

6. Витер В. И., Степанян Ю. С. Функциональная морфология эпифиза при смерти от общего переохлаждения организма // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – № 4 (19). – С. 16–18.

7. Герасимов А. В., Логвинов С. В., Костюченко В. П. Морфологические изменения в эпифизе у крыс при длительном освещении ярким светом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 7. – С. 97–99.

8. Дорогой А. П. Мелатонин – основной гормон передней доли эпифиза (шишковидной залози). Биологичне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 99–105.

9. Клименко Т. М., Кварацхелия Т. М., Губина-Вакулик Г. И. Клинико-морфологические корреляты функции эпифиза мозга у недоношенных новорожденных // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3 (12). – С. 108–112.

10. Кривчанська М. І., Пішак В. П., Грицюк М. І. Мелатонін: Механізм дії, біологічна роль // Інтегративна антропологія. – 2010. – № 2 (16). – С. 36–41.

11. Ломакіна Ю. В. Особливості корекції морфофункціональних змін шишкоподібної залози старих щурів на фоні світлової депривації в умовах стресу // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – Т. 21. № 3. – С. 311–315.

12. Мартин Ю. В., Пилипець А. З., Грабовська О. С., Сачко Р. Г. Гістологічне дослідження заднього мозку та епіфіза у великої рогатої худоби різного віку // Науково-технічний бюлетень. – 2012. – Т. 13. № 1–2. – С. 345–349.

13. Меркулов Г. А. Гистологическая техника. – М.: Химиздат, 1961. – 339 с.

14. Ebada S. Morphological and immunohistochemical studies on the pineal gland of the donkey (*Equus asinus*) // Journal of veterinary anatomy. – 2012. – Vol. 5. № 1. – P. 47–74.

15. Gaikwad N. L., Mainde U. P., Nandeshwar N. C., Dalvi R. S., Meshram B. N. Pineal gland of goat: a histomorphological study // Royal veterinary journal of india. – 2007. – Vol. 3. № 1. – P. 37–38.

16. Henriquez I. R., Galdames I. S., Lopez M. C., Matamala D. Z. Morphologic changes in rat's pineal gland after eliminating retinal photic stimulation // Int. j. morphol. – 2008. – № 26 (3). – P. 665–668.

17. Hussain S. M. The pinealocytes of the human pineal gland: a light and electron microscopic study // Folia morfologica. – 2006. – Vol. 65. № 3. – P. 181–187.

18. Matsunaga M. M., Crunfli F., Fernandens G. M., Rossi J., Esteves A. Morphologic analysis of mice's pineal gland // Journal of morphological sciences. – 2011. – Vol. 28. № 3. – P. 157–160.

Поступила 21.07.2013

Е. С. РОКОТЯНСКАЯ

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; кардиологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2; тел. +79615126899

В исследовании участвовало 100 пациентов с ХСН III ФК на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ) III стадии, которым назначалась комплексная терапия (квинаприл, торасемид, спиронолактон). После рандомизации первую группу составляли 56 пациентов (возраст $57,5 \pm 21,7$ года), где был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения (беталок ЗОК фирмы «AstraZeneca», Швеция, в дозе $59,1 \pm 12,7$ мг/сутки). Во вторую группу вошло 44 пациента (возраст $57,1 \pm 21,4$ года), которым назначался ингибитор If каналов синусового узла ивабрадин (кораксан фирмы «Servier», Франция, в дозе $12,1 \pm 4,6$ мг/сутки) в случаях, когда использование бета-адреноблокаторов (БАБ) оказалось невозможным. Исходно и через 6 месяцев проводились: тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO_2max) при нагрузке, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови. Для объективного количественного определения регуляторно-адаптивного статуса (РАС) выполнялась проба сердечно-дыхательного синхронизма. Комплексная терапия с применением ивабрадина оказывала сопоставимые с метопролола сукцинатом клинические эффекты: улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, вызывала позитивные сдвиги в содержании NT-proBNP плазмы крови и VO_2max при нагрузке, но в большей степени, чем БАБ, положительно влияла на РАС. Следовательно, ивабрадин может служить альтернативой БАБ при невозможности их применения у пациентов с ХСН III ФК на фоне ИБС и/или ГБ III стадии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метопролола сукцинат, ивабрадин, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Е. С. РОКОТЯНСКАЯ

REGULATORY ADAPTIVE STATUS IN EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF MEDICATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF FUNCTIONAL CLASS III

Department of human physiology Kuban state medical university, Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; cardiological branch of regional clinical hospital № 2, Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6/2; tel. +79615126899

100 patients with CHF FC III against the background of ischemic heart disease (IHD) and/or stage III hypertensive disease (HD) who received complex therapy (quinapril, torasemide, spironolactone) took part in the research. Upon randomization, Group 1 consisted of 56 patients (57,5±21,7 years old) and received metoprolol succinate of sustained release (betalok ZOK, Sweden's, «AstraZeneca», 59,1±12,7 mg per day). Group 2 consisted of 44 patients (57,1±21,4 years old) and received Ivabradine, inhibitor of If channels in the sinoatrial node (coraxan, France's, Servier, 12,1±4,6 mg per day) in cases when use of beta-blockers (BB) was not possible. VO₂max treadmill tests, echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring, NT-proBNP blood plasma test were done initially and 6 months in. A cardiorespiratory synchronism test was done in order to objectively evaluate the regulatory adaptive status (RAS). Complex therapy with the use of Ivabradine showed comparable clinical effects with metoprolol succinate: improved the structural and functional condition of the myocardium, increased tolerance to physical exercise, caused positive shifts in the level of NT-proBNP in blood plasma and VO₂max during physical strain, but more than BB positively influenced the RAS. Therefore, Ivabradine can serve as an alternative to BB if it's impossible to use in patients with CHF FC III against the background of IHD and/or stage III HD.

Key words: chronic heart failure, metoprolol succinate, Ivabradine cardiorespiratory synchronism, regulatory adaptive status.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на достижения современной медицины, остается одной из ведущих проблем современной кардиологии. Являясь следствием всех сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН ведет к высокой летальности и инвалидизации пациентов. В России однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН составляет 26–29% [1]. В лечении пациентов с ХСН III–IV функциональных классов (ФК) применяются препараты, улучшающие прогноз: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты альдостерона и средства, повышающие качество жизни – диуретики и сердечные гликозиды [6].

Однако применение БАБ может лимитироваться их побочными эффектами и противопоказаниями к применению: бронхоспазм, атриовентрикулярные блокады, артериальная гипотензия, брадикардия, эректильная дисфункция, снижение умственной и физической работоспособности, поражение периферических артерий, тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [10]. В таких случаях, особенно у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), альтернативой БАБ может служить избирательно подавляющий автоматизм синусового узла ивабрадин [3, 11]. Ивабрадин не только безопасен у больных с тяжелой ХСН, но и ограничивает у них ремоделирование ЛЖ [13]. Добавление ивабрадина к терапии БАБ ведет к достоверному снижению смертности и госпитализаций по поводу ХСН [17].

Традиционный выбор фармакопрепаратов, основанный исключительно на анализе их органопротективного действия, как правило, не приводит к абсолютному целевому результату. Очевиден и факт сочетания высокой клинической эффективности лекарственных средств с негативными отдаленными последствиями их применения, вплоть до увеличения числа сердечно-сосудистых осложнений и снижения продолжительности жизни пациентов [2, 9].

Известно, что прогрессирующая ХСН, опосредуя сложные нейрогуморальные сдвиги, изменяет его регуляторные системы, способствует снижению адаптивного резерва и переходу функционирования целостного организма на принципиально новый уровень [5]. Уже доказано, что фармакологические эффекты многих лекарственных препаратов, являющихся нейрогуморальными модуляторами, сопряжены с разнонаправленным влиянием на регуляторно-адаптивный потенциал организма [4]. Поскольку основная часть клинической деятельности сконцентрирована только на точечной оценке структуры или функции органа-мишени, необходим

поиск новых способов оценки эффективности фармакотерапии, основанных на комплексном изучении физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза.

Для объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) организма предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной [7]. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, способности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [8]. Это обуславливает возможность использования метода комплексной оценки РАС для определения эффективности медикаментозного лечения у пациентов с ХСН.

Цель исследования – оценить эффективность медикаментозной терапии у пациентов с ХСН III ФК с нарушенной систолической функцией ЛЖ на базе оценки ее влияния на РАС.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В исследование было включено 100 пациентов с ХСН III ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 55%) на фоне ИБС и/или гипертонической болезни (ГБ) III стадии. У всех больных применялась комплексная терапия (квинаприл, торасемид, спиронолактон). После рандомизации 1-ю группу составляли 56 пациентов, где был назначен метопролол сукцинат замедленного высвобождения (беталок ЗОК фирмы «AstraZeneca», Швеция). Во 2-ю группу вошло 44 пациента, которым назначался ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин (кораксан фирмы «Servier», Франция) в случаях, когда использование БАБ было невозможно (наличие противопоказаний к применению, побочные эффекты, отказ пациентов).

Комплексное обследование выполнялось всем пациентам исходно и через 6 месяцев фармакотерапии и включало в себя:

1. В качестве интегративного метода количественной оценки РАС организма выполнялась проба СДС на аппарате «ВНС-МИКРО» (Россия), заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора, анализе исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС), минимальной

и максимальной границ диапазона синхронизации, диапазона синхронизации, длительности развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекса PAC [7], интегрирующего два наиболее информативных параметра пробы СДС (индекс PAC = диапазон синхронизации/длительность развития СДС на минимальной границе×100). Расширение диапазона синхронизации, укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса PAC свидетельствуют о повышении PAC. Индекс PAC: 100 и более – PAC высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [8].

2. Клинико-физикальное обследование.

3. Тест с 6-минутной ходьбой.

4. Миннесотский опросник определения качества жизни (MLHFQ) – для отражения восприятия больным с ХСН жизни и субъективной оценки эффективности проводимого лечения.

5. Определение гематологических и биохимических показателей крови стандартными методами в клинической лаборатории.

6. Определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате «COBAS E» (Швейцария).

7. Запись стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях на шестиканальном электрокардиографе «HELLIGE EK 56» (Германия).

8. Суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью системы «МН СДП-2» (Россия).

9. Трансторакальная эхокардиография по стандартной методике на ультразвуковом аппарате «АЛОКА

16%) по 3 минуты каждая для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода ($VO_2\max$) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности (динамика сегмента ST в стандартных электрокардиографических позициях).

11. Статистическая обработка методами вариационной статистики при помощи пакета «Statistica» (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и коэффициента достоверности Стьюдента (t), использованием критериев Колмогорова-Смирнова. Анализировались данные больных, полностью выполнивших протокол исследования. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

У всех пациентов с ХСН III ФК выявлялся исходно низкий PAC. В результате комплексной терапии, включавшей метопролола сукцинат, увеличивался индекс PAC (на 16,3%), уменьшались исходная ЧСС (на 10,6%), минимальная (на 10,7%) и максимальная границы диапазона синхронизации (на 11,5%), диапазон синхронизации (на 26,8%), длительность развития СДС на минимальной (на 36,3%) и максимальной (на 30,3%) границах. На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались диапазон синхронизации (на 27%), индекс PAC (на 43,6%), уменьшались исходная ЧСС (на 10,1%), минимальная (на 9,9%) и максимальная границы диапазона синхронизации (на 7,3%), длительность развития СДС на минимальной (на 24,2%) и максимальной (на 14,1%) границах (табл. 2).

Через 6 месяцев терапии в 1-й группе дистанция теста с 6-минутной ходьбой достоверно удлинялась на 32,8%, во 2-й группе – на 56%, количество баллов по MLHFQ снижалось на 27,1% и на 41,9%

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН III ФК (M±SD)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=56)	Ивабрадин (n=44)
Возраст, годы	57,2±21,7	57,1±21,4
Пол, м/ж	30/26	20/24
ИБС, %	100	100
ГБ, %	94	92
Анамнез ГБ, годы	10,3±3,2	9,8±2,7
Анамнез ИБС, годы	6,8±3,7	7,1±3,2
СД ЛЖ, %	100	100
САД, мм рт. ст.	167,1±24,2	161,4±14,8
ДАД, мм рт. ст.	102,2±8,8	99,2±17,3
Суточная доза, мг	59,1±12,5	12,1±4,6

Примечание: здесь и далее ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; СД ЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

SSD 5500 SV» (Япония) датчиком 3,5 МГц в стандартных эхокардиографических позициях.

10. Тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах «SHILLER CARDIOVIT CS 200» (Швейцария) и «ОXYCON ALPHA» (Германия) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузки (первая – скорость 2,7 км/ч, угол подъёма 10%, вторая – 4 км/ч и 12%, третья – 5,5 км/ч и 14%, четвертая – 6,8 км/ч и

соответственно. Исходно высокая в обеих группах концентрация NT-proBNP в плазме крови на фоне комплексного лечения, включавшего метопролола сукцинат, уменьшалась на 30,8%, в результате терапии с применением ивабрадина – на 37,3% (табл. 3).

Как следует из таблицы 4, по данным эхокардиографии через 6 месяцев в результате терапии с использованием метопролола сукцината увеличивались

**Параметры СДС у пациентов с ХСН III ФК исходно
и через 6 месяцев терапии (M±SD)**

Параметры	Метопролола сукцинат (n=56)		Ивабрадин (n=44)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Исходная ЧСС, в минуту	80,8±10,6	72,2±10,0*	85,0±14,3	76,4±14,4*
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	81,7±9,4	73,0±8,6*	84,7±14,5	76,3±14,1*
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	84,7±9,0	75,0±8,8*	88,2±13,9	81,7±14,1*
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	4,1±1,1	3,2±0,9*	4,6±1,7	6,3±1,3*
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы в минуту	35,3±7,6	22,5±5,1*	32,6±5,7	24,7±4,4**
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы в минуту	38,9±7,9	27,1±4,9*	38,3±7,2	32,9±3,9**
Индекс PAC	11,8±2,9	14,1±5,0*	14,9±8,3	26,4±7,4**

Примечание: здесь и далее * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя; ЧСС – частота сердечных сокращений; СДС – сердечно-дыхательный синхронизм; PAC – регуляторно-адаптивный статус.

Таблица 3

**Результаты теста 6-минутной ходьбы, уровня качества жизни (MLHFQ)
и изменения NT-проBNP в плазме крови у пациентов с ХСН III ФК
исходно и через 6 месяцев терапии (M±SD)**

Показатель	Метопролола сукцинат (n=56)		Ивабрадин (n=44)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой, м	210,0±68,6	278,8±72,1*	204,0±57,1	333,8±69,4*
Количество баллов (MLHFQ)	68,6±12,8	50,2±18,6*	64,4±21,2	37,5±18,2*
NT-проBNP, пг/мл	1320,3±156,6	913,3±149,1	1281,6±164,3	803,8±138,7*

Примечание: MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни; NT-проBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона.

ФВ ЛЖ (на 9,4%), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (VE) (на 8,3%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (VE/VA) (на 14,9%), уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 6,8%), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (VA) (на 6,4%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DTE) (на 12,1%), время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ (на 14,3%), существенно не изменялись толщина задней стенки (ЗС) и межжелудочковой перегородки (МЖП), переднезадний размер левого предсердия (ЛП). На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались ФВ ЛЖ (на 12,4%), VE (на 10,6%), VE/VA (на 20,5%), уменьшались КДР ЛЖ (на 7,6%), переднезадний размер ЛП (на 4,8%), VA (на 10,1%), DTE (на 13,6%), IVRT (20,9%), существенно не изменялись толщина ЗС ЛЖ и МЖП. Указанные изменения отра-

жают несколько большее в сравнении с метопролола сукцинатом положительное влияние ивабрадина на структуру и функцию сердца.

Анализ показателей суточного профиля АД в группе метопролола показал достоверное уменьшение САД днём (на 23%) и ночью (на 15,9%), ДАД днём (на 13,4%) и ночью (на 15,8%), индекса времени САД днём (на 54,5%) и ночью (52,8%), индекса времени ДАД днём (на 56,5%) и ночью (на 46,6%). На фоне терапии, включавшей ивабрадин, достоверно уменьшались САД днём (на 18,3%) и ночью (на 13,6%), ДАД днём (на 14,7%) и ночью (на 14,1%), индекс времени САД днём (на 61,9%) и ночью (47,7%), индекс времени ДАД днём (на 56,4%) и ночью (на 61,7%) (табл. 6). Эти данные свидетельствуют о достижении целевых уровней АД и адекватном контроле АД в обеих группах.

При проведении тредмилотрии у всех обследованных пациентов определялась исходно низкая

**Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН III ФК
исходно и через 6 месяцев терапии (M±SD)**

Показатель	Метопролола сукцинат (n=56)		Ивабрадин (n=44)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР ЛЖ, мм	58,1±5,4	54,1±2,8*	57,8±8,6	53,4±5,5*
ЗС ЛЖ, мм	9,9±0,8	9,6±1,1	10,1±0,58	10,0±0,7
МЖП, мм	11,2±1,1	11,1±1,4	10,9±0,58	10,9±0,75
ФВ ЛЖ, %	48,1±8,2	53,1±5,6*	45,3±12,2	51,7±13,4*
ИММ ЛЖ, г/м ²	164,2±30,2	142±23,8*	161,8±43,6	142,4±24,5
ЛП, мм	40,9±3,9	40,7±3,5	43,1±5,3	41,0±3,5*
V _E , см/с	50,6±8,9	58,2±13,4*	48,8±16,4	49,6±14,1*
V _A , см/с	80,2±11,9	77,1±13,7*	78,1±14,8	66,2±13,4*
V _E /V _A	0,78±0,12	0,78±0,25*	0,64±0,2	0,78±0,1**
DT _E , мс	179,4±33,1	161,4,8±31,1*	134,7±50,8	162,0±68,8*
IVRT, мс	93,7±15,0	84,2±11,8**	114,1±22,1	97,1±25,7**

Примечание: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – переднезадний диаметр левого предсердия; V_E – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V_A – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; DT_E – время замедления трансмитрального диастолического потока E; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Таблица 6

**Параметры суточного профиля АД у пациентов с ХСН III ФК
исходно и через 6 месяцев терапии (M±SD)**

Параметры	Метопролола сукцинат (n=56)		Ивабрадин (n=44)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
САД среднее, мм рт. ст.	167,1±24,2	128,7±9,4*	161,4±14,8	131,9±7,2*
ДАД среднее, мм рт. ст.	102,2±8,9	88,5±4,1**	99,2±17,05	84,6±5,2*
Индекс дневного времени гипертензии САД, %	62,4±29,1	28,4±26,8*	59,7±32,9	22,7±10,3*
Индекс дневного времени гипертензии ДАД, %	57,7±26,1	25,1±5,1**	61,5±35,4	26,8±12,1*
САД средненочное, мм рт. ст.	144,3±14,3	121,4±6,7*	138,6±41,5	119,7±8,1*
ДАД средненочное, мм рт. ст.	92,4±8,2	77,8±3,8**	93,7±20,4	80,5±6,3*
Индекс ночного времени гипертензии САД, %	58,9±31,6	27,8±25,1*	45,7±42,8	23,9±14,6*
Индекс ночного времени гипертензии ДАД, %	49,8±28,1	26,6±16,2*	54,6±37,7	20,9±12,3**

толерантность к физическим нагрузкам. В результате терапии, включавшей метопролола сукцинат, увеличивались максимальная нагрузка (на 12,5%) и VO₂max при нагрузке (на 15,7%), уменьшалось двойное произведение (на 9,2%). На фоне тера-

пии, включавшей ивабрадин, увеличивались максимальная нагрузка (на 13,3%) и VO₂max при нагрузке (на 17,9%), уменьшалось двойное произведение (на 11,4%) (табл. 7). Следовательно, отмечались повышение толерантности к физической нагрузке

**Параметры тредмилметрии у пациентов с ХСН III ФК
исходно и через 6 месяцев терапии (M±SD)**

Показатель	Метопролола сукцинат (n=56)		Ивабрадин (n=44)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение	249,1±56,2	226,2±50,1*	238,6±49,4	211,3±48,0*
Максимальная нагрузка, MET _s	5,6±1,2	6,4±1,4*	5,9±1,7	6,8±1,9*
VO ₂ max, мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	11,2±3,5	13,3±4,4*	11,9±3,6	14,5±4,5*

Примечание: VO₂max – максимальное потребление кислорода при нагрузке.

и снижение нейрогуморальной активности в обеих группах больных.

Обсуждение

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, являясь основой доказательной медицины, нередко оказываются противоречивыми, не позволяют объективно оценить уровень дезадаптации больных с ХСН и прогнозировать эффективность фармакотерапии. Поэтому динамический контроль результатов медикаментозного лечения реализуется недостаточно и, лишенный обратной связи, может становиться неуправляемым. Отсюда следует вывод о целесообразности интегративной объективной количественной оценки способности пациентов с ХСН к регуляции и адаптации. Основанная на представлениях о многоуровневых механизмах ритмогенеза проба СДС позволяет комплексно изучить регуляторно-адаптивные сдвиги в целостном организме, может применяться для оценки эффективности медикаментозной терапии у пациентов с ХСН как ишемического, так и неишемического генеза.

Результаты исследования показали, что пациенты с ХСН III ФК на фоне ИБС и/или ГБ III стадии с систолической дисфункцией ЛЖ имеют исходно низкий PАС. На фоне комплексной терапии (квинаприл, торасемид, спиронолактон) в течение 6 месяцев с применением метопролола сукцината наблюдалось повышение PАС. В то же время отмечалось позитивное влияние на структурное и функциональное состояние миокарда, снижалась нейрогуморальная активация, повышалась толерантность к физической нагрузке (уменьшались содержание NT-proBNP в плазме крови и VO₂max при нагрузке), улучшалось качество жизни. Аналогичная комплексная фармакотерапия с применением ивабрадина способствовала более выраженному повышению PАС при сопоставимом улучшении структуры и функции сердца, повышению толерантности к физической нагрузке, позитивных сдвигах содержания NT-proBNP в плазме крови и VO₂max при нагрузке. В составе комплексной терапии ивабрадин в сравнении с метопролола сукцинатом, оказывая сопоставимые положительные клинические эффекты, в большей степени повышал PАС пациентов с ХСН III ФК и нарушенной систолической функцией ЛЖ.

Повышенная ЧСС более 70 ударов в минуту является независимым фактором риска у больных с ИБС и/или ХСН, увеличивающим сердечно-сосудистую смертность, частоту развития инфаркта миокарда, го-

спитализаций из-за ХСН, необходимость в коронарной реваскуляризации [14]. Применение ивабрадина представляется особенно перспективным при систолической ХСН ишемического генеза [11]. Его использование у лабораторных кроликов, которым на 20 минут перевязывали коронарную артерию, через 3 месяца приводило к увеличению ФВ ЛЖ на 35%. Причиной такого эффекта являлось не только длительное урежение ЧСС, но и оптимизация функции кальциевых насосов мембран кардиомиоцитов [12].

В экспериментальном исследовании у крыс ивабрадин не уступал БАБ в способности ограничивать зону инфаркта миокарда, моделируемого с помощью перевязки коронарной артерии, и сохранении систолической функции ЛЖ. В клинических условиях результаты исследования SHIFT показали, что на фоне приема ивабрадина происходило значимое снижение ЧСС по сравнению с группой контроля (в среднем на 10,9 удара в минуту на 28-й день), что приводило к достоверному (на 18%) уменьшению риска развития первичной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацию по поводу ХСН. Кроме того, ивабрадин более чем на четверть уменьшал риск смерти от ХСН (26%, p=0,014) и риск госпитализации по поводу ХСН (26%, p<0,0001) на фоне оптимальной терапии ХСН (БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики, антагонисты альдостерона) [17]. Исследование SHIFT продемонстрировало хорошую переносимость ивабрадина у такой сложной категории больных, как пациенты с тяжелой систолической ХСН. В исследовании SHIFT-PRO показано достоверное улучшение качества жизни больных с систолической ХСН, получавших ивабрадин, в сравнении с плацебо, дополняющих фоновую терапию [15]. В протоколе SHIFT-ECHO у этой же категории пациентов отмечался явный антиремоделлирующий эффект ивабрадина [18].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости включения ивабрадина в стандартное лечение пациентов с ХСН как совместно с БАБ, так и в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению. Данное положение впервые представлено в Европейских рекомендациях по лечению ХСН [16]. Количественное определение PАС открывает новые перспективы при выборе оптимальной тактики фармакотерапии у пациентов с ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Даниелян М. О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4. – С. 116–121.
2. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. – М.: изд-во «Бионика», 2002.
3. Ерофеева С. Б., Манешина О. А., Белоусов Ю. Б. Место ивабрадина – первого If ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 10–22.
4. Компаниец О. Г. Адаптивно-регуляторные возможности организма при применении гипотензивных препаратов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 68–71.
5. Компаниец О. Г., Покровский В. М. Сравнительный анализ адаптивности у нормотоников и пациентов с гипертонической болезнью при достижении целевых значений артериального давления // Ремедиум. – 2011. – № 4. – С. 129.
6. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и соавт. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 1. – С. 3–62.
7. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: «Кубань-книга», 2010. – 244 с.
8. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар, 2010. – 144 с.
9. Чазов Е. И., Беленков Ю. Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – Москва, 2005. – 972 с.
10. Bristow M. R. Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology // Circ. res. – 2011. – Vol. 109. № 10. – P. 1176–1194.
11. Couvreur N., Tissier R., Pons S. et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression // Eur. heart j. – 2010. – Vol. 31. № 12. – P. 1529–1537.
12. De Ferrari G. M., Mazzuero A., Agnesina L. et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure // Eur. j. heart fail. – 2008. – Vol. 10. № 6. – P. 550–555.
13. DiFrancesco D., Camm A. Heart rate Lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradin // Drugs. – 2004. – Vol. 64. № 16. – P. 1757–1765.
14. Fox K., Ford I., Steg P. G. et al. on the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary arteri disease and left-ventricular sistolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet. – 2008. – № 372. – P. 817–821.
15. Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study // Eur. heart j. – 2011. – Vol. 32. № 19. – P. 2395–2404.
16. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC // Eur. heart j. – 2012. – Vol. 33. № 14. – P. 1787–1847.
17. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // Lancet. – 2010. – № 376. – P. 875–885.
18. Tardif J. C., O'Mearal E., Komajda M. et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy // Eur. heart. j. – 2011. – Vol. 32. № 20. – P. 2507–2515.

Поступила 16.07.2013

C. В. ПУТЕНКО

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА С УЧЕТОМ ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС

*Кардиологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;
кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +79184775891*

В исследовании участвовало 100 человек (50 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 32 до 68 лет. Первую группу составляли 53 пациента с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и гипертонической болезнью III стадии (29 мужчин и 24 женщины, возраст $52,9 \pm 10,7$ года), получавшие метопролола сукцинат замедленного высвобождения (бета-лок ЗОК фирмы «AstraZeneca», Швеция, в суточной дозе $97,3 \pm 8,35$ мг). Во вторую группу вошло 47 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и гипертонической болезнью III стадии (21 мужчина и 26 женщин, возраст $57,5 \pm 5,7$ года), принимающих квинаприл (аккупро фирмы «Pfizer», США, в суточной дозе $24,7 \pm 13,4$ мг). Исходно и через 6 месяцев терапии проводились тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона, проба сердечно-дыхательного синхронизма. Бета-адреноблокатор и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в равной степени снижали артериальное давление, однако второй оказался предпочтительнее во влиянии на регуляторно-адаптивный статус пациентов.