

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА БИСОПРОЛОЛЕ И ИВАБРАДИНЕ

Недоруба Е.А.<sup>1</sup>, Багмет А.Д.<sup>1</sup>, Таятина Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29)

Для проведения исследования было отобрано 64 больных с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией I-III функционального класса), возраст пациентов от 45 до 74 лет. Диагноз стенокардии напряжения I-III ФК верифицирован по данным тредмил-теста, согласно рекомендациям Канадской ассоциации кардиологов, клинико-anamnestической характеристике. Обязательным условием включения пациента в исследование было наличие устойчивого синусового ритма и отсутствие значимой регургитации на митральном клапане по результатам ЭхоКГ. После определения исходных параметров обследованные пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы (32 человека) дополнительно к стандартной терапии (аспирин, статины, иАПФ, нитраты) в течение 12 недель получали бета-адреноблокатор бисопролол в дозе 5-10 мг/сут. Пациенты 2-й группы (32 человека) дополнительно к стандартной терапии в течение 12 недель получали If-ингибитор ивабрадин в дозе 5-7,5 мг 2 раза в сутки. Нагрузочный ЭКГ-тест проводили на тредмиле «Stress-Test ST-2001» (Нидерланды) с использованием модифицированного протокола Брюса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нагрузочный ЭКГ-тест, ивабрадин, бисопролол.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF CHANGES IN EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF THERAPY BASED ON BISOPROLOL AND IVABRADINE

Nedoruba E.A.<sup>1</sup>, Bagmet A.D.<sup>1</sup>, Tautina T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don Nakhichevansky Street, 29)

To conduct the study were selected 64 patients with ischemic heart disease (stable angina I-III functional class), patient age from 45 to 74 years. The diagnosis of angina I-III FC verified according to the treadmill test, as recommended by the Canadian Association of pits, cardiologists, clinical and anamnestic characteristics. A prerequisite to enroll patients in the study was the presence of sustained sinus rhythm and the absence of significant mitral valve regurgitation on the results of echocardiography. After defining the basic parameters examined patients were randomized into 2 groups. Patients first group (32 persons), in addition to standard therapy (aspirin, statins, ACE inhibitors, nitrates) for 12 weeks received a beta-blocker bisoprolol 5-10 mg / day. Patients second group (32 subjects), in addition to standard therapy for 12 weeks received If-inhibitor ivabradine at a dose of 5-7.5 mg 2 times a day. Terminating an ECG test was performed on a treadmill «Stress-Test ST-2001" (Netherlands) with the use of a modified Bruce protocol.

Keywords: coronary heart disease, ECG load test, ivabradine, bisoprolol.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности населения, несмотря на очевидные достижения в области интервенционной кардиологии и появление новых лекарственных препаратов [1]. В настоящее время существует несколько групп фармакологических средств для лечения ИБС (бета-блокаторы, дезагреганты, нитраты, гиполипидемические средства). Для снижения частоты сердечных сокращений применяют  $\beta$ -адреноблокаторы. Механизм действия  $\beta$ -адреноблокаторов основан на связывании  $\beta_1$ -адренорецепторов, расположенных в миокарде, сосудах, юкстагломерулярном аппарате почек, на молекулярном уровне это приводит к снижению эффективности работы аденилатциклазы и последующему закрытию f-каналов

через уменьшение концентрации цАМФ. Развиваются следующие фармакологические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов: уменьшение силы и частоты сердечных сокращений, снижение потребности миокарда в кислороде, снижение артериального давления, снижение автоматизма синусового и атриовентрикулярного узлов; способствуют стабилизации лизосомальных мембран, угнетают агрегацию тромбоцитов, способствуют лучшей отдаче гемоглобина эритроцитами, повышая устойчивость клеток к ишемии. Однако у некоторых больных прием  $\beta$ -адреноблокаторов может вызвать ряд побочных эффектов: ухудшение течения хронической обструктивной болезни легких, гипотонию, нарушения половой функции, развитие синдрома отмены. Поэтому необходим поиск новых групп препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений и обладающих антиангинальной активностью, но необладающих побочными эффектами  $\beta$ -адреноблокаторов.

В этой связи особый интерес представляет новый класс лекарственных препаратов – If-ингибиторы. Этот препарат обладает способностью подавлять ионный ток If и замедлять ЧСС [2]. Ивабрадин уменьшает частоту генерации импульсов синусового узла, не влияя на продолжительность потенциала действия. Он действует специфически на f-каналы синусового узла и практически не влияет на другие ионные токи, что делает препарат селективным ингибитором ионного тока If.

Снижение ЧСС непосредственно предотвращает развитие ишемии как путем снижения потребности миокарда в кислороде, так и за счет увеличения его доставки вследствие относительного удлинения диастолы.

Несмотря на большое число исследований, проблема прогнозирования течения ИБС, в том числе для определения дополнительных показаний к хирургическому лечению, остается актуальной [2; 4].

Нагрузочные ЭКГ-тесты занимают лидирующее место среди всех методов диагностики ИБС по своей практической значимости, изученности и широте применения [3; 5].

### **Цель исследования**

Оценить эффективность влияния ивабрадина, по сравнению с бета-блокатором, на толерантность к физической нагрузке у больных ишемической болезнью сердца.

### **Материалы и методы исследования**

Для проведения исследования было отобрано 64 больных ИБС (стабильной стенокардией I–III функционального класса), возраст пациентов от 45 до 74 лет. Диагноз стенокардии напряжения I–III ФК верифицирован по данным тредмил-теста, согласно рекомендациям Канадской ассоциации кардиологов, клинико-anamnestической характеристике. Обязательным условием включения пациента в исследование было наличие устойчивого синусового ритма и отсутствие значимой регургитации на митральном клапане по

результатам ЭхоКГ. После определения исходных параметров обследованные пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы (32 человека) дополнительно к стандартной терапии (аспирин, статины, иАПФ, нитраты) в течение 12 недель получали бета-адреноблокатор бисопролол в дозе 5-10 мг/сут. Пациенты 2-й группы (32 человека) дополнительно к стандартной терапии в течение 12 недель получали If-ингибитор ивабрадин в дозе 5-7,5 мг 2 раза в сутки.

Нагрузочный ЭКГ-тест проводили на тредмиле Stress-Test ST-2001 (Нидерланды) с использованием модифицированного протокола Брюса (Mod. R. Bruce). При обсуждении показаний и противопоказаний к проведению нагрузочной ЭКГ-пробы руководствовались рекомендациями американской Коллегии кардиологов и американской Ассоциации сердца (ACC/AHA), относящимися к 1 классу.

За 2 дня до проведения тредмил-пробы больным отменяли бета-блокаторы и If-ингибитор, за 6-8 часов отменяли нитраты пролонгированного действия. Исследования выполнялись в утренние часы.

В исследование включали только больных с положительным нагрузочным ЭКГ-тестом на тредмиле:

- больные с типичным приступом стенокардии во время нагрузки;
- больные с появлением горизонтальной или косонисходящей депрессией или элевацией сегмента ST с амплитудой более 1 мм, локализирующей в точке 0,06 мс от конца желудочкового комплекса, регистрировавшейся хотя бы в одном стандартном отведении, в течение или после прекращения нагрузки.

Нагрузочный ЭКГ-тест проводился в момент включения в исследование и после 12 недель лечения.

Показатели толерантности к физической нагрузке при пробе на тредмиле у больных 1-й группы до и после лечения отражены в таблице 1. В 100% случаев тест на тредмиле был положительным, воспроизводимость ишемии миокарда отмечалась во всех наблюдениях.

**Таблица 1**

**Показатели толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочного теста на тредмиле у больных 1-й группы до и после лечения**

Показатель	До лечения	Через 12 недель лечения	Δ%	p
Общая продолжительность нагрузки, сек	374,3±44,3	400,9±40,2	7,1	0,67
Максимально достигнутая нагрузка, ступень	2,6±0,2	3,2±0,2	26,1	0,04
Исходная ЧСС, уд. мин	83,8±2,8	76,3±2,2	-8,9	0,04

Исходное САД, мм рт. ст.	133,2±2,7	126,0±2,4	-5,4	0,04
Исходное ДАД, мм рт. ст.	84,0±1,4	80,7±1,3	-3,9	0,06
Максимально достигнутое САД, мм рт. ст.	160,3±3,9	145,3±2,5	-9,4	0,04
Максимально достигнутое ДАД, мм рт. ст.	92,0±1,8	87,8±1,2	-4,6	0,08
Объем выполненной внешней работы, МЕТ	5,7±0,4	7,1±0,2	24,6	0,002
Степень депрессии ST, мм	1,68±0,1	1,55±0,1	-7,7	0,05
Продолжительность восст. периода, мин	265,5±14,6	225,13±13,3	-15,2	0,01

Терапия, основанная на бисопрололе, сопровождалась повышением объема выполненной нагрузки (на 24,6%,  $p=0,002$ ), укорочением времени восстановления после нагрузки (на 15,2%,  $p=0,01$ ). Общая продолжительность нагрузки несколько удлинялась, поскольку больной выполнял больший объем работы ( $3,2\pm0,2$  ступени против  $2,6\pm0,2$  ступени). При этом отмечена антиангинальная эффективность бисопролола: степень депрессии сегмента ST на ЭКГ снизилась на 7,7% с  $1,68\pm0,07$  мм до  $1,55\pm0,06$  мм ( $p=0,05$ ).

Показатели толерантности к физической нагрузке при пробе на тредмиле у больных 2-й группы до и после лечения отражены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Показатели толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочного теста на тредмиле у больных 2-й группы до и после лечения**

Показатель	До лечения	Через 12 недель лечения	Δ%	p
Общая продолжительность нагрузки, сек	399,4±37,8	505,1±42,0	26,5	0,02
Максимально достигнутая нагрузка, ступень	2,2±0,2	3,5±0,2	59,4	0,01
Исходная ЧСС, уд. мин	88,6±2,0	70,2±1,8	-20,8	0,002
Исходное САД, мм рт. ст.	137,3±2,7	128,0±2,3	-6,8	0,01
Исходное ДАД, мм рт. ст.	86,3±1,9	80,3±1,6	-7,0	0,02
Максимально достигнутое САД, мм рт. ст.	160,7±2,8	147,8±1,9	-8,0	0,00001
Максимально достигнутое ДАД, мм рт. ст.	96,2±2,1	90,3±0,9	-6,2	0,01
Объем выполненной внешней работы, МЕТ	5,5±0,3	7,8±0,4	41,8	0,008
Степень депрессии ST, мм	1,7±0,1	1,4±0,1	-15,4	0,04
Продолжительность восст. периода, мин	325,5±34,5	206,4±13,3	-36,6	0,03

Исходно ишемические эпизоды смещения сегмента ST от изолинии при нагрузке были выявлены у всех больных. До лечения у больных 2-й группы толерантность к физической нагрузке была снижена, о чем свидетельствовали низкие значения максимально достигнутой степени нагрузки, объема выполненной внешней работы, значительная продолжительность восстановительного периода, выраженный прирост САД и ДАД при нагрузке.

После лечения у больных 2-й группы наблюдались благоприятные изменения толерантности к физической нагрузке: повышение объема выполненной нагрузки происходило на 41,8% ( $p=0,008$ ), максимально достигнутая степень нагрузки возрастала с  $2,2\pm 0,2$  до  $3,5\pm 0,2$  на 59,4% ( $p=0,01$ ). Общая продолжительность нагрузки удлинялась на 26,5% ( $p=0,02$ ) за счет увеличения объема выполненной работы, а продолжительность восстановительного периода укорачивалась на 36,6% ( $p=0,03$ ). Антиангинальная эффективность ивабрадина была высокой: степень депрессии сегмента ST на ЭКГ снизилась ( $p=0,04$ ) с исходного уровня  $1,7\pm 0,08$  до  $1,4\pm 0,09$  мм.

Таким образом, терапия ивабрадином у больных ИБС сопровождалась как высокой антиангинальной эффективностью, так и повышением толерантности к физической нагрузке. Показатели толерантности к физической нагрузке у больных двух групп отражены в таблице 3. После лечения у пациентов как под влиянием бисопролола, так и ивабрадина достоверно повышались амплитудные характеристики выполнения нагрузки на тредмиле (максимально достигнутая нагрузка и объем выполненной работы), укорачивалась продолжительность восстановительного периода, у пациентов второй группы достоверно повышалась общая продолжительность нагрузки (рис. 1).

**Таблица 3**

**Динамика показателей толерантности к физической нагрузке у больных 1-й и 2-й групп**

Показатель	Группа больных	Период наблюдения		p
		Исходно	12-я неделя	
Общая продолжительность нагрузки, сек	1-я (n=32)	374,3±44,3	400,9±40,2	0,67
	2-я (n=32)	399,4±37,8	505,1±42,0	0,02
Максимально достигнутая нагрузка, степень	1-я (n=32)	2,6±0,2	3,2±0,2	0,04
	2-я (n=32)	2,2±0,2	3,5±0,2	0,01
Объем выполненной внешней работы, MET	1-я (n=32)	5,7±0,4	7,1±0,2	0,002
	2-я (n=32)	5,5±0,3	7,8±0,4	0,008
Продолжительность восст. периода, мин	1-я (n=32)	265,5±14,6	225,13±13,3	0,01
	2-я (n=32)	325,5±34,5	206,4±13,3	0,03

Однако, во 2-й группе прирост толерантности к нагрузке после лечения был выше. У пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой прирост максимально достигнутой нагрузки (59,4% против 26,1%), объема выполненной внешней работы (41,8% против 24,6%) был выше, что привело к более выраженному удлинению общей продолжительности нагрузки (26,5% против 7,1%) (рис. 1). Кроме того, у больных 2-й группы укорочение продолжительности восстановительного периода превышало соответствующее изменение показателя в 1-й группе (36,6% против 15,2%) (рис. 1).

**Рисунок 1**

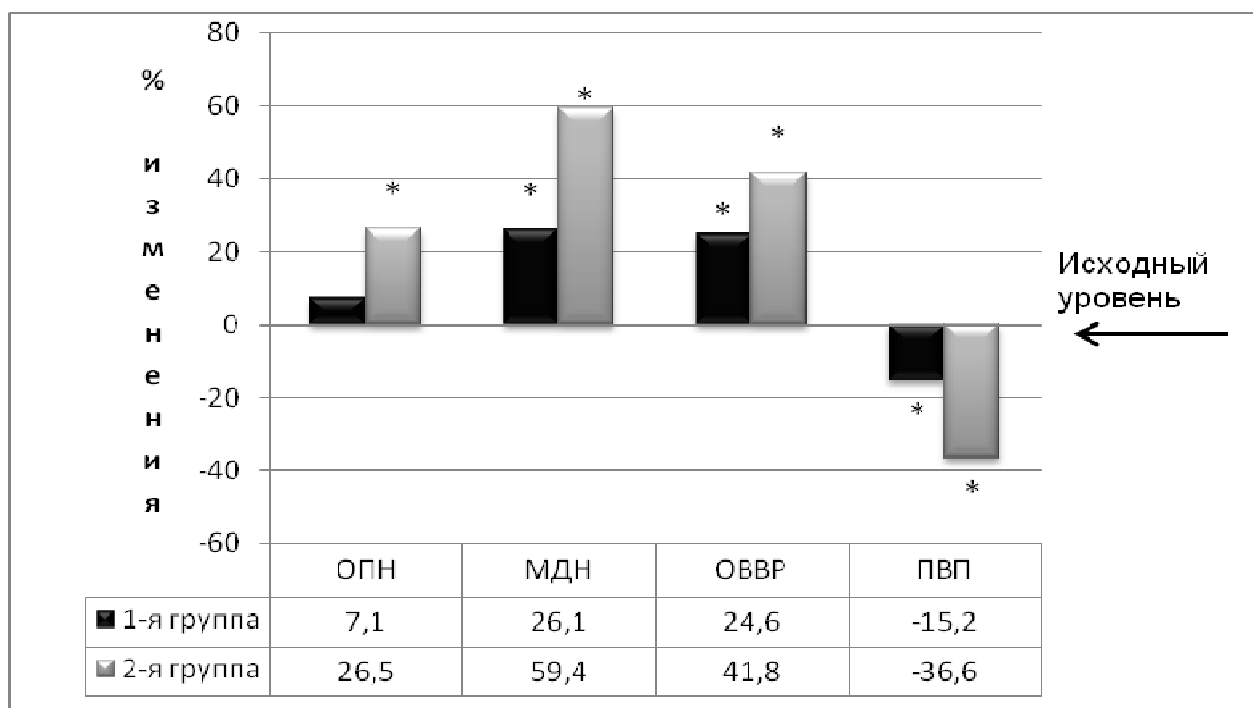


Рисунок 1. Изменение общей продолжительности нагрузки (ОПН), максимально достигнутой нагрузки (МДН), объема выполненной внешней работы (ОВВР), продолжительности восстановительного периода (ПВП) у больных 1-й и 2-й групп после лечения. \* - достоверные отличия по сравнению с исходными величинами при  $p < 0,05$

### **Выводы**

Установленная динамика показателей характеризовала повышение адаптации пациентов к физической нагрузке одновременно в двух группах.

### **Список литературы**

1. Чазов Е.И. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Е.И. Чазов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов. - М. : Media Medica, 2007. - 298 с.

2. Ерофеева С.Б. Место ивабрадина – первого If-ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / С.Б. Ерофеева, О.А. Манешина // Качественная клиническая практика. - 2006. - № 1. - С. 10-22.
3. Оганов Р.Г. Новый способ оценки сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина и др. // Кардиология. - 2008. - № 5. - С. 87-91.
4. Лупанов В.П. Прогностические индексы и предикторы электрической нестабильности миокарда при пробе с физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваск. тер. и проф. - 2006. - № 5 (5). - С. 101-113.
5. Lauer M.S. The exercise treadmill test. Estimating cardiovascular prognosis / M.S. Lauer, T.D. Miller // Clevel. Clin. J. Med. - 2008. - Vol. 75, N 6. - P. 424-430.
6. Kawasaki T. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease / T. Kawasaki, S. Kaimoto, T. Sakatani et al. // Europace. - 2010. - Vol. 12(4). - P. 561-566.

**Рецензенты:**

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.