

УДК 616.127-005.8-06:616.124.2 -008.64-036.12  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).376

А.Э. Багрий, А.В. Приколота, Е.В. Шукина, О.А. Приколота, И.В. Ракитская

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ТИТРОВАНИЕ КАРВЕДИЛОЛА У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое многими авторитетными исследователями рассматривается как один из важных маркеров неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 5, 6]. В последние годы в лечебной практике появился новый класс лекарственных препаратов – селективный ингибитор f-каналов синусового узла – ивабрадин. Блокирование этих каналов приводит к снижению пейсмекерной активности синусового узла и замедлению ЧСС. По данным нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований, ивабрадин улучшает прогноз у больных с ХСН (в т.ч. пост-инфарктных) при назначении в добавление к  $\beta$ -адреноблокаторам ( $\beta$ -АБ); он включен в Российские и международные Рекомендации по лечению таких больных (Европейские 2016 года и Американские 2017 года) [2, 3, 4]. Ряд вопросов начала терапии  $\beta$ -АБ и ивабрадином у лиц, ранее не принимавших эти препараты, остается дискуссионным.

**Целью** настоящего исследования явилось сравнение особенностей титрования карведилола при его изолированном назначении и при применении в сочетании с ивабрадином у постинфарктных больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование на базе Центральной городской клинической больницы №1 в период с 2009 по 2019г.г. За это время в исследование вошли 102 постинфарктных больных (57 мужчин и 45 женщин, средний возраст  $62,6 \pm 10,3$  года) с ХСН II-III функционального класса (ФК) и сниженной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ < 40%). У всех больных был синусовый ритм. К моменту начала наблюдения боль-

ные по разным причинам длительно (все более 2 месяцев) не принимали  $\beta$ -АБ; они также ранее не принимали ивабрадин.

Все больные получали стандартную терапию, включавшую ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или сартан, диуретик, антитромботические препараты, статины; 17 (16,7%) пациентов принимали сердечные гликозиды, а 43 (42,2%) пациента – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Всем больным на начальном этапе и в последующем в процессе наблюдения проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Особое внимание обращали на особенности ЧСС. Согласно стандартным рекомендациям, проводили тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиографическое исследование («Xario SSA-660A» (Toshiba, 2012), холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) (парное – у 53 больных на аппарате «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА).

Всем больным в добавление к стандартной терапии ХСН и хронической ИБС назначали карведилол, начиная со стартовой дозы по 3,125 мг 2 раза в сутки с ее удвоением каждые 2 недели (при возможности), целевой дозой считали 50 мг/сут (или максимальную переносимую в пределах этой целевой).

Больные были разделены на 2 группы, сравнимые по полу, возрасту, особенностям перенесенного инфаркта миокарда и выраженности ХСН. Группа А (59 человек) получала только карведилол. Группа В (43 человека) с 1го-2го дня титрования карведилола (после установления переносимости первых доз  $\beta$ -АБ) получала ивабрадин в дозе 10 мг/сутки в 2 приема; спустя 1 месяц на фоне стандартного титрования карве-

диллола при сохранении ЧСС > 70 в минуту дозу ивабрадина увеличивали до 15 мг/сутки в 2 приема. В группах А и В нами были выделены 2 подгруппы, в которых было проведено парное ХМ ЭКГ с разницей в 2 недели, в подгруппе А-ХМ был 31 такой пациент, а в подгруппе В-ХМ – 22.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием лицензионного пакета статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1». Уровни анализируемых показателей в группах обследованных представлены как средние величины ± стандартное отклонение (M±SD). Проводили оценку нормальности распределения критерием Шапиро-Уилка. Все количественные данные описываются законом нормального распределения, поэтому сравнения по группам проводили параметрическим методом (критерий Стьюдента и Фишера), различия между группами считали достоверными при значениях p менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала исследования ЧСС в покое у всех наблюдаемых больных составляла 86,4±9,2 / мин; исходное систолическое АД – 137,1±15,4 мм рт.ст. При проведении пробы с 6-ти минутной ходьбой были получены следующие результаты: у пациентов с III ФК СН – дистанция ходьбы составляла в среднем 182±16 м, у пациентов со II ФК СН – 337±19 м. При эхокардиографическом исследовании у всех больных имело место снижение ФВ ЛЖ < 40% (средние значения 34,3±4,6%).

Все лица, вошедшие в исследование, завершили предусмотренную протоколом программу лечения. Побочные эффекты ивабрадина разви-

лись у 4 (9,3%) больных из группы В и ни в одном из случаев не потребовали отмены препарата. В 3 из этих наблюдений имело место возникновение бессимптомной синусовой брадикардии с частотой 40-50 в минуту (в 1 из них – в сочетании с редкой желудочковой экстрасистолой – менее 30 экстрасистол в час, по данным ХМ ЭКГ). Эти нарушения были транзиторными и устранялись при снижении дозы препарата. Еще в 1 случае через 2 недели от начала приема ивабрадина имело место развитие фосфенов умеренной выраженности, этот эффект также самостоятельно ослабел и устранился без изменения дозы препарата через 2-4 дня.

Через 2 недели у пациентов в подгруппах А-ХМ и В-ХМ была оценена динамика средней ЧСС, максимальной и минимальной ЧСС, количество эпизодов тахикардии (ЧСС > 90/мин) и брадикардии (ЧСС < 40/мин), количества наджелудочковых (НЖЭС) и желудочковых экстрасистол (ЖЭС), наличие пауз (≥ 2000 мс), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), нарушения атрио-вентрикулярной проводимости и ишемические изменения ST-T.

При анализе данных ХМ ЭКГ были отмечены статистически значимые отличия между выделенными подгруппами. Если исходные значения средней, минимальной и максимальной ЧСС существенно не различались, то степень снижения этих параметров в течение 2 недель лечения оказалась существенно выше в подгруппе В-ХМ (например, для средне-суточной ЧСС – на 11,7±5,7 уд/мин) по сравнению с подгруппой А-ХМ (соответственно на 7,2±2,3 уд/мин, p < 0,05). Кроме того, в подгруппе В-ХМ в сравне-

Таблица.

Результаты титрования карведилола в группе постинфарктных больных с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка

| Показатели   | Группа А   | Группа В    |
|--|------------|-------------|
| Исходная ЧСС, /мин.  | 82,6±18,7  | 85,2±11,3   |
| Исходное систолическое АД, мм рт.ст.                         | 132,6±20,4 | 130,5±10,8  |
| Больные, достигшие дозы карведилола ≥50% от целевой, n (%) # | 16 (27,1)  | 25 (58,1) * |
| Длительность титрования карведилола, мес.                    | 2,6±0,8    | 1,8±0,6 *   |
| Финальная доза карведилола, мг/сут                           | 28,7±7,1   | 38,3±7,3 *  |
| Δ ЧСС, /мин.   | 8,1±1,5    | 13,8±4,6 *  |
| Δ ФВ ЛЖ, %   | 2,3±2,2    | 4,2±4,3     |
| Δ дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, м                  | 33,5±10,6  | 69,2±11,8 * |

Примечания: # – данные, представленные в виде абсолютного значения и процента от количества больных в группе; \* – различия между группами статистически значимы при p < 0,05.

нии с подгруппой А-ХМ отмечено более существенное сокращение количества эпизодов тахикардии и количества НЖЭС. В процессе лечения в обеих группах не отмечалось увеличения продолжительности QTc, а также эпизодов брадикардии и нарушений атрио-вентрикулярной проводимости.

По результатам лечения между группами имелись существенные различия. В первую очередь, более эффективным в группе В оказалось титрование карведилола (см. таблица 1). Целевые дозы карведилола (50 мг/сут) были достигнуты при титровании у 8 больных (13,6±4,5%) группы А и у 14 (32,6±7,1%) – группы В,  $p < 0,05$ . Дозы, составлявшие  $\geq 50\%$  от целевой, были достигнуты у 16 (27,1±5,8%) лиц группа А и у 25 (58,1±7,5%) – группы В,  $p < 0,05$ . В группе В по сравнению с группой А на титрование карведилола потребовалось достоверно меньше времени (1,8±0,6 против 2,6±0,8 месяцев), несмотря на это, была достигнута более высокая финальная доза карведилола (38,3±7,3 против 28,7±7,1 мг/сут), все  $p < 0,05$ . Наиболее частыми причинами (для обеих групп в равной мере) «недотитровывания»  $\beta$ -АБ явились гипотензия, головокружение, ухудшение симптомов ХСН, реже – симптомы бронхообструкции. Также в группе В по сравнению с группой А более выраженны-

ми были степень снижения ЧСС в процессе титрования (13,8±4,6 против 8,1±1,5 уд/минуту,  $p < 0,05$ ), степень повышения ФВ ЛЖ (4,2±4,3% против 2,3±2,2%, различия недостоверны), степень увеличения дистанции 6-минутной ходьбы (69,2±11,8 м против 33,5±10,6 м,  $p < 0,05$ ). Более эффективное титрование карведилола в сочетании с ивабрадином по сравнению с изолированным титрованием карведилола можно объяснить благоприятным гемодинамическим эффектом (в первую очередь, уменьшением тенденции к гипотензии), полученным в результате раннего и более полного устранения тахикардии в группе В.

## ВЫВОДЫ

Добавление ивабрадина позволило уменьшить продолжительность периода титрования  $\beta$ -АБ и достичь его более высокой дозы (последний эффект может оказаться значимым в отношении дополнительного благоприятного эффекта на риск внезапной смерти у таких пациентов) и способствовало улучшению переносимости физической нагрузки. Для оценки влияния подобного варианта титрования  $\beta$ -АБ на прогноз требуется проведение более крупных исследований.

*А.Э. Багрий, А.В. Приколота, Е.В. Шукина, О.А. Приколота, И.В. Ракитская*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ТИТРОВАНИЕ КАРВЕДИЛОЛА У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

В статье представлены результаты 3-месячного наблюдения за 102 постинфарктными больными с хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) с синусовым ритмом на фоне приема карведилола изолированно (группа А – 59 человек) или в сочетании с ивабрадином (группа В – 43 человек). Добавление ивабрадина в дозе 10-15 мг/сут позволило достоверно

более значимо снизить частоту сердечных сокращений, уменьшить продолжительность периода титрования карведилола, достичь его более высокой дозы у данной категории больных и увеличить проходимую дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лечение.

A.E. Bagriy, A.V. Prikolota, E.V. Shchukina, O.A. Prikolota, I.V. Rakitskaya

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

#### EFFECT OF IVABRADINE ON TITRATION OF CARVEDILOL IN POSTINFARCTION PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION

102 postinfarction patients with chronic heart failure with sinus rhythm on optimal medical therapy were randomly divided into up-titration of carvedilol (group A – 59 patients) or carvedilol plus ivabradine combination (group B – 43 patients); follow-up was 3 months. Patients of group B in comparison to those of group A dem-

onstrated substantially more pronounced reduction of heart rate, shortening of carvedilol titration time, increment of carvedilol dose achieved during titration, as well as an additional improvement of 6-minute walking distance.

**Key words:** chronic heart failure, treatment.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дядык А.И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике; под. ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. Львів: Медицина світу; 2009. 418.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. [и др.] Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58: 10-164.
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2016; 37: 2129-2200.
4. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.] 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2017; 136: e137-e161.
5. Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A. P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 38-45.
6. Perret-Guillaume C., Joly L., Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 6-10.

#### REFERENCES

1. Dyadyk A.I. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v sovremennoi klinicheskoi praktike [Chronic heart failure in modern clinical practice]; pod. red. A. I. Dyadyka, A. E. Bagriya. L'viv: Meditsina svitu, 2009; 418. (in Russian).
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. [i dr.] Klinicheskie rekomendatsii OSSH-RKO-RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompensovanaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prophylaxy and treatment]. Kardiologiya. 2018; 58: 10-164. (in Russian).
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2016; 37: 2129-2200.
4. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.] 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2017; 136: e137-e161.
5. Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A. P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 38-45.
6. Perret-Guillaume C., Joly L., Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: P.6-10.