	5,62±0,34	75,4±3,22	132,1±5,98	56,7±2,25	126,1±5,04	154,6±8,03
	M2	6,31±0,38#*	70,1±3,13	139,5±6,26*	69,6±2,41##*	125,2±4,93	156,2±8,18
2	M0	5,51±0,33	76,2±3,41	136,3±6,04	60,3±2,41	128,3±5,64	151,2±7,87
	M2	5,78±0,35	68,1±3,04	128,6±5,67	60,7±2,43	124,4±4,87	154,3±8,01

Примечание. # – p<0,05, ## – p<0,01 относительно M0; \* – p<0,05 относительно группы 2.

Таблиця 3.

**Динамика показателей продольной систолической функции и NT proBNP у пациентов обеих групп.**

Группа	Время	S'бок, см/с	NT proBNP, пг/мл
1	M0	7,01±0,32	186±11,2
	M2	7,92±0,37#	164±9,4#
2	M0	7,72±0,34	173±10,4
	M2	7,56±0,33	167±10,1

Примечание.# – p<0,05 относительно M0; \* – p<0,05 относительно группы 2.

139,5±6,26 против 128,6±5,67 уд/мин (p<0,05). В сравнении с начальными показателями хронотропный резерв в группе 1 значительно вырос (с 56,7±2,25 до 69,6±2,41 уд/мин, p<0,01), и стал выше, чем в группе 2 (p<0,05), в которой он не изменился (p>0,05, табл. 2).

Можно предположить, что повышение ЧСС на пике нагрузки в группе комбинированной терапии к M2 отражает рост потребности миокарда в кислороде за счет увеличения коронарного резерва, что было показано при лечении ивабрадином как экспериментально [5], так и клинически у больных со стабильной ИБС [6], в противовес терапии ББ. ББ препятствуют физиологическому увеличению коронарного кровотока во время физических нагрузок, блокируя β1- и β2-рецепторы, препятствуя дилатации малых коронарных сосудов сопротивления [7–8] и усиливая α-адренергическую вазоконстрикцию на уровне эпикардиальных коронарных артерий [9]. Увеличение ЧСС на пике нагрузки у пациентов 1 группы, вероятно, способствовало повышению толерантности к физической нагрузке к M2.

Средние значения стартовых КДИ и КСИ не отличались в обеих группах (85,1±3,83 мл/м<sup>2</sup> в группе 1 против 85,4±3,84 мл/м<sup>2</sup> в группе 2, 49,7±2,43 мл/м<sup>2</sup> против 50,5±2,27 мл/м<sup>2</sup> соответственно, p>0,05), так же, как и ФВ, и не изменились к M2 (83,7±3,77 мл/м<sup>2</sup> против 84,7±3,81 мл/м<sup>2</sup>, 45,6±2,31 мл/м<sup>2</sup> против 46,8±2,12 мл/м<sup>2</sup> и 45,2±2,3% против 44,8±2,28 все p>0,05). Согласно данным, представленным в табл. 3, группы 1 и 2 не отличались по начальным показателям продольной систолической функции (S) по боковой стенке и величинах NT proBNP (p>0,05).

В группе 1 через 2 месяца лечения, S боковой стенки достоверно увеличилась на 11,5% (p<0,05) и не изменилась в группе 2 (p>0,05), что ассоциировалось со снижением NT proBNP в группе 1 (164±9,4 против 186±11,2 пг/мл, p<0,05), в то время как в группе 2 достоверных изменений не наблюдалось (p>0,05) (таб. 3).

**Выводы.** У пациентов <60 лет с ИБС и умеренно сниженной ФВ, эквивалентным контролем ЧСС в покое через 2 месяца лечения комбинацией ивабрадина и бисопролола, по сравнению с монотерапией бисопрололом, ассо-

цировалось с улучшением толерантности к физической нагрузке, несмотря на увеличение хронотропной резерва, а также улучшением систолической функции по показателям тканевого доплера и уменьшением плазменного NT proBNP при отсутствии значимых изменений ФВ.

Рецензент: д.мед.н., профессор О.Б. Яременко

#### Конфликт интересов.

Автор заявляет, что не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:823-30.
2. 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. *European Heart Journal.* 2012; 33: 1787–1847.
3. 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 Sep 6;372(9641):807-16.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhmer M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376:875-85.
5. Christensen LP, 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* 297: H322–H330.
6. Skaliadis EI, Hamilos MI et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2011 Mar;215(1):160-5.
7. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation. *Circ Res.* 1993 Aug;73(2):252-63.
8. Gorman MW, Tune JD, Richmond KN et al. Feedforward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol.* 2000 Nov;89(5):1892-902.
9. Heusch G, Baumgart D, Camici P et al., β-Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation.* 2000. Vol. 101: 689–694.

## EARLY EFFECTS OF THE DRUG THERAPY OF LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC ARTERY DISEASE

I.Y. Katsitadze

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Purpose:** To compare the effects of the same resting heart rate using as a combination of ivabradine and bisoprolol (BS) and uptitration Bs on exercise tolerance, its chronotropic support of LV systolic function and NT proBNP in patients with chronic ischemic heart disease with moderate heart failure and systolic dysfunction of the left ventricle (LV).

**Methods:** In this blind, parallel-group study included 52 patients aged <60 years ( $54 \pm 2,3$ ) with sinus rhythm > 70 beats per minute with coronary artery disease (stable angina CCS class I- II), to document infarction > 3 months mild hypertension and approximate 38-45% of the PV taking ACE inhibitors and BB 2.5 mg / d. In group 1 (n = 40) was dotitrovan BS to 5 mg / d and iv was added (5 mg to 7.5 mg twice,  $12,4 \pm 0,49$  mg / day), Group 2 (n = 38) BS titrated to 10 mg / d ( $9,1 \pm 0,35$  mg / d). At the beginning of the study (M0) and 2-months (M2), the patients underwent treadmill-test – TT (Bruce protocol) was measured by ejection fraction, the velocity of the mitral annulus, the ratio of the flow rate to the speed of the ring (were rated E / E') of using TDI and plasma NT proBNP was measured by ELISA.

**Results.** Resting heart rate and systolic blood pressure were similar in both groups at M0 ( $78,6 \pm 3,59$  versus  $81,4 \pm 3,7$  beats and  $135,4 \pm 5,8$  versus  $132,4 \pm 5,8$  mm Hg. In.) and M2 ( $66,4 \pm 2,93$  versus  $64,9 \pm 2,91$  against and beats against  $124,2 \pm 5,4$  versus  $125,2 \pm 5,7$  mm Hg,  $p > 0, 05$ ). Fatigue and / or shortness of breath dominated the reasons for stopping the TT both groups at M0 (55% vs. 47.5%) and M2 (68.6% vs. 60%).

**Conclusions:** In patients <60 years with coronary heart disease and moderately reduced vWF equivalent control heart rate at rest after 2 months, treatment with the combination of ivabradine and bisoprolol, compared with monotherapy with bisoprolol was associated with an improvement in exercise tolerance, despite the increase in chronotropic reserve and improved systolic function in terms of tissue Doppler and decreased plasma NT proBNP in the absence of significant changes in ejection fraction.

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

## РАННІ ЕФЕКТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ СИСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Кацитадзе І.Ю.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Мета.** Порівняти вплив при досягненні однакової ЧСС спокою за допомогою як комбінації івабрадину та бісопрололу (Бс), так і титруванням Бс на толерантність до фізичного навантаження, її хронотропної підтримки, систолічної функції ЛШ і NT proBNP у пацієнтів з хронічною ІХС з помірною ХСН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ).

**Методи:** У дане сліпе з паралельними групами дослідження було включено 52 хворих у віці <60 років ( $54 \pm 2,3$ ) з синусовим ритмом > 70 ударів на хвилину з ІХС (стабільна стенокардія CCS класу I- II), документально фіксованим ІМ > 3 місяців, м'якою гіпертензією та приблизної ФВ 38-45%, які застосовували інгібітори АПФ і ББ 2,5 мг / д. У групі 1 (n = 40) БС був дотитрований до 5 мг / д і ів був доданий (з 5 мг до 7,5 мг два рази,  $12,4 \pm 0,49$  мг / с), у групі 2 (n = 38) БС титрували до 10 мг / д ( $9,1 \pm 0,35$  мг / д). На початку дослідження (M0) і 2-х місяців (M2), хворим проводили тредміл-тест – ТТ (протокол Брюса), вимірювали ФВ, швидкості руху мітрального кільця, співвідношення швидкості потоку до швидкості кільця (були оцінені E / E') по допомогою ТДІ, а також визначали плазмовий NT proBNP методом ІФА.

**Результати.** ЧСС спокою і систолічний АТ були однаковими в обох групах на M0 ( $78,6 \pm 3,59$  проти  $81,4 \pm 3,7$  уд і  $135,4 \pm 5,8$  проти  $132,4 \pm 5,8$  мм рт. Ст.), і на M2 ( $66,4 \pm 2,93$  проти  $64,9 \pm 2,91$  уд і  $124,2 \pm 5,4$  проти  $125,2 \pm 5,7$  мм рт.ст.,  $p > 0, 05$ ). Втома і / або задишка переважали в причинах зупинки ТТ в обох групах на M0 (55% проти 47,5%) і на M2 (68,6% проти 60%).

**Висновки:** У пацієнтів <60 років з ІХС і помірно зниженою ФВ еквівалентним контролем ЧСС у спокої через 2 місяці, лікування комбінацією івабрадину та бісопрололу, порівняно з монотерапією бісопрололом, було пов'язано з поліпшенням толерантності до фізичного навантаження, незважаючи на збільшення хронотропної резерву, а також поліпшенням систолічної функції за показниками тканинного доплера і зменшенням плазмового NT proBNP при відсутності значущих змін ФВ.

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