

## СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИВАБРАДИНА И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, 450000, email: rectorat@bashgmu.ru

Вариабельность ритма сердца (ВРС) является доступным и эффективным средством оценки регуляции баланса симпатической и парасимпатической систем и повышение симпатической составляющей является неблагоприятным фактором риска. Бета-блокаторы обладают положительным действием на вегетативный статус. Существуют единичные данные о влиянии на данный параметр f-ингибитора ивабрадина, и прямого сравнения по влиянию на ВРС этих основных ритмурежающих классов препаратов не проводилось. Целью исследования было сравнить влияние f-ингибитора ивабрадина и ББ метопролола тартрата на вегетативный статус у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Материалы и методы. 33 пациент со стабильной стенокардией напряжения в слепом рандомизированном контролируемом открытом исследовании с перекрёстным дизайном с острой фармакологической пробой были обследованы по влиянию на ВРС ивабрадина 7,5 мг и метопролола тартрата 50 мг. Вариабельность ритма сердца определялась в течение 10 минут в лежачем положении. Результаты. В результате было показано кардиопротективное влияние метопролола и ивабрадина на вегетативный баланс. При этом метопролол показал кардиопротективный эффект на ритм сердца, достоверно сдвигая вегетативный баланс в сторону парасимпатической нервной системы, а ивабрадин - снижал тонус симпатической. Выводы. Таким образом, было показано снижение тонуса симпатической нервной системы f-ингибитором ивабрадином.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, ивабрадин, метопролола тартрат, ишемическая болезнь сердца.

## COMPARISON OF IVABRADINE AND METOPROLOL TARTRATE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

Travnikova E.O., Zagidullin N.S.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, 450000, email: rectorat@bashgmu.ru

Heart rate variability (HRV) is an effective way of sympathetic and parasympathetic systems balance of heart rate investigation and the increased sympathetic component was shown to be an unfavorable risk factor which could be downregulated by beta-blockers. There is only few data on effects of f-inhibitor ivabradine on HRV parameter and a direct comparison between beta-blockers and ivabradine on HRV has not been conducted. The aim of the study was to compare the effect of f-inhibitor ivabradine and metoprolol tartrate on vegetative status in patients with stable angina pectoris. Materials and Methods. Effects of ivabradine 7.5 mg and 50 mg metoprolol tartrate HRV were estimated in 33 patients with stable angina pectoris in the blind randomized controlled open-label, crossover design and acute pharmacological test study. HRV was determined for 10 minutes in the supine position before and after the drugs once. Results. Equal negative chronotropic and cardioprotective effects of metoprolol and ivabradine on heart rate variability and autonomic balance was shown. While metoprolol showed cardioprotective effect on heart rhythm, significantly shifting the autonomic balance toward to the parasympathetic nervous system and ivabradine decreased sympathetic tone. Conclusions. Thus, f-inhibitor ivabradine downregulation of sympathetic tone was shown.

Keywords: Heart rate variability, ivabradine, metoprolol tartrate, coronary heart disease.

Вариабельность сердечного ритма (ВРС) представляет доступный, информативный и эффективный метод, позволяющий оценить регуляцию симпатической и парасимпатической нервной системами сердечно-сосудистой системы [4]. Показатели ВРС коррелируют с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7], и метод используется как для оценки текущего состояния организма, для прогнозирования исходов, так и для подбора

оптимальных терапии с учетом вегетативного тонуса организма и контроля проводимой терапии.

При ИБС происходят дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной систем, что выражается в нарушении ВРС, а именно увеличивается низкочастотный компонент (low frequency, LF) и снижается высокочастотный (high frequency, HF). Поэтому при ИБС, особенно после инфаркта миокарда, оправдано применение препаратов, позитивно влияющих на ВРС [9]. Известно несколько классов сердечно-сосудистых лекарственных препаратов, модулирующих ВРС: бета-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину. Классическими из них являются ББ, которые не только снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС), но и нормализуют баланс симпатическая/парасимпатическая система по влиянию на ритм сердца в сторону увеличения его высокочастотной составляющей; вклад низкочастотной и очень низкочастотной составляющих, напротив, снижается [4].

Ивабрадин (Ива) является уникальным препаратом, изолированно влияющим на ритм сердца [1]. Он может быть назначен при стабильной стенокардии напряжения (СН), например, при противопоказании к ББ. За последние 10 лет стали появляться данные и о влиянии Ива на ВРС. В исследовании Belal et al. (2013) [3] в небольшом исследовании на 15 добровольцах было показано, что Ива способствует более раннему наступлению и более существенной по степени оптимизации регуляторных систем в систематических сеансах биологической обратной связи. Однако до сих пор практически не было прямых сравнений эффектов ББ и f-ингибиторов. В единственном доступном исследовании Joanides et al. (2006) [8] на 10 здоровых добровольцах сравнивали оценивали эффекты Ива и неселективного ББ пропранолола на различные гемодинамические показатели, в т.ч. на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. При этом было показано, что как Ива, так и пропранолол, повышали высокочастотную составляющую ВРС и увеличивали соотношение HF/LF. Однако небольшое количество пациентов и использование добровольцев в качестве объектов исследования снижают ценность исследования и ограничивают использование результатов у больных с ИБС. До настоящего времени прямого сравнения ББ и f-ингибиторов у больных с ИБС сердца на вегетативный статус проведено не было.

Цель. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрёстным дизайном с острой фармакологической пробой сравнить влияние на вариабельность ритма сердцах у больных со стабильной стенокардией напряжения f-ингибитора ивабрадина с бета-блокатором метопролола тартратом.

#### **Материалы и методы**

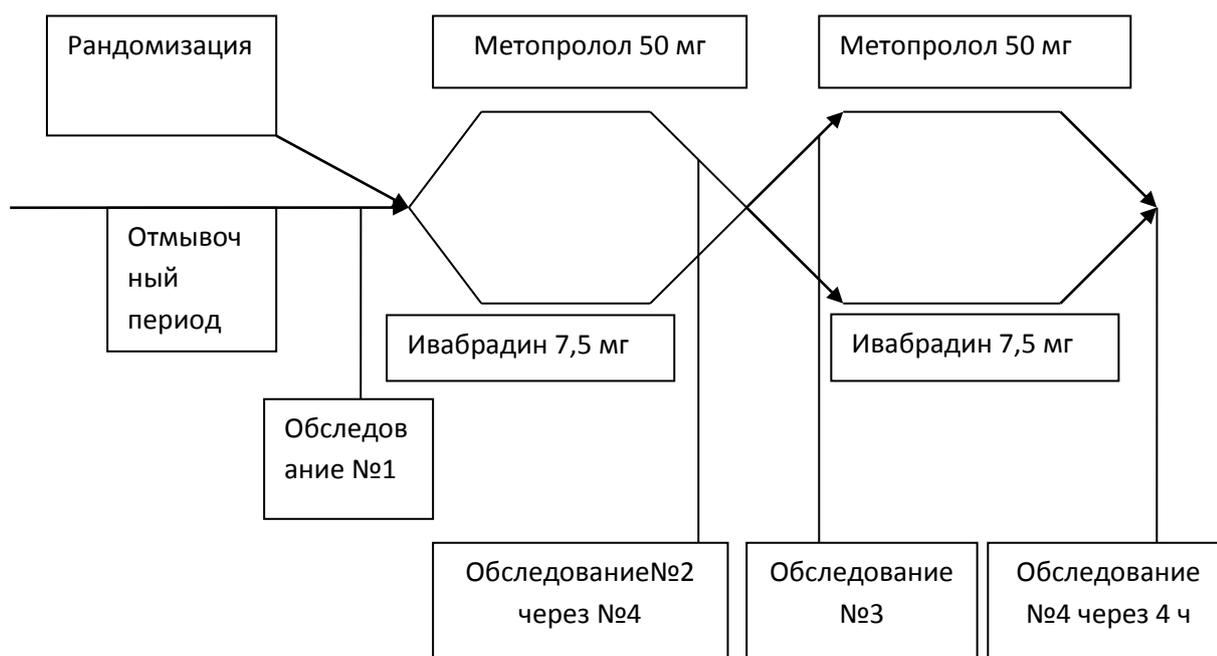
Исследование было проведено у 33 больных со СН.

*Критерии включения:* информированное согласие, диагноз «Стабильная стенокардия напряжения», стабильный приём ББ до исследования. *Критерии исключения:* артериальная гипотензия, прогрессирующая стенокардия, ЧСС менее 60 уд/мин и более 90 уд/мин на момент согласия исследования, хроническая сердечная недостаточность IIА стадии и выше, сахарный диабет, мерцательная аритмия, трепетание предсердий, АВ-блокада II-III степени, декомпенсация сопутствующих заболеваний, повышение температуры, сепсис, миокардит.

*Препараты исследования.* Для сравнения были выбраны препараты единственный существующий на рынке  $\beta$ -ингибитор Ива 7,5 мг (Кораксан, Сервье, Франция) и один из самых распространенных ББ метопролола тартрат (Мет) 50 мг (Эгилок, «Гедеон Рихтер», Венгрия). Выбор препаратов обусловлен широким распространением обоих препаратов, сравнимой периодом полураспада (12 ч) и пиком концентрации в сыворотке крови (3-4 ч).

*Дизайн исследования.* У всех больных подписывалось информированное согласие. После подписания проводилась физикальное обследование, которое включало в себя измерение роста и веса, аускультацию сердца, подсчет ЧСС, измерение артериального давления (АД). После подписания информированного согласия и включения в исследование больные на период 2-х дней прекращали приём ББ. Приём всех остальных препаратов не прекращался. Затем пациентам проводилось исследование вариабельности ЧСС и дыхания с помощью аппарата «Респикард», после чего у них проводилась рандомизация с помощью генератора случайных ответов. В соответствии с выбором они получали *per os* либо Ива 7,5 мг (группа 1), либо Мет 50 мг (группа 2). Через 3,5-4 часа, на пике действия препарата, пациентам было повторно проведено обследование (обследование №2) ВРС. Минимум через 2 дня у пациентов проводили «перекрестный» тест, в котором те пациенты, которые получали до этого Мет 50 мг (группа №2), принимали Ива 7,5 мг и, соответственно, наоборот, - получавшие Ива 7,5 мг (группа №1) – Мет 50 мг. Обследование №3 и №4 проводилось аналогично обследованиям №1 и №2 (рисунок).

Для анализа вегетативного баланса высчитывались следующие показатели: средняя продолжительность интервала RR (NN<sub>ср</sub>); стандартное отклонение интервалов NN – SDNN; квадратный корень среднего значения квадратов разницы продолжительности последовательных интервалов NN – RMSSD; отношение количества интервалов NN, которые отличаются от соседних более чем на 50 мс, к общему числу интервалов NN – pNN50; мощность VLF (очень низкая частота); LF (низкая частота); HF (высокая частота) спектров и соотношение волн низкой и высокой частоты – LF/HF. Статистический анализ был проведён с использованием критерия Стьюдента для парных переменных. Исследование было одобрено Комиссией по биомедицинским исследованиям по клиническим дисциплинам ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.



Дизайн исследования

### Результаты обследования

Группой 1 названа группа пациентов, рандомизированная для приёма Ива (16 пациентов) и группой 2 (17 пациентов) – для Мет (табл. 1). В таблице 2 представлены витальные параметры пациентов (ЧСС, САД, ДАД) и параметры ВРС при обследовании №1 (до приёма препаратов).

Таблица 1

Базовые витальные параметры и параметры ВРС в группах при обследовании в группе 1 и группе 2

Параметры	Все	Группы	
	n=33	Ива (группа 1), n=16	Мет (группа 2), n=17
ЧСС, уд/мин	73,4±1,2	74,9±2	72,4±1,2
САД, мм рт. ст.	132,9±1,9	133±3,4	131,3±2,5
ДАД, мм рт. ст.	84,8±1,3	84,6±2,4	84±1,6
RR, мсек	828,7±95,7	848,3±32,8	809,2±85,4
SDNN, мсек	54,3±11,8	32,9±4,4	63,1±20
RMSSD, мсек	33,0±6,9	20,9±4,1	35,1±10,9
NN50	47,9±7,3	32,6±14,3	63,3±29,3
VLF, мсек <sup>2</sup>	668±232,5	637±225	700±240
LF, мсек <sup>2</sup>	293,4±83,6	276,7±85	310,2±82,3
HF, мсек <sup>2</sup>	274,1±100,4	252,7±98	295,5±125,4
Total, мсек <sup>2</sup>	1189,9±324,9	1166,5±324,6	1213,4±325,3
LF/HF	3,21±0,9	2,5±0,5	3,92±1,4

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, VLF – очень низкочастотная составляющая, LF – низкочастотная составляющая, HF – высокочастотная составляющая, SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов. RMSSD – данные оценки сравнения NN-интервалов, NN50 – отношение NN-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, с общим числом NN-интервалов

После обследования №4 был произведён окончательный подсчёт результатов (табл. 2). При этом в группе «Ива» учитывались сумма изменений витальных параметров и параметров ВРС в группе 1 между обследованиями №1 и №2 и №3 и №4 в группе 2. Соответственно в группе «Мет» отражена сумма изменений параметров в группе 2 между обследованиями №3 и №4 и между обследований №1 и №2 в группе 1.

В результате ЧСС достоверно снизилась с Ива на  $5,2 \pm 0,9$  уд/мин ( $p < 0,05$ ), а с Мет – на  $5,8 \pm 1,2$  уд/мин ( $p < 0,05$ ). Таким образом, препараты показали свой отрицательный хронотропный эффект, который был сравним между собой. Ива, также как и Мет, недостоверно снизили САД (на  $2,58 \pm 0,9$  и  $4,84 \pm 1,1$  мм рт. ст. соответственно,  $p > 0,05$ ) и ДАД (на  $1,9 \pm 0,38$  и  $2,26 \pm 0,62$  мм рт. ст.). Одинаковое снижение ЧСС в обеих группах при отсутствии достоверного изменения АД позволило сравнить оба препарата между собой по влиянию на баланс вегетативной нервной системы, определённый посредством исследования variability ритма сердца.

**Таблица 2**

Изменения витальных параметров и параметров variability ритма сердца до и после приёма ивабрадина/метопролола

	С Ива (разница)	С Мет (разница)	Сравнение разницы между препаратами
n	33		
ЧСС, уд/мин	$5,2 \pm 0,9$	$5,8 \pm 1,2$	$p > 0,05$
САД, мм рт. ст.	$2,58 \pm 0,9$	$4,84 \pm 1,1$	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$1,9 \pm 0,38$	$2,26 \pm 0,62$	$p > 0,05$
RR, мсек	$135,35 \pm 21,2$	$-30,89 \pm 6,7$	$p < 0,05$
SDNN, мсек	$17,82 \pm 3,1$	$12,43 \pm 2,6$	$p > 0,05$
RMSSD, мсек	$9,68 \pm 1,9$	$3,98 \pm 0,8$	$p > 0,05$
NN50	$-19,64 \pm 3,4$	$8,347 \pm 3,1$	$p > 0,05$
VLF, мсек <sup>2</sup>	$1625,74 \pm 191,2^*$	$889,72 \pm 84,3$	$p < 0,05$
LF, мсек <sup>2</sup>	$384,67 \pm 48,8^{**}$	$301,33 \pm 47,6^{**}$	$p > 0,05$
HF, мсек <sup>2</sup>	$35,73 \pm 6,9$	$31,36 \pm 6,7$	$p > 0,05$
Total, мсек <sup>2</sup>	$2044,59 \pm 271,2^{**}$	$1244,6 \pm 110,3$	$p < 0,05$
LF/HF	$0,99 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,6^{**}$	$p < 0,05$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  для каждого из препаратов до и после приёма.

Ива достоверно уменьшил низкочастотную и очень низкочастотную составляющую ВРС (соответственно на  $1625,74$  мсек<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; на  $889,72$  мсек<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), однако высокочастотная, отражающую тонус парасимпатической системы, достоверно не изменилась (на  $35,73$  мсек<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). Общая мощность снизилась ( $2044,59$  мсек<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), но изменения соотношения LF/HF показало только тенденцию к снижению ( $0,99$  мсек<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). Мет, в отличие от Ива, не повлиял на очень низкочастотную составляющую (уменьшение на  $889,72$  мсек<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ), снизил низкочастотную (на  $301,3$  мсек<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) и достоверно не повлиял на

мощность ( $1244,5 \text{ мсек}^2$ ,  $p > 0,05$ ). Весьма важным выводом представляется достоверное снижение почти в 2 раза соотношения LF/HF, которое отображает баланс симпатической/парасимпатической систем ( $3,34 \pm 0,54$  до  $1,84 \pm 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Остальные параметры, (RR, SDNN, RMSSD, NN50) применяются при более длительном анализе ЭКГ (например, 24-часовой записи) и для Мет и Ива ожидаемо достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ), демонстрируя, тенденцию к снижению.

Сравнение витальных параметров и изменений ВРС для Мет и Ива подтвердило вышеуказанные изменения: достоверно между препаратами различались параметры VLF и Total (большее снижение для Ива) и LF/HF (большее снижение для Мет).

Побочных эффектов (выраженная брадикардия, синусовая тахикардия, нарушения ритма, коллапсы и т.п.) в результате обследования не отмечено.

### **Обсуждение**

Коррекция (снижение) ритма сердца и применение ББ являются краеугольным камнем лечения ИБС. ББ, особенно высокоселективные, в настоящее время признаны «золотым стандартом» ритмурежающей терапии [5]. В тоже время, существует ряд противопоказаний для приёма ББ, таких как АВ-блокада, бронхиальная астма, поражение периферических артерий и т.п. Кроме того, в некоторых случаях, например, в связи с развитием гипотензии с ББ, приходится использовать 2 и более пульсурежающих препаратов. В связи с внедрением в клиническую практику f-ингибитора ивабрадина, обладающим значительным антиангинальным эффектом и характеризующимся минимальным количеством побочных действий [7], при ССН возникает вопрос выбора препарата. Для дальнейшего сравнения данных классов следует учитывать не только пульсурежающий и антиангинальный эффекты, но и, например, влияние на вариабельность ритма сердца.

Вариабельность ритма сердца является общепризнанным показателем баланса симпатической/парасимпатической систем и предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и других событий [4]. Показано, что ББ позитивно влияют на ВРС, снижая тонус симпатической и, соответственно, повышая парасимпатической нервной системы. В частности, В. Wennerblom et al. (1998) [10] показали, что метопролол в дозе 100 мг в сутки, уменьшая тонус симпатической нервной системы, улучшал прогноз течения заболевания у больных со стенокардией напряжения с II-III функциональным классом по NYHA.

В то же время, существуют единичные исследования по влиянию f-ингибитора ивабрадина на ВРС в сравнении с ББ. Нами было проведено слепое рандомизированное контролируемое исследование с перекрёстным дизайном и острой фармакологической пробой по оценке влияния f-ингибитора Ива и ББ Мет по влиянию на ВРС у 33 больных со ССН. В

результате в группе с ивабрадином ЧСС достоверно снизилась на  $5,21 \pm 0,9$  уд/мин ( $p < 0,01$ ), а с Мет – на  $5,8 \pm 1,2$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), т.е. отрицательный хронотропный эффект был сравним. Ива, также как и Мет, недостоверно снижал САД (на  $-2,14 \pm 0,9$  и  $-4,29 \pm 1,1$  мм рт. ст. соответственно,  $p > 0,05$ ) и ДАД ( $-1,43 \pm 0,2$  и  $-1,79 \pm 0,6$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ ). Сравнение витальных параметров и изменений ВРС для Мет и Ива подтвердило вышеуказанные изменения: достоверно между препаратами различались VLF и общая мощность (большее снижение для Ива) и LF/HF (большее снижение для Мет).

Таким образом, Ива и Мет снижали симпатические влияния на сердце - ивабрадин за счёт компонентов VLF и LF, а Мет – LF. В то же время, баланс вегетативной системы достоверно сдвигался в сторону парасимпатической нервной системы только с Мет. Если для Мет такие выводы были ожидаемыми, так как широко известно влияние ББ на симпатическую активность, то для Ива действие на симпатическую систему было показано впервые. С другой стороны, не найдено данных о прямом эффекте Ива на симпатическую активность. По нашему мнению, снижение симпатических влияний на вегетативную регуляцию сердца может быть связан со снижением ишемии миокарда по механизму обратной связи.

Последние рандомизированные клинические исследования свидетельствуют, что антиангинальное действие Ива сравнимо с эффектами ББ и антагонистов кальция недигидроперидинового ряда [6]. Учитывая наличие определённых противопоказаний к ББ (АВ-блокада, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких), то дополнительный эффект в виде влияния на вегетативный статус может добавить показаний для использования Ива при стабильной стенокардии напряжения.

Таким образом, у больных со стабильной стенокардией напряжения Метопролол 50 мг обладает кардиопротективным эффектом на вариабельность ритма сердца (повышение высокочастотной HF составляющей, снижение низкочастотной LF и соотношения LF/HF). Ивабрадин 7,5 мг показал кардиопротективный эффект на вариабельность ритма сердца за счёт снижения симпатической активности. Данный факт может быть объяснен механизмом обратной связи за счёт антиангинального эффекта. Сравнение двух препаратов показывает преобладание эффекта метопролола над ивабрадином в отношении вегетативного баланса в сторону парасимпатической нервной системы при сходном отрицательном дромotropном эффекте по ЧСС.

### Список литературы

1. Загидуллин Н.Ш., Михельс Г., Хоппе УК. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения:  $\beta$ -блокаторы и If-ингибиторы // Клиническая

фармакология и терапия. 2008. Т.3. №17. С.1-6.

2. Зуйков Ю.А. Нестабильная стенокардия: влияние бета-блокаторов атенолола и метопролола на вариабельность ритма сердца // Кардиология. 1998. №2. С.9-15.
3. Belal SAS, Nazarenko EO, Radchenko AO, et al. Ivabradine and quality of biofeedback in the loop of paced breathing under the control of heart rate variability parameters in healthy volunteers // Journal of V. N. Karazin` KhNU. 2013. 1044. P.13-16.
4. Camm AJ. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Eur Heart J. 1996. №17. 354e81.
5. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary: The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2006. №27. P.1341–1381.
6. Fox K. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure // Am Heart J. 2013. №166(4). P. 654-661:e6.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Guidelines // European Heart Journal. 1996. №17. P.354–381.
8. Joannides R, Moore N, Iacob M. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise // Br J Clin Pharmacol. 2006. Vol. 61. №2. P.127-37.
9. Malik M., Camm AJ. Heart rate variability: from facts to fancies // Am Coll Cardiol 1993. № 22. – P.566-568.
10. Wennerblom B, Lurje L, Westberg S. Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris // Cardiology. 1998. Vol. 89. №2. P.87-93.

**Рецензенты:**

Власова Н.А., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Уфа;

Зулкарнеев Р.Х., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Уфа.