

**Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью**

Абдуллаев А. А., Маммаев С. Н., Анатова А. А., Исламова У. А., Махачева А. М.

**Цель.** Выявить эквивалентность замены небиволола ивабрадином в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).**Материал и методы.** 126 пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде в нашем наблюдательном исследовании были рандомизированы в две группы для полугодового лечения: в 1-й группе из 62 пациентов проведено стандартное лечение (ацетилсалициловая кислота 0,1 г/сут., клопидогрел 75 мг/сут., верошпирон 50 мг/сут., небиволол 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут. и розувастатин 20 мг/сут.). Вторая группа из 66 пациентов получала то же самое лечение с заменой небиволола ивабрадином 10 мг/сут. Исходно и через 6 мес. им проводили холтеровское мониторирование, определяли вариабельность ритма сердца, исследовали эндотелиальную дисфункцию фотоплетизмографическим методом с окклюзионной пробой с реактивной гиперемией.**Результаты.** Частота сердечных сокращений, число эпизодов и длительность болевой и безболевой ишемии миокарда, суммарная ишемия миокарда уменьшились статистически значимо в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Уменьшение частоты регистрации наджелудочковой экстрасистолии в обеих группах было статистически незначимым ( $p > 0,05$ ). В обеих группах после лечения улучшились показатели вариабельности ритма сердца с преобладанием активности парасимпатической нервной системы над симпатической ( $p < 0,01$ ). При окклюзионной пробе в обеих группах в результате лечения выявлены прирост диаметра плечевой артерии ( $5,90 \pm 3,15\%$  — 1-я группа и  $5,88 \pm 1,82\%$  — 2-я группа) и увеличение амплитуды пульсовых волн ( $1,81 \pm 0,78$  раз — в 1-й группе и  $1,73 \pm 0,90$  раз — во 2-й группе), что свидетельствует о тенденции к улучшению функции эндотелия. Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий.**Заключение.** Ивабрадин эквивалентно небивололу статистически значимо эффективен в уменьшении частоты сердечных сокращений, профилактике желудочковой экстрасистолии, снижении количества эпизодов болевой, безболевой ишемии и продолжительности суммарной ишемии миокарда у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ. Ивабрадин эквивалентно небивололу улучшает показатели вариабельности ритма сердца, снижая при этом активность симпатической нервной системы, улучшает функцию эндотелия.**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный период, эндотелиальная дисфункция, вариабельность ритма сердца, холтеровское мониторирование, ивабрадин, небиволол.**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия.

Абдуллаев А. А. — д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-5287-5827, Маммаев С. Н. — д.м.н., ректор, ORCID: 0000-0001-8898-8831, Анатова А. А. — ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-8682-8137, Исламова У. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-1280-1505, Махачева А. М. — аспирант кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-5065-4577.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
aligadzhaia@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВРС — вариабельность ритма сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХМ — холтеровское мониторирование, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

**Рукопись получена** 02.11.2019**Рецензия получена** 13.11.2019**Принята к публикации** 20.11.2019**Для цитирования:** Абдуллаев А. А., Маммаев С. Н., Анатова А. А., Исламова У. А., Махачева А. М. Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3592 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3592**The effect of ivabradine as part of standard therapy on vascular endothelial function and cardiac electrical instability in patients with post-infarction atherosclerosis and heart failure**

Abdullaev A. A., Mammaev S. N., Anatova A. A., Islamova U. A., Makhacheva A. M.

**Aim.** To reveal the equivalence of nebivolol replacement with ivabradine in the prevention of endothelial dysfunction and cardiac electrical instability in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).**Material and methods.** In current observational study, 126 patients with HFrEF in the postinfarction period were randomized into two groups for six-month treatment: group 1 (n=62) — standard therapy (acetylsalicylic acid 0,1 g/day, clopidogrel 75 mg/day, veroshpiron 50 mg/day, nebivolol 5 mg/day, perindopril 5 mg/day and rosuvastatin 20 mg/day; group 2 (n=66) — the same therapy with nebivolol

replacement with ivabradine 10 mg/day. Initially and after 6 months, 24-hour Holter monitoring was performed, heart rate variability was determined. We also investigated endothelial dysfunction using the photoplethysmographic technique with post-occlusive reactive hyperemia (PORH) test.

**Results.** The heart rate, the number of episodes and the duration of symptomatic and silent myocardial ischemia, total myocardial ischemia were significantly decreased in both groups ( $p < 0,001$ ). The decrease of supraventricular extrasystole frequency in both groups had not statistical significance ( $p > 0,05$ ). In both groups,

after therapy, parameters of heart rate variability were improved with the parasympathetic predominance ( $p < 0,01$ ). In both groups, the PORH test revealed the increase of brachial artery diameter (group 1 —  $5,90 \pm 3,15\%$  and group 2 —  $5,88 \pm 1,82\%$ ) and pulse wave amplitude (group 1 —  $1,81 \pm 0,78$  and group 2 —  $1,73 \pm 0,90$  times), which indicates a trend towards an improvement in endothelial function. Intergroup comparisons did not reveal significant differences.

**Conclusion.** Ivabradine is equivalent to nebivolol in preventing ventricular extrasystole and reducing heart rate, number of episodes of symptomatic and silent ischemia and the duration of total myocardial ischemia in patients with HFREF. Ivabradine equivalently to nebivolol improves endothelial function and heart rate variability with reducing the sympathetic activity.

**Key words:** heart failure, postinfarction period, endothelial dysfunction, heart rate variability, 24-hour Holter monitoring, ivabradine, nebivolol.

**Relationships and Activities:** not.

Постинфарктный кардиосклероз характеризуется риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), чему способствуют: дезадаптивное ремоделирование сердца; эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов и метаболические нарушения в результате гиперактивности симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и минералокортикоидной систем организма; дисфункция клапанов сердца и др. Влияние этого множества факторов при частой коморбидности пациентов требует использования комбинированной терапии. Практическому врачу необходимо уметь выбрать компоненты эффективного и безопасного лечения, опираясь на сведения из доказательной и ценностной медицины [1].

Составной частью комбинированной терапии в постинфарктном периоде являются бета-адреноблокаторы (БАБ), которые улучшают прогноз и качество жизни пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ). Одним из механизмов их действия является уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического напряжения миокарда, что снижает потребность миокарда в кислороде и предупреждает развитие и прогрессирование ХСН. Однако с учетом известных их противопоказаний не всегда они могут быть использованы или применены в необходимых дозах для лечения коморбидных пациентов в постинфарктном периоде [2, 3]. Альтернативным препаратом в таких случаях может быть ивабрадин — селективный блокатор  $I_f$ -каналов синусового узла, уменьшающий ЧСС, не влияя на сократительную способность миокарда. Это ценное его свойство может быть использовано, применяя его как взамен БАБ, так и в сочетании с ними [4, 5].

Факторы риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) приводят к ЭД, имеющей прямое отношение к электрической нестабильности сердца. Известные медикаментозные средства, используемые для лечения пациентов в постинфарктном периоде, в той или иной мере устраняют ЭД и электрическую

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia.

Abdullaev A. A. ORCID: 0000-0001-5287-5827, Mammaev S. N. ORCID: 0000-0001-8898-8831, Anatova A. A. ORCID: 0000-0002-8682-8137, Islamova U. A. ORCID: 0000-0002-1280-1505, Makhacheva A. M. ORCID: 0000-0002-5065-4577.

**Received:** 02.11.2019 **Revision Received:** 13.11.2019 **Accepted:** 20.11.2019

**For citation:** Abdullaev A. A., Mammaev S. N., Anatova A. A., Islamova U. A., Makhacheva A. M. The effect of ivabradine as part of standard therapy on vascular endothelial function and cardiac electrical instability in patients with post-infarction cardiosclerosis and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3592 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3592

нестабильность сердца [6, 7]. В связи с этим, интерес представляет определение клинической и электрофизиологической эквивалентности ивабрадина небивололу в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и синусовой тахикардией в постинфарктном периоде, особенно, при наличии противопоказаний для использования БАБ. Целесообразным является определение влияния этого лечения на ЭД, используя при этом неинвазивный фотоплетизмографический метод исследования на аппарате АнгиоСкан-01 (окклюзионная проба с реактивной гиперемией), предложенный А. С. Парфеновым [8].

Цель исследования — выявить эквивалентность замены небиволола ивабрадином в уменьшении ЧСС, профилактике ЭД и электрической нестабильности сердца у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В наблюдательное исследование вошли результаты полугодового наблюдения 128 пациентов обоего пола на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкала и кардиологического отделения Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи. Период включения в исследование и наблюдения пациентов — 2016–2018 гг.

Критерии включения в исследование: пациенты с ХСНнФВ ЛЖ по Simpson II–III функционального класса (ФК) с синусовым ритмом и с ЧСС в покое  $> 70$  в 1 мин в возрасте 40–70 лет, перенесшие Q-ИМ с давностью  $30 \pm 2$  дня, добровольное информиро-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Признак	1-я группа (небиволол, n=62)	2-я группа (ивабрадин, n=66)	p
Мужчины, n (%)	54 (87)	56 (85)	0,078
Средний возраст, лет	64,8±9,2	66,3±8,4	0,05
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,3±3,8	24,9±5,9	0,000
Курильщики, n (%)	11 (18)	14 (21)	0,769
ХСНнФВ ЛЖ: II ФК, n (%)	34 (55)	39 (59)	
III ФК, n (%)	28 (45)	27 (41)	
Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)	21 (34)	20 (30)	
Офисное САД, мм рт.ст.	136,1±6,9	139±4,7	0,000
Офисное ДАД, мм рт.ст.	89,6±5,5	92,8±6,2	0,000
ЧСС, уд./мин	87,8±8,0	84,1±3,8	0,611
Длительность ИБС, лет	8,7±3,9	7,4±8,5	
АГ: 1 ст., n (%)	23 (37)	28 (42)	
2 ст., n (%)	19 (31)	24 (36)	
Сахарный диабет, 2 тип, n (%)	8 (13)	11 (17)	
Креатинин, мкмоль/л	97,5±10,3	94,9±12,6	0,208
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,1	5,9±0,8	0,000
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,3	5,4±1,1	0,388

**Примечание:** количественные показатели представлены в виде M±SD.

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

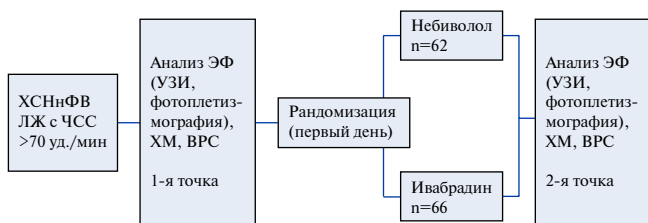


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Сокращения:** ХСНнФВ ЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ЭФ — эндотелиальная функция, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХМ — холтеровское мониторирование, ВРС — вариабельность ритма сердца.

ванное согласие пациента следовать предписаниям врача.

Критерии не включения в исследование: участие пациента в любом другом исследовании;  $70 > ЧСС > 120$  уд./мин в покое, фибрилляция предсердий и эктопические (несинусовые) ритмы, желудочковая экстрасистолия III-V градаций по классификации Lown B, et al. (1975) и злокачественная по Bigger JT (1984), пациенты с клапанными пороками сердца и другими формами ИБС (перенесённый повторный и не-Q-ИМ, стенокардия, блокады ножек пучка Гиса и фибрилляция предсердий); пациенты с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования (органическое поражение центральной нервной системы, хроническая болезнь почек и др.).

Критерии исключения из исследования: развитие в период наблюдения болезней, способных повлиять

на выживаемость; решение пациента прекратить своё участие в исследовании; появление в процессе исследования критериев не включения и побочных действий лекарственных препаратов; несоблюдение режима приёма лекарств.

Пациенты с ХСНнФВ ЛЖ II-III ФК методом случайных чисел были рандомизированы в две группы (табл. 1), сопоставимые по ФК, полу, возрасту, курению, уровню артериального давления (АД), индексу массы тела, гиперхолестеринемии и сопутствующим заболеваниям ( $p > 0,05$ ). При этом принималось такое правило: числа от 1 до 70 соответствовали 1-й группе и от 71 до 140 — 2-й группе.

На начальном этапе в исследование были включены 140 пациентов с ХСНнФВ ЛЖ.

В дальнейшем из анализа были исключены 12 человек (8,6%) в связи с несоблюдением протокола исследования. Следовательно, в повторном обследовании через 6 мес. (рис. 1) приняли участие 62 пациента — 1-й (контрольной) и 66 — 2-й (испытуемой) групп наблюдения. Период лечения и наблюдения в поликлинике составлял 6 мес.

После этого 70 пациентов 1-й (контрольной) группы начинали лечение небивололом в дозе 5 мг/сут. утром в составе стандартного лечения, а 70 пациентов 2-й (испытуемой) группы — ивабрадином (Кораксан, Servier, Франция) в дозе 10 мг/сут. в два приёма. Пациенты обеих групп одновременно получали стандартную терапию для больных ИБС в постинфарктном периоде, осложнившимся ХСН — ацетилсалициловую кислоту 0,1 г/сут., клопидогрел

в дозе 75 мг/сут., периндоприл (Престариум А, Servier, Франция) в дозе 5 мг/сут., розувастатин в дозе 20 мг/сут., спиронолактон и по показаниям — нитраты. Чрескожное вмешательство пациентам не проведено в связи с отсутствием возможности для этого.

Всем пациентам исходно и через 6 мес. оценивали результаты общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и креатинин крови); проводили холтеровское мониторирование (ХМ), регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях и вариабельность ритма сердца (ВРС), проводили пробу с реактивной гиперемией для оценки функции эндотелия.

Холтеровское мониторирование проводили с помощью компьютерной программы Инкарт (Кардиотехника, Санкт-Петербург). Пациенты вели дневник самоконтроля, который позволял отдельно оценивать болевую и безболевую ишемию миокарда. У каждого из них оценивали суммарную ишемию миокарда (суммарная оценка общего числа и общей продолжительности болевых и безболевых эпизодов ишемии на протяжении суток), число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, нарушения ритма и проводимости. Для количественной характеристики изменений ЭКГ и нарушений сердечного ритма и проводимости рассчитывали 7 показателей, приведенных ниже в анализе полученных результатов. За ишемические изменения принималось косонисходящее или горизонтальное снижение сегмента ST или его элевация на 1 мм и более, длящиеся при брадикардии 80 мс, а при тахикардии — 65-70 мс от точки J. Длительность такого эпизода должна быть не менее 1 мин, каждый последующий эпизод ишемии должен отстоять также не менее чем на 1 мин.

Регистрацию ЭКГ и ВРС проводили с помощью компьютерных программ “Полиспектр-ритм” и “Полиспектр-анализ” компании Нейро-Софт (Иваново). ВРС определяли на скорости 25 мм/с по шести стандартным и усиленным отведениям от конечностей за короткие промежутки времени (по 5 мин). При временном анализе для ВРС рассчитывали следующие показатели: RRNN, мс — средняя длительность интервалов R-R за период, выбранный для анализа (суммарное воздействие симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм); SDNN, мс — стандартное отклонение от среднего значения интервала R-R за период, выбранный для анализа (суммарный эффект ВР кровообращения); RMSSD, мс — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R-интервалов (активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы). При спектральном анализе ВРС выделяли и анализировали следующие показатели: VLF, мс<sup>2</sup> — колебания самых низких частот (very low frequency) — колебания ЧСС в диапазоне 0,003-0,04 Гц (актив-

ность целого ряда частот нейрогуморальной регуляции); LF, мс<sup>2</sup> — низкочастотные колебания (low frequency) — колебания ЧСС в диапазоне 0,04-0,15 Гц (преимущественно влияние симпато-адреналовой системы ВР); HF, мс<sup>2</sup> — высокочастотные колебания (high frequency) — колебания ЧСС в диапазоне 0,15-0,4 Гц (активность парасимпатического звена ВР); LF/HF — показатель, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы.

В начале и при завершении исследования оценивали функцию эндотелия фотоплетизмо-графическим методом [7] в утренние часы натощак. Датчики прибора устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжета манометра располагалась на правом предплечье на 2-3 см ниже локтевого сгиба. В ходе пробы по данным ультразвукового исследования (УЗИ) анализировали прирост диаметра плечевой артерии и увеличение амплитуды пульсовой волны (фотоплетизмография). Затем манжетой перекрывали кровоток в плечевой артерии на 5 мин, при этом постоянно систолическое артериальное давление поддерживалось на уровне 300 мм рт.ст., Давление в манжете через 5 мин быстро стравливали и регистрировали сигнал на приборе в течение 2 мин. Для оценки степени прироста диаметра плечевой артерии мы брали отношения исходного диаметра к максимальному, зарегистрированному на отметках 0,15, 30, 60 или 90 сек. Степень увеличения амплитуды пульсовых волн рассчитывалась автоматически.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения непрерывных численных параметров проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные параметрические данные представлены через средние значения и стандартную ошибку среднего ( $M \pm m$ ). Качественные изменения сравнивали по их частотам. Сравнительный статистический анализ для параметрических данных проводили применением t-критерия Стьюдента и парного t-критерия (зависимые выборки), для непараметрических данных — U-критерия Манна-Уитни (независимые выборки) и критерия Вилкоксона (зависимые выборки). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Как следует из таблицы 2, в 1-й группе в результате полугодового лечения статистически значимо уменьшились ЧСС ( $p = 0,001$ ), число эпизодов, длительность болевой и безболевой ишемии и суммарная ишемия миокарда ( $p < 0,001$ ). Желудочковая экстрасистолия исходно была выявлена у 93% пациентов, через полгода — у 77% ( $p < 0,001$ ); наджелудочковая экстрасистолия — соответственно у 85 и 72% пациентов ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

Динамика показателей ХМ в результате лечения (M±m)

Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)		p	2-я группа (ивабрадин, n=66)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
ЧСС, уд./мин	97±6,6	71±6,5	0,001	93±7,4	68,9±5,9	0,003
Эпизоды БИМ, n	4,58±0,8	3,06±0,9	0,0003	4,83±0,6	3,67±1,1	0,0004
Эпизоды ББИМ, n	3,18±0,9	3,15±1,1	0,0007	3,27±0,8	3,08±0,9	0,0005
Длительность БИМ, мин	11,88±1,6	8,16±1,3	0,0006	12,29±1,4	9,72±1,0	0,0007
Длительность ББИМ, мин	11,97±5,0	7,87±4,3	0,0002	13,10±1,7	8,81±0,8	0,0002
Суммарная ишемия миокарда, мин	21,61±9,0	15,22±8,9	0,0006	18,8±7,6	14,63±1,2	0,0008
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	56 (93)	46 (77)	0,0007	51 (77)	48 (73)	0,0009
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	51 (85)	43 (72)	0,0800	55 (83)	49 (74)	0,0900

Примечание: p — статистическая значимость внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона.

Сокращения: БИМ — болевая ишемия миокарда, ББИМ — безболевая ишемия миокарда.

Таблица 3

Динамика показателей вариабельности ритма сердца в результате лечения (M±m)

Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)		p	2-я группа (ивабрадин, n=66)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
SDNN, мс	25,9±6,3	35,2±8,4	0,002	26,5±8,7	28,6±7,9	0,005
RMSSD, мс	17,4±11,7	19,3±8,0	0,425	18,1±10,5	21,2±7,2	0,129
pNN50, %	4,3±3,84	5,1±3,92	0,002	4,5±2,35	4,8±2,60	0,001
LF/HF	2,5±1,48	1,8±0,31	0,002	2,7±0,99	2,3±0,80	0,005
VLF, мс <sup>2</sup>	899±31	1112±28	0,003	845±51	974±98	0,006
LF, мс <sup>2</sup>	539±138	581±119	0,007	592±167	625±181	0,008
HF, мс <sup>2</sup>	207±69	345±67	0,003	198±72	277±84	0,007
TP, мс <sup>2</sup>	1552±98	2012±89	0,003	1617±82	1777±78	0,006

Примечание: P — статистическая значимость внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона.

Таблица 4

Результаты окклюзионной пробы (M±m)

Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)			2-я группа (ивабрадин, n=66)		
	Исходно	6 мес.	p	Исходно	6 мес.	p
Прирост диаметра плечевой артерии, %	4,99±1,86	5,90±3,15	0,203	5,79±2,77	5,88±1,82	0,361
Увеличение амплитуды пульсовой волны, раз	1,62±0,55	1,81±0,78	0,211	1,71±0,35	1,73±0,90	0,368

Во 2-й группе через 6 мес. лечения также уменьшились ЧСС (p<0,01), число эпизодов и длительность болевой и безболевой ишемии, суммарная ишемия миокарда (p<0,001); желудочковая экстрасистолия исходно была выявлена у 77% пациентов, через полгода — у 73% (p<0,001); наджелудочковая экстрасистолия — соответственно у 83% и 74% пациентов (p>0,05). Межгрупповые различия исследованных показателей ХМ статистически не значимы.

Исходно у пациентов 1-й группы (табл. 3) отмечались низкие значения основного временного показателя SDNN, и в течение полугодового наблюдения был отмечен рост его значений (p=0,002). RMSSD (p=0,425) и pNN50 (p=0,002) также нарастали. Выявлено значительное снижение спектральных показателей ВРС (LF/HF) через 6 мес. лечения в обеих груп-

пах (p<0,01). Во 2-й группе исходно преобладала активность симпатической нервной системы у более чем половины пациентов, у которых также имели место низкие значения основного временного показателя SDNN и RMSSD с незначительным их нарастанием после лечения (p=0,005 и p=0,129, соответственно). При межгрупповых сравнениях статистически значимыми были изменения показателей соотношения LF/HF (p<0,05).

Исходно среднее значение прироста диаметра плечевой артерии после 5-минутной окклюзии в 1-й группе составило 4,99±1,86%, во 2-й — 5,79±2,77% (табл. 4). Через 6 мес. лечения отмечалось незначительное статистически незначимое (p>0,05) увеличение данных показателей в обеих группах (5,90±3,15% и 5,88±1,82%, соответственно). Имело место стати-

стически незначимое увеличение амплитуды пульсовых волн ( $1,81 \pm 0,78$  раз — в 1-й группе и  $1,73 \pm 0,90$  раз — во 2-й группе), что свидетельствует о тенденции к улучшению функции эндотелия. При межгрупповом сравнении полученных в группах результатов статистически значимых различий не выявлено.

Следовательно, по приросту диаметра плечевой артерии и увеличению амплитуды пульсовых волн в результате полугодового лечения в обеих группах можно судить о выявлении тенденции к улучшению функции эндотелия у этих пациентов. Коэффициент корреляции полученных двумя методами оценки функции эндотелия аппаратом Ангиоскан-01 показателей был равен  $0,39$  ( $p < 0,05$ ).

Побочных эффектов (фотопсии, выраженная брадикардия или артериальная гипотензия и др.) на фоне лечения ивабрадином или небивололом в составе комбинированной терапии в обеих группах не выявлено.

### Обсуждение

В лечении пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде важное значение имеет уменьшение гиперактивности симпатико-адреналовой системы и ЧСС, для чего препаратами выбора являются БАБ. В связи с тем, что другие лекарственные средства, уменьшающие ЧСС, противопоказаны (верапамил) или не рекомендованы (сердечные гликозиды при синусовой тахикардии у пациентов, перенесших ИМ) и если БАБ противопоказаны (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, поражение периферических артерий и др.), возникает необходимость поиска других медикаментозных средств. Целью нашего исследования явилось получение ответа на вопрос: эквивалентна ли замена БАБ небиволола ивабрадином для уменьшения ЧСС, улучшения эндотелиальной функции сосудов и показателей ВРС, которые во многом определяют состояние электрической нестабильности сердца у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде? При этом мы рассчитывали на то, что риск отмены БАБ не выше, чем замена их ивабрадином, благодаря их эквивалентности по снижению ЧСС, улучшению эндотелиальной функции сосудов и уменьшению электрической нестабильности сердца. Для контроля изменений их параметров в процессе полугодового лечения были выбраны исследования: динамика ЧСС, ХМ, ВРС, ЭД (фотоплетизмографический метод).

Небиволол и ивабрадин в результате полугодового лечения статистически значимо уменьшили ЧСС ( $p < 0,05$ ), частоту регистрации желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, число эпизодов болевой ишемии миокарда, безболевой ишемии миокарда и суммарную ишемию миокарда ( $p < 0,001$ ).

В другом исследовании не было получено клинического подтверждения возможного аритмогенного

действия ивабрадина [9]. Однако результаты других работ, посвященных этой теме, как российских, так и иностранных, свидетельствуют о благоприятном действии ивабрадина на снижение электрической нестабильности миокарда [10, 11]. При снижении ЧСС в результате лечения ивабрадином происходит уменьшение потребления энергии миокардом, что и определяет его плейотропный, в т.ч. выраженный антиишемический, эффект [12].

Статистически значимо улучшились показатели ВРС (LF/HF), что подчеркивает снижение тонуса симпатической и повышение парасимпатической нервной системы, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями при лечении перенесших Q-ИМ пациентов метопрололом в составе комбинированной терапии [13]. В другом исследовании авторы выявили кардиопротективный эффект метопролола и ивабрадина на ВРС (повышение высокочастотной HF составляющей, снижение низкочастотной LF и в результате этого — соотношение LF/HF) за счет снижения ими симпатической активности [14]. Ивабрадин и небиволол почти в одинаковой степени уменьшили это соотношение, что подчеркивает их равную значимость в уменьшении симпатических и увеличении парасимпатических влияний на сердце. Это по-видимому способствовало снижению электрической нестабильности сердца и частоты регистрации экстрасистолической аритмии у наших пациентов.

Для выявления ЭД нами была использована проба с реактивной гиперемией с фотоплетизмографическим методом оценки её результатов, что является простым в эксплуатации и достоверным методом оценки состояния сосудистой стенки прибором “АнгиоСкан-01. Данный метод оценивает результат манжеточной пробы по степени увеличения амплитуды пульсовых волн после окклюзии плечевой артерии. Механорецепторы эндотелиальных клеток способствуют активации синтеза оксида азота (NO) из L-аргинина с помощью фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [15, 16]. Синтезированный оксид азота, действуя на гладкие мышцы стенки артерий, приводит к снижению их тонуса и к увеличению амплитуды сигнала. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии, равный или превышающий 10% при проведении УЗИ или увеличение амплитуды пульсовых волн в 2 раза и более по данным прибора. В норме, когда эндотелиальные клетки в состоянии вырабатывать оксид азота, наблюдается увеличение прироста амплитуды сигнала после окклюзии в 1,5-2 раза [8].

У исследованных нами пациентов отмечалось наличие ЭД, выразившееся после окклюзии плечевой артерии в снижении прироста её диаметра до  $4,99 \pm 1,86$  раз (по данным УЗИ) и уменьшении степени изменения амплитуды пульсовых волн до  $1,62 \pm 0,55$  раз

(по данным прибора Ангиоскан-01). Снижение амплитуды сигнала обусловлено недостаточной выработкой оксида азота эндотелиальными клетками вследствие их повреждения в результате действия эндотелиальной NO-синтазы, что является признаком ЭД. Последняя является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов высокого риска, в том числе у пациентов с ХСН [6]. В нашем исследовании выявлено статистически незначимое увеличение амплитуды пульсовых волн. Несмотря на это, была выявлена тенденция к улучшению функции эндотелия в обеих группах лечения. Отсутствие статистически значимых изменений можно объяснить относительно малым количеством включенных в исследование пациентов и недостаточным периодом наблюдения (6 мес.).

**Ограничения исследования:** сравнение не отдельных препаратов, а их комбинаций, составляющих основу вторичной профилактики ХСНФВ ЛЖ в постинфарктном периоде; исследование пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, которым не проведены чрескожные вмешательства и тромболитическое лечение в период стационарного лечения.

### Заключение

Ивабрадин эквивалентно небивололу статистически значимо эффективен в уменьшении ЧСС, час-

тоты регистрации желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, снижению количества эпизодов болевой, безболевой ишемии и продолжительности суммарной ишемии миокарда у пациентов с ХСНФВ ЛЖ в постинфарктном периоде. Комбинированное лечение с использованием ивабрадина у пациентов, перенесших Q-ИМ, с ХСН и синусовой тахикардией статистически значимо повышает ВРС и преобладание парасимпатического влияния над симпатическим. Терапевтическая эквивалентность ивабрадина небивололу позволяет рекомендовать его взамен небивололу при наличии у пациентов синусовой тахикардии и противопоказаний для назначения БАБ. Статистически незначимое увеличение амплитуды пульсовых волн при окклюзионной пробе с реактивной гиперемией является признаком имеющейся тенденции к улучшению эндотелиальной функции в результате лечения пациентов небивололом и ивабрадином. Частые и продолжительные эпизоды ишемии миокарда при ХМ в сочетании с низкой ВРС и ЭД могут быть рассмотрены в качестве возможных предикторов электрической нестабильности и нарушений ритма сердца.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Heart Fail Rev. 2015;20(2):193-201. doi:10.1007/s10741-014-9453-8.
- Gilyarevskiy SR, Golshmid MV, Kuz'mina IM. Therapeutic effect on heart rate: apparent simplicity and real complexity. Medical advice. 2016;13:74-80. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Терапевтическое воздействие на частоту сердечных сокращений: видимая простота и реальная сложность. Медицинский совет. 2016;13:74-80. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-74-80.
- Andreichev N, Galeeva Z. The pulsating and anti-ischemic effects of ivabradine. The Doctor. 2011;2:48-52. (In Russ.) Андреичев Н., Галеева З. Пульсурежающий и антиишемический эффекты ивабрадина. Врач. 2011;2:48-52.
- Reil JC, Tardif JC, Ford I, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2013;62(21):1977-85. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.027.
- Drapkina OM, Dikur ON, Ashihmin Ya, et al. Endothelial function in high-risk arterial hypertension patients. Arterial hypertension. 2010;16(2):156-63. (In Russ.) Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашижмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):156-63. doi:10.18705/1607-419X-2010-2.
- Mangiacapra F, Colaioni R, Ricottini E, et al. Heart Rate reduction by ivabradine for improvement of endothelial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. Clin Res Cardiol. 2017;106(1):69-75. doi:10.1007/s00392-016-1024-7.
- Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using the Angioscan-01 hardware-software complex. Polyclinic. 2012;2(1):70-4. (In Russ.) Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса "Ангиоскан-01". Поликлиника. 2012;2(1):70-4.
- Travnikova EO, Zagidullin NSH. Comparison of ivabradine and metoprolol tartrate on heart rate variability in patients with angina pectoris. Modern problems of science and education. 2014;5. (In Russ.) Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола тартрата на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения. Современные проблемы науки и образования. 2014;5: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15119> (дата обращения: 03.01.2020).
- Amosova YeN, Yao Xu, Bezrodnyi AB, et al. Comparative assessment of heart rate control with combination of ivabradine and metoprolol and metoprolol alone on heart rate variability and its systolic function in patients with Q-wave myocardial infarction and left ventricular ejection fraction <45%. Ukrain cardiology journal. 2012;4:23-30. (In Russ.) Амосова Е.Н., Яо Сюй, Безродный А.Б. Сравнительная оценка влияния контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации ивабрадина и метопролола и монотерапии метопрололом на вариабельность ритма сердца и его систолическую функцию у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, с фракцией выброса левого желудочка менее 45%. Украинский кардиологический журнал. 2012;4:23-30.
- Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(3):229-35. doi:10.1007/s40256-013-0060-1.
- Dias da Silva VJ, Tobaldini E, Rocchetti M, et al. Modulation of sympathetic activity and heart rate variability by ivabradine. Cardiovasc Res. 2015;108(1):31-8. doi:10.1093/cvr/cvv180.
- Abdullaev AA, Gafurova RM, Islamova UA, et al. Heart rate variability in patients after myocardial infarction with different drug regimens. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(4):438-46. (In Russ.) Абдуллаев А.А., Гафурова Р.М., Исламова У.А. и др. Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(4):438-46. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-4-438-446.
- Kleinbongard P, Gedik N, Witting P, et al. Pleiotropic heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. Br J Pharmacol. 2015;172(17):4380-90. doi:10.1111/bph.13220.
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur. Heart J. 2012;33:829-37. doi:10.1093/eurheartj/ehs304.
- Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. Creative cardiology. 2013;1:14-22. (In Russ.) Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013;1:14-22.