

ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ИВАБРАДИНА И НЕБИВОЛОЛА В КОНТРОЛЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, УЛУЧШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Анатова А.А.¹, Абдуллаев А.А.¹, Исламова У.А.¹, Абдуллаева А.А.¹, Арапханова Т.Б.¹

¹*Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, e-mail: anatovaamina@mail.ru*

Цель исследования. Выявить эквивалентность замены небивола ивабрадином в комплексном лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС), улучшении толерантности к физической нагрузке и качества жизни (КЖ). Материал и методы исследования. 121 пациент с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ ЛЖ) в постинфарктном периоде был распределен в 2 группы: 62 пациента 1-й группы получали клопидогрел 75 мг/сут., ацетилсалициловую кислоту 0,1 г/сут., небивола 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут. и розувастатин 20 мг/сут. 59 пациентов 2-й группы получали вместо небивола ивабрадин 10 мг/сут. в сочетании с тем же лечением. Исходно и через 6 месяцев им определяли КЖ с применением Миннесотского опросника для больных с ХСН и с помощью теста 6-минутной ходьбы выявляли толерантность к физической нагрузке. Результаты исследования. В обеих группах через 6 месяцев отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке ($p = 0,001$) без существенных межгрупповых различий ($p > 0,05$) и уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) со статистически значимыми межгрупповыми различиями ($p < 0,05$). Средние значения КЖ в баллах уменьшились в обеих группах. Заключение. Использование ивабрадина в сочетании со стандартным лечением у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с ХСН II-III функциональных классов (ФК) уменьшает ЧСС, улучшает толерантность к физической нагрузке и КЖ эквивалентно небивола. При непереносимости или невозможности достижения целевой дозы бета-адреноблокаторов в реальной клинической практике у пациентов с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС более 70/мин. возможна замена небивола ивабрадином.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный период, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, ивабрадин, небивола.

EQUIVALENCE OF IVABRADINE AND NEBIVOLOL IN CONTROLLING HEART RATE, IMPROVING EXERCISE TOLERANCE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN AFTER MYOCARDIAL INFARCTION PERIOD

Anatova A.A.¹, Abdullaev A.A.¹, Islamova U.A.¹, Abdullaeva A.A.¹, Arapkhanova T.B.¹

¹*Dagestan State Medical University, Mahachkala, e-mail: anatovaamina@mail.ru*

Aim. To identify the equivalence of replacement ivabradine nebivolol in complex treatment of patients after myocardial infarction in control of heart rate, improving exercise tolerance and quality of life. Material and methods. 121 patients with chronic heart failure with low ejection fraction of the left ventricle in after myocardial infarction period was distributed in 2 groups: 62 patients of the 1st group received clopidogrel 75 mg/day, acetylsalicylic acid 0.1 g/day, nebivolol 5 mg/day, perindopril 5 mg day, spironolactone 50 mg/day and rosuvastatin 20 mg/day. 59 patients of the 2nd group received ivabradine 10 mg/day instead of nebivolol in combination with the same treatment. At the beginning and after 6 months they determined the quality of life using the Minnesota questionnaire for patients with chronic heart failure and using the 6-minute walk test revealed exercise tolerance. The results of the study. In both groups after 6 months there was an increase in exercise tolerance ($p = 0.001$) without significant intergroup differences ($p > 0.05$) and a decrease in heart rate with statistically significant intergroup differences ($p < 0.05$). Mean quality of life score decreased in both groups. Conclusion. Use ivabradine in combination with standard treatment in patients after myocardial infarction, heart failure II-III functional class reduces heart rate, increases tolerance to physical activity and ivabradine is equivalent to nebivolol. In rejecting or inability to achieve target doses of beta-adrenoblock drugs in real clinical practice in patients with chronic heart failure and sinus rhythm with a heart rate of more than 70/min is possible replacement of nebivolol ivabradine.

Keywords: chronic heart failure, after myocardial infarction, exercise tolerance, quality of life, ivabradine, nebivolol.

Постинфарктный кардиосклероз с дезадаптивным ремоделированием сердца, эндотелиальной дисфункцией сосудов и метаболическими нарушениями (дислипидемия, инсулинорезистентность и гипергликемия) в результате гиперактивности симпатoadrenalовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и минералокортикоидной систем организма, дисфункцией клапанов сердца способствует развитию ХСН. Такое множество факторов у коморбидных пациентов требует использования комбинированной терапии. Практический врач нуждается в умелом выборе компонентов комбинаций с одновременным соблюдением основных принципов лечения – эффективности и безопасности, опираясь на сведения из доказательной и ценностной медицины [1].

ЧСС является одним из ориентиров в определении тактики лечения, так же как и ФВ ЛЖ. Оптимальной ЧСС считается в пределах 50-70 в 1 мин. при синусовом ритме (с учетом самочувствия пациента) и 80-100 – при фибрилляции предсердий. Препаратами выбора для лечения этих пациентов являются бета-адреноблокаторы (БАБ), которые улучшают прогноз и КЖ у перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ). Одним из механизмов их действия является уменьшение ЧСС и систолического напряжения миокарда, что снижает потребность миокарда в кислороде и предупреждает развитие и прогрессирование ХСН. Однако не всегда они могут быть использованы или применены в необходимых дозах для лечения коморбидных пациентов при учете их относительных противопоказаний [2]. В такой ситуации может быть использован ивабрадин – селективный блокатор if-каналов синусового узла, который без влияния на сократительную способность миокарда уменьшает ЧСС. Он может быть назначен как взамен БАБ, так и в сочетании с ними [3; 4].

Для определения функционального состояния пациентов с ХСН в постинфарктном периоде большое значение имеет определение толерантности к физической нагрузке и КЖ этих пациентов [5-7].

Цель исследования – выявить эквивалентность замены небиволола ивабрадином в комплексном лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС), улучшении толерантности к физической нагрузке и качества жизни (КЖ).

Материал и методы исследования

При выполнении исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации и стандарты надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Этический комитет Дагестанского государственного медицинского университета одобрил Протокол исследования. Все участники исследования подписали письменное информированное согласие. В данном исследовании представлены результаты полугодового наблюдения 114 пациентов обоего пола на базе муниципальной поликлиники № 4 и кардиологического

отделения Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи (г. Махачкала).

Критерии включения в исследование: пациенты с синусовым ритмом, перенесшие Q-ИМ, в возрасте 40-70 лет с ХСНнФВ ЛЖ по Sympton II-III ФК и с ЧСС в покое более 70 и менее 120 в 1 мин.; согласие пациентов соблюдать диагностические и лечебные предписания врача.

Критерии невключения в исследование: ЧСС менее 70 и более 120 уд./мин. в покое; участие больных в другом исследовании; наличие клапанных пороков сердца и других форм ИБС (перенесённый повторный и не-Q-ИМ, стенокардия, блокады ножек пучка Гиса и фибрилляция предсердий); пациенты с другими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования: развитие болезней, ухудшающих прогноз жизни; решение пациента прекратить своё участие в исследовании; появление в течение периода исследования критериев невключения и нежелательных явлений медикаментозной терапии; несоблюдение диагностических и лечебных предписаний врача.

Методом случайных чисел пациенты распределены (таблица 1) в две группы, адекватные для сравнения по возрастно-половым признакам, уровню артериального давления (АД), курению и другим параметрам ($p > 0,05$).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

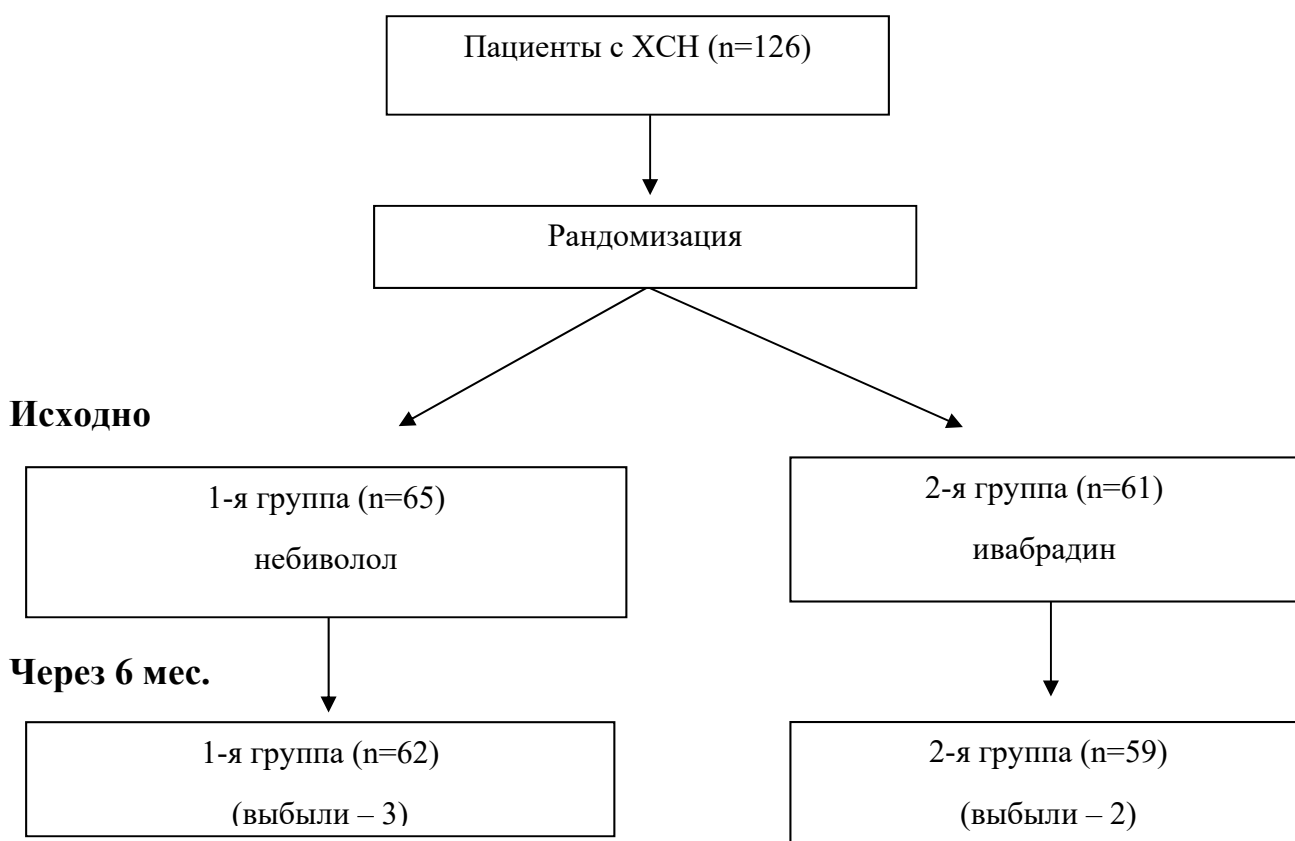
Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)	2-я группа (ивабрадин, n=59)	p
Мужчины, n (%)	53 (85)	45 (76)	0,079
Средний возраст, лет	64,3±8,1	65,9±7,7	0,06
Средний индекс массы тела, кг/м ²	24,8±4,1	25,2±6,1	0,000
Курильщики, n (%)	9 (16)	11 (19)	0,801
ХСНнФВ ЛЖ: II ФК, n (%)	37 (60)	40 (68)	
III ФК, n (%)	25 (40)	19 (32)	
Лечение до исследования, n (%)	27 (44)	22 (37)	
Офисное САД, мм рт. ст.	130,6±7,9	134,8±5,1	0,000
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,7±4,8	87,1±5,3	0,000
ЧСС, уд./мин.	85,2±5,8	83,1±5,5	0,597
Длительность ИБС, лет	8,1±4,6	7,8±5,9	
АГ: 1 ст., n (%)	22 (35)	20 (34)	

2 ст., n (%)	24 (39)	25 (42)	
Сахарный диабет, 2 тип, n (%)	13 (21)	11 (19)	
Креатинин, мкмоль/л	95,7±9,9	92,6±9,3	0,192
Глюкоза, ммоль/л	5,3±2,0	5,5±2,1	0,000
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±2,2	5,1±1,8	0,361

Количественные результаты представлены в виде M±SD

ФК – функциональный класс, ХСНнФВ ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

В 1-ю группу вошли пациенты с числами от 1 до 60, во 2-ю - от 61 до 120. Исходно в исследование (рисунок) были включены 126 больных. В течение 6 мес. наблюдения в связи с прекращением лечения или отказом от дальнейшего участия в исследовании выбыли 5 пациентов (3,9%). В повторном обследовании через полгода приняли участие 62 пациента 1-й и 59 – 2-й групп наблюдения.



Блок-схема исследования

В течение двух недель до начала исследования пациентам отменяли препараты, уменьшающие ЧСС: (верапамил, дигоксин, БАБ). Пациенты 1-й (контрольной) группы

(рисунок) получали небиволол (Небилет, Berlin-Chemie Menarini, Германия) в дозе 5 мг/сут., а пациенты 2-й (испытуемой) группы – ивабрадин (Раеном, Gedeon Richter, Венгрия) в дозе 10 мг/сут. в сочетании со стандартным лечением: ацетилсалициловая кислота (Аспирин-кардио, Bayer, Германия) 0,1 г/сут., периндоприл (Престариум А, Servier, Франция) в дозе 5 мг/сут., клопидогрел (Плавикс, Sanofi Aventis, Франция) в дозе 75 мг/сут., спиронолактон (Верошпирон) 50 мг/сут. и розувастатин (Мертенил) в дозе 20 мг/сут. - Gedeon Richter, Венгрия, и по показаниям – нитраты.

Всем пациентам в начале лечения и через полгода проводили лабораторные методы исследования: общий анализ крови и мочи, холестерин, креатинин и глюкоза крови; компьютерной программой «Полиспектр-ритм» компании «Нейро-Софт» (Иваново) записывали ЭКГ в 12 отведениях. С помощью теста ходьбы по ровной поверхности, отмечая дистанцию, пройденную пациентом за 6 мин., определяли толерантность к физической нагрузке. По шкале оценки клинического состояния (ШОКС) с модификацией по В.Ю. Марееву оценивали степень тяжести ХСН [8]. КЖ оценивали с использованием Миннесотского опросника для больных с ХСН «Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire» [9].

Учитывая частоту побочных эффектов, на протяжении всего периода исследования анализировали безопасность лечения. Приверженность пациентов проводимому лечению соблюдалась подписанием ясного для пациента информированного согласия, доступностью и удобством применения испытуемых лекарственных средств, периодическим контролем за проводимым лечением телефонными звонками и простотой дизайна исследования.

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 10.0 (StatSoft Statistica, США). Нормальность распределения определяли критерием Шапиро-Уилка. При параметрических количественных данных использовали среднюю величину и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных данных использовали их частоты. Сравнение параметрических данных проводили t-критерием Стьюдента и парным t-критерием, непараметрических - U-критерием Манна-Уитни и критерием Вилкоксона. Статистическая значимость различий принята при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При первом визите и через полгода оценивали клиническое состояние пациентов. В обеих группах (таблица 2) статистически значимо через 6 мес. наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке ($p < 0,01$). Межгрупповые различия были не существенными ($p > 0,05$). В обеих группах также уменьшилась ЧСС. Статистически значимыми были межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Таблица 2

Толерантность к физической нагрузке и среднесуточная ЧСС

Группа	Исходно (1)	6 мес. (2)	Δ_{1-2} , %
Тест шестиминутной ходьбы (м, М±s)			
1-я, n=62 (а)	328±65	371±107	+10,9; P ₁₋₂ =0,005
2-я, n=59 (б)	328±91	370±108	+11,3; P ₁₋₂ =0,005
P _{а-б}	0,530	0,579	-
Среднесуточная ЧСС (уд./мин., М±s)			
1-я, n=62 (а)	94±6,1	65±7,9	-27,9; P ₁₋₃ =0,041
2-я, n=59 (б)	95±5,1	68±6,9	-29,0; P ₁₋₃ =0,042
P _{а-б}	0,594	0,042	-

P₁₋₂ – внутригрупповые различия по критерию Вилкоксона, P_{а-б} – сравнение межгрупповых результатов по критерию Манна-Уитни.

Полученные нами положительные результаты в увеличении толерантности пациентов с ХСН к физической нагрузке и уменьшении частоты приступов стенокардии можно объяснить антиишемическим эффектом ивабрадина благодаря уменьшению им ЧСС и миокардиального систолического стресса. В исследовании А.А. Кастанаяна и др. [10] было выявлено улучшение гемодинамических показателей через 6 мес. лечения пациентов с ХСН ишемического происхождения: ФВ ЛЖ увеличилась на 14%, продольная сократимость мышечных волокон ЛЖ усиливалась, снижалось конечно-диастолическое давление в ЛЖ, это снижало траты кислорода для напряжения стенки.

Средние значения при оценке КЖ в баллах и клинического статуса по ШОКС (таблица 3) уменьшились через полгода в обеих группах. Межгрупповые их сравнения выявили статистически незначимый характер произошедших изменений (p >0,05).

Таблица 3

КЖ и тяжесть состояния в баллах, М±s

Группа	Исходно (1)	6 мес. (2)	Δ_{1-3} , %
Качество жизни (Миннесотский опросник)			
1-я, n=62 (а)	87±6,8	80±11,1	-8,1; P ₁₋₂ =0,00
2-я, n=59 (б)	89±6,6	79±10,6	-7,9; P ₁₋₂ =0,00
P _{а-б}	0,357	0,281	-
Тяжесть состояния (ШОКС)			
1-я, n=62 (а)	6,2±1,8	4,4±3,0	-28,9; P ₁₋₂ =0,001
2-я, n=59 (б)	6,7±1,7	4,7±2,9	-29,1; P ₁₋₂ =0,001

P_{a-b}	0,248	0,565	-
-----------	-------	-------	---

P_{1-2} – сравнение внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона, P_{a-b} – межгрупповые различия по критерию Манна-Уитни, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Эти произошедшие в результате лечения изменения показателей означают улучшение клинического состояния пациентов и систолической функции ЛЖ при комбинированном лечении, включающем ивабрадин. Он открывает новые перспективы в лечении пациентов с ХСН.

Результаты многих исследований показали, что применение ингибитора I_f-каналов ивабрадина, включенного в Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, улучшает клиническое состояние у пациентов с ХСН. Особое внимание уделено клиническим ситуациям, в которых целесообразно назначение ивабрадина в сочетании с β-адреноблокаторами или без них в случае наличия противопоказаний. Показаны преимущества назначения ивабрадина при сочетании ХСН с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и другими коморбидными состояниями [11-13].

Побочные и нежелательные эффекты (фотопсии) в группе ивабрадина отметили у одного пациента, бессимптомную брадикардию – у двух, что послужило причиной отмены препарата у них. На фоне лечения в обеих группах не выявлено различий по лабораторным показателям.

Заключение

Использование ивабрадина в сочетании со стандартным лечением у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с ХСН II-III функциональных классов уменьшает ЧСС, улучшает толерантность к физической нагрузке и КЖ эквивалентно небивололу. При непереносимости или невозможности достижения целевой дозы бета-адреноблокаторов в реальной клинической практике у пациентов с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС более 70/мин. возможна замена небиволола ивабрадином.

Список литературы

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2017.

№ 18-1. С. 3-40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.

2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J. 2016.vol. 37. no 27. P. 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Böhm M., Borer J.S., Camm J., Ford I., Lloyd S.M., Komajda M., Tavazzi L., Talajic M. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. Eur. J. Heart Fail. 2015. vol. 17. no 5. P. 518-526. DOI: 10.1002/ejhf.258.
4. Werdan K., Ebel H., Nuding S., Höpfner F., Hack G., Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with betablocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. Clin. Res. Cardiol. 2012. vol. 101. no 5. P. 365-373. DOI: 10.1007/s00392-011-0402-4.
5. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. Толерантность к физической нагрузке и коэффициент качества жизни у больных ХСН в динамике лечения с учетом фракции выброса левого желудочка // Человек и его здоровье. 2012. № 2. С. 55-59.
6. Zugck C., Martinka P., Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. Adv. Ther. 2014. vol. 31. no 9. P. 961-974. DOI: 10.1007/s12325-014-0147-3.
7. Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Кадиева И.А., Исламова У.А., Муталипов Х.М. Эффективность рамиприла, карведилола и триметазидина в улучшении качества жизни пациентов в постинфарктном периоде // Кардиология. 2010. № 12. С. 15-18.
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревешвили А.Ш. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2010. Т. 10. № 2. С. 64-103.
9. Rector T., Kubo S., Cohn J.: Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Heart Fail. 1987. no 3. P. 198-209.
10. Кастанаян А.А., Зубкова А.А., Белицкий А.П., Кузьмина М.Н., Дятлова И.В., Шарвадзе В.В., Саргсян А.А., Демидова А.А. Оценка влияния ивабрадина на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-2.

С. 286-290.

11. Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? // Кардиология. 2018. № 6. С. 85-89. DOI:10.18087/cardio.2018.6.10154.

12. Шапошник И.И. Эффективность применения ивабрадина при хронической сердечной недостаточности // Терапия. 2017. Т. 16. № 6. С. 64-69.

13. Hidalgo F.J., Carrasco F., Castillo J.C., Rodríguez S., Pardo L., Durán E., Ferreiro C., Sánchez J., Delgado M., Mesa D., Ruiz M., Anguita M. Early Therapy with Beta Blockers Plus Ivabradine Versus Beta Blockers Alone in Patients Hospitalised with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (ETHIC-AHF Study): Results at One-Year Follow-Up. Int. J. Clin. Cardiol. 2017. vol. 4. P. 093. DOI:10.23937/2378-2951/1410093.