

© М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия
им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России

г. Пермь, Россия

ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Аннотация. Целью работы явилась оценка влияния ивабрадина в комплексной терапии на диастолическую функцию левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью II-III ФК ишемической этиологии. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от антиишемической терапии: 1-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и ивабрадин, 2-я группа – получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин, 3-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и бисопролол. До и после лечения оценивали показатели трансмитрального диастолического потока и потока в легочных венах. У всех обследованных больных до лечения была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка с преобладанием I типа – замедленного расслабления. На фоне 6-месячной комплексной терапии с включением ивабрадина отмечена достоверная положительная динамика показателей трансмитрального диастолического потока и потока в легочных венах в сравнении с группой больных, получающих периндоприл и бисопролол.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, диастолическая функция, ивабрадин.

© M.V. Surovtseva, N.A. Koziolova

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

EFFECT OF IVABRADINE ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CHRONIC HEART FAILURE

Abstract. The goal of investigation was to evaluate the effect of ivabradine during multi-drug therapy on left ventricular diastolic function in patients with ischemic chronic heart failure II-III FC. The patients were divided into the 3 groups depending on antiischemic therapy: the patients of the first group were treated with perindopril and ivabradine, the patients of the second group were treated with perindopril, bisoprolol and ivabradine, the patients of the third group were treated with perindopril and bisoprolol. Before and after therapy parameters of transmitral and pulmonary vein flows were evaluated. At baseline, all of the patients were determined diastolic dysfunction and most of patients had grade I diastolic dysfunction. During 6-monthly therapy with ivabradine significant positive changes of transmitral and pulmonary vein flows were found in comparison with the group of patients treated with perindopril and bisoprolol.

Keywords: chronic heart failure, stable angina, arterial hypertension, diastolic function, ivabradine.

Введение. В последние годы отмечается увеличение доли больных диастолической сердечной недостаточностью (СН), составляющей от 38 до 54 % всех случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Наиболее частыми причинами возникновения диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Наличие ДДЛЖ вносит весомый вклад в прогноз у этих больных [2, 3] и делает актуальной проблему ее медикаментозной коррекции. Современное лечение диастолической СН направлено на регресс гипертрофии левого желудочка, контроль частоты сердечных сокращений и артериального давления, уменьшение ишемии миокарда, уменьшение гиперволемии, подавление нейрогуморальной активации. Наибольшую доказательную базу в лечении диастолической СН имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона.

Исследования последних лет продемонстрировали высокую клиническую эффективность нового препарата ивабрадина у больных стабильной стенокардией и показали его позитивное влияние на прогноз больных ИБС [4]. Ивабрадин реализует свой антиишемический и антиангинальный эффект за счет ингибирования If-каналов клеток синусового узла, обеспечивая урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Результаты многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial) показали, что у больных ХСН, в том числе более чем у 50 % ишемической этиологии, с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 35 % и ЧСС в покое более 70 ударов в минуту на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [5].

Вопросы влияния ивабрадина на ДДЛЖ у больных ХСН в литературе освещены недостаточно.

Цель – оценить влияние ивабрадина в комплексной терапии на диастолическую функцию ЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии.

Материал и методы. Проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование. Обследовано 205 пациентов стабильной стенокардией II–III ФК. Из них выделена когорта больных с ХСН II–III ФК. – 90 человек. Средний возраст больных составил $56,2 \pm 6,4$ лет, среди них 58,8 % (53) мужчин, 41,1 % (37) женщин. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила $5,9 \pm 2,6$ года, средний ФК составил $2,27 \pm 0,37$. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 37,7 % (34) больных. Продолжительность ХСН – $6,2 \pm 2,1$ лет. Средний ФК ХСН составил $2,52 \pm 0,08$. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие стабильной стенокардии II–III ФК, подтвержденной клинически и/или диагностическими тестами; наличие ХСН II–III ФК, подтвержденной наличием клинических признаков и дисфункцией миокарда ЛЖ по эхокардиографии или увеличением уровня NT-proBNP более 400 пг/дл согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008); синусовый ритм на ЭКГ; получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были следующие: острый коронарный синдром; ХСН неишемической этиологии; вторичная стенокардия; митральный стеноз; митральная и аортальная регургитация более II степени; тахикардия более 100 ударов в минуту в покое; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма в анамнезе; другие клинически значимые сопутствующие заболевания и состояния, требующие постоянного лечения; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; противопоказания к назначению ИАПФ, бета-адреноблокаторов и ивабрадина; деменция и психические заболевания,

препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения; иные причины (переезд, проживание в отдаленных районах и т.п.), препятствующие дальнейшему контакту с больным в период наблюдения. Оценка клинической симптоматики ХСН проводилась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) и тесту 6-минутной ходьбы.

Методом простой рандомизации в зависимости от выбора терапии пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек: первая группа – пациенты, получавшие в комплексной терапии периндоприл (средняя доза $5,9 \pm 1,8$ мг в сутки), ивабрадин (средняя доза $11,6 \pm 1,9$ мг в сутки); вторая группа – получавшие периндоприл (средняя доза $5,7 \pm 1,6$ мг в сутки), бисопролол (средняя доза $7,9 \pm 1,9$ мг в сутки) и ивабрадин (средняя доза $6,4 \pm 1,6$ мг в сутки); третья группа – пациенты, получавшие периндоприл (средняя доза $4,4 \pm 1,5$ мг в сутки) и бисопролол (средняя доза $7,2 \pm 1,6$ мг в сутки). Достоверных различий между группами по использованию статинов, антиагрегантов, ситуационному использованию короткодействующих нитратов и препаратов для лечения ХСН не было выявлено. Длительность лечения составила 6 месяцев. Эхокардиография проводилась на приборе «Aloka CV 70» (Siemens, Германия) до и после лечения. Систolicкую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ (% , L.Teicsholz). Сохраненной систolicкую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 60 %. Оценка диастolicкую функции ЛЖ осуществлялась доплерэхокардиографическим методом с помощью показателей трансмитрального диастolicкую потока (ТМДП) и потока в легочных венах. При оценке ТМДП определяли соотношение скоростей раннего (пик E) и позднего (пик A) диастolicкую наполнения ЛЖ (E/A), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего

диастолического наполнения ЛЖ (DT). При оценке спектра легочного венозного потока определяли соотношение систолической и диастолической антеградных волн спектра легочных вен (S/D), скорость предсердной волны в легочных венах (Ar), продолжительность ретроградного кровотока в легочных венах (PV Ar duration), систолическую фракцию потока в легочных венах (SFPV). ДДЛЖ оценивали по 3 типам: I тип – замедленное расслабление, II тип – псевдонормализация и III тип – рестриктивный [6]. Уровень NT-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определялся в сыворотке крови методом хемифлюоресцентного анализа с применением реактива фирмы «Hoffman la Roche» (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm и среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm \text{sdd}$). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$. Для множественного сравнения количественных параметров трех групп при ненормальном распределении применялся критерий Крускала-Уоллеса с поправкой Бонферрони $p/3$. Достоверными считались различия при $p < 0,017$.

Результаты. Пациенты обследуемых групп до лечения были сопоставимы по тяжести ХСН, оцениваемой по среднему ФК ХСН, среднему количеству баллов по шкале ШОКС, средней дистанции по тесту 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ и уровню NT-proBNP (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика хронической сердечной недостаточности в группах
обследуемых больных до лечения (n = 90)**

Показатель	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	Периндоприл и ивабрадин	периндоприл, бисопролол и ивабрадин	периндоприл и бисопролол				
ФК ХСН	2,56 ± 0,36	2,42 ± 0,34	2,37 ± 0,39	0,127	0,599	0,055	0,117
ШОКС, баллы	4,96 ± 1,09	4,88 ± 3,39	4,73 ± 0,39	0,902	0,811	0,281	0,909
Тест 6- минутной ходьбы, м	373,7 ± 44,3	373,4 ± 29,6	378,7 ± 32,2	0,976	0,510	0,619	0,814
ФВ, %	60,12 ± 10,89	60,70 ± 10,81	62,03 ± 8,83	0,837	0,604	0,459	0,760
NT-proBNP, пг/мл	788,9 ± 1773,8	569,6 ± 869,6	347,6 ± 443,5	0,545	0,219	0,191	0,348

У всех обследованных больных до лечения была выявлена ДДЛЖ (табл. 2) с преобладанием I типа – замедленного расслабления, который наиболее часто встречается при диастолической СН [7].

Таблица 2

**Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных
хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии
до лечения (n = 90)**

Показатели	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	периндоприл и ивабрадин	периндоприл, бисопролол и ивабрадин	периндоприл и бисопролол				
E/A	0,79 ± 0,21	0,82 ± 0,21	0,88 ± 0,25	0,582	0,318	0,137	0,539
IVRT, мсек	113,23 ± 29,72	121,5 ± 17,13	116,60 ± 18,76	0,192	0,295	0,601	0,830
DT, мсек	231,27 ± 38,01	246,83 ± 39,23	230,12 ± 48,77	0,124	0,162	0,919	0,702
S/D	1,19 ± 0,36	1,22 ± 0,43	1,21 ± 0,32	0,771	0,919	0,821	0,365
Ar, см/сек	0,27 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,27 ± 0,02	0,337	0,226	1,0	0,884
PV Ar duration, мсек	120,8 ± 17,87	124,21 ± 25,17	120,71 ± 28,76	0,547	0,618	0,988	0,462
SFPV, %	56,4 ± 3,65	55,2 ± 5,67	57,0 ± 2,88	0,334	0,127	0,483	0,428

*Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Через 6 месяцев лечения отмечена достоверная динамика показателей ТМДП в первой и второй группах больных по сравнению с пациентами, получающими периндоприл и бисопролол (табл. 3). Во второй группе

больных соотношение E/A увеличилось достоверно больше, чем в первой и третьей группах ($p_{1-2} = 0,018$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$). IVRT и DT достоверно снизились в первой и второй группах больных по сравнению с третьей группой ($p_{mg} = 0,009$, $p_{mg} < 0,001$ соответственно). Первая и вторая группы по динамике данных показателей достоверно не различались ($p_{1-2} = 0,304$, $p_{1-2} = 0,058$ соответственно). Анализ динамики показателей спектра легочного венозного потока выявил достоверное увеличение соотношения S/D в группе больных, получающих ивабрадин, бисопролол и периндоприл ($p_{mg} < 0,001$) по сравнению с первой ($p_{1-2} = 0,002$) и третьей группами ($p_{2-3} < 0,001$). Скорость предсердной волны в легочных венах (Ar) также снизилась достоверно больше во второй группе больных по сравнению с первой группой ($p_{1-2} < 0,001$), в то время как в третьей группе этот показатель достоверно увеличился ($p_{mg} < 0,001$). Ar duration достоверно больше уменьшилась во второй группе больных по сравнению с первой группой ($p_{1-2} = 0,036$), в третьей группе этот показатель напротив достоверно увеличился ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$). SFPV увеличилась без достоверных различий во всех группах больных ($p_{mg} = 0,09$) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне лечения ивабрадином (n = 90)

Показатели	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	периндоприл и ивабрадин	периндоприл, бисопролол и ивабрадин	периндоприл и бисопролол				
Δ E/A, %	14,17 ± 6,38	18,40 ± 7,07	0,65 ± 0,21	0,018	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Δ IVRT, %	-20,83 ± 9,32	-18,40 ± 8,81	-10,68 ± 3,37	0,304	< 0,001	< 0,001	0,009
Δ DT, %	-14,34 ± 6,71	-11,33 ± 5,26	-4,61 ± 1,82	0,058	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Δ S/D, %	13,48 ± 5,93	19,18, ± 7,84	3,34 ± 1,26	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Δ Ar, %	-6,77 ± 2,86	-11,14 ± 5,33	8,78 ± 3,62	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Δ PV Ar duration, %	-9,94 ± 4,36	-13,06 ± 6,71	8,05 ± 3,27	0,036	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Δ SFPV, %	10,10 ± 4,86	8,80 ± 3,39	6,26 ± 2,67	0,234	< 0,001	0,002	0,09

* *Примечание:* p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Обсуждение. Ежегодная частота летального исхода у больных с диастолической СН составляет 5–8 %, у больных с систолической СН – 10–15 %, однако отдаленный прогноз в обеих когортах лиц является сопоставимым [8]. Поэтому раннее и адекватное лечение диастолической СН имеет важное значение для предупреждения ее трансформации в систолическую СН. В настоящее время продолжается активный поиск препаратов для лечения ХСН, имеющих хороший профиль переносимости и безопасности.

В многочисленных исследованиях показано, что при развитии и прогрессировании ХСН повышение ЧСС является ведущим симптомом заболевания, в основе которого лежит дисбаланс нейрогуморальных систем [9]. Повышенная ЧСС отрицательно влияет на диастолическую функцию ЛЖ через несколько механизмов: уменьшение времени диастолического наполнения ЛЖ и времени коронарной перфузии, увеличение потребления миокардом кислорода, что приводит к замедленному расслаблению ЛЖ [10]. В этой связи перспективным является применение ивабрадина – селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла, избирательно урежающего ЧСС. Уникальность механизма действия ивабрадина определяет отсутствие отрицательного влияния на сократимость и проводимость миокарда, отсутствие адренергических эффектов, незначительное влияние на артериальное давление, поддержание дилатации коронарных сосудов при нагрузке, увеличение коронарного кровотока за счет удлинения диастолы.

Результаты нашей работы показали достоверное положительное влияние ивабрадина в комплексной терапии на ДДЛЖ у обследованных больных: увеличение соотношения E/A, уменьшение IVRT и DT, увеличение соотношения S/D, уменьшение Ar и Ar duration. Максимальная динамика показателей диастолической функции ЛЖ наблюдалась при использовании трехкомпонентной антиишемической терапии.

Выводы

Результаты применения ивабрадина в комплексной терапии больных ХСН ишемической этиологии показали возможность коррекции ДДЛЖ, что сопровождалось достоверной положительной динамикой показателей трансмитрального кровотока и спектра венозного легочного потока.

Список литературы:

1. Kitzman D.W., Little W.C. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 743–745.
2. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – P. 856–863.
3. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
4. López-Bescós L., Filipova S., Martos R. On behalf of the study investigators. Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 108. – P. 387–396.
5. Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 875–885.
6. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
7. AlJaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 782–788.
8. Halley C.M., Houghtaling P.L., Khalil M.K. et al. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function // *Arch Intern Med*. – 2011. – Vol. 171 (12). – P. 1082–1087.
9. Kapoor J.R., Heidenreich P.A. Role of heart rate as a marker and mediator of poor outcome for patients with heart failure // *Curr Heart Fail Rep*. – 2012. – Vol. 9 (2). – P. 133–138.
10. Gutierrez C., Blanchard D.G. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment // *Am Fam Physician*. – 2004. – Vol. 69. – P. 2609–2616.

References

1. Kitzman D.W., Little W.C. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation*, 2012, vol. 125, pp. 743–745.
2. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011, 306, pp. 856–863.
3. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006, vol. 355, pp. 251–259.
4. López-Bescós L., Filipova S., Martos R. On behalf of the study investigators. Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina. *Cardiology*, 2007, vol. 108, pp. 387–396.
5. Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, vol. 376 (9744), pp. 875–885.
6. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2009, vol. 22(2), pp.107–133.
7. AlJaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*, 2012, vol. 125, pp.782–788.
8. Halley C.M., Houghtaling P.L., Khalil M.K. et al. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*, 2011, vol. 171 (12), pp. 1082–1087.
9. Kapoor J.R., Heidenreich P.A. Role of heart rate as a marker and mediator of poor outcome for patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, vol. 9 (2), pp.133–138.
10. Gutierrez C., Blanchard D.G. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 2004, vol. 69, pp. 2609–2616.

Суровцева Майя Васильевна – доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, тел. 89026489220, E-mail: morosko@perm.ru.

Козиолова Наталья Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, телефон: раб. (342) 222-71-13, факс (342) 222-71-13, e-mail: koziolova@inbox.ru.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.

Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пермь, 614990, ул. Петропавловская, 26.

Surovtseva Mayya Vasilyevna – associate professor of the department of inner diseases of the pediatric and dental faculty, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614097, Perm, Podlesnaya street, 6, tel. 89026489220, E-mail: morosko@perm.ru.

Koziolova Natalya Andreevna – Doctor of Medical Science, professor, head of the department of inner diseases of the pediatric and dental faculty, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614097, Perm, Podlesnaya street, 6, business tel. (342) 222-71-13, fax (342) 222-71-13, E-mail: koziolova@inbox.ru.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner” of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia.