

ДИНАМИКА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Цель. Оценить динамику вариабельности ритма сердца (ВРС) и желудочковой эктопической активности на фоне терапии ивабрадином в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии.

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХСН и стабильной стенокардией. В зависимости от антиишемической терапии пациенты были рандомизированы на 3 равные группы: 1-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и ивабрадин в комплексной терапии, 2-я группа – получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин, 3-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и бисопролол. Длительность терапии составила 6 месяцев. До и после лечения оценивали показатели вариабельности ритма сердца (среднюю суточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), SDNN, триангулярный индекс (HRVti) и средневзвешенную вариацию ритмограммы (СВВР)); среднесуточную длительность интервала QT, QTc, дисперсию интервала QTc (QTcd) и частоту желудочковой экстрасистолы (ЖЭ).

Результаты. На фоне лечения отмечено достоверно большее снижение среднесуточной ЧСС в 1 и 2 группах больных по сравнению с 3 группой ($p_{\text{mg}} < 0,001$). В 3 группе SDNN увеличился достоверно меньше, чем в 1 и во 2 группах ($p_{\text{mg}} < 0,001$). Группы 1 и 2 по SDNN достоверно не различались ($p_{1-2} = 0,091$). В 3 группе СВВР также увеличилась достоверно меньше, чем в 1 и 2 группах больных ($p_{\text{mg}} < 0,001$); 1-я и 2-я группы по СВВР достоверно не различались ($p_{1-2} = 0,065$). HRVti увеличился во 2 группе достоверно больше, чем в 1 и 3 группах ($p_{\text{mg}} < 0,001$). Отмечено снижение желудочковой эктопической активности: общее количество ЖЭ за сутки уменьшилось во 2 группе достоверно больше, чем в 1 и в 3 группах ($p_{\text{mg}} < 0,001$). Динамика среднесуточных показателей QTc и QTcd достоверно по группам не различалась.

Заключение. Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН и стабильной стенокардией обеспечило благоприятное влияние на ВРС при отсутствии достоверных изменений среднесуточных показателей QTc и QTcd

и умеренный антиаритмический эффект в отношении желудочковой экстрасистолы.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 60-65

Ключевые слова: сердечная недостаточность, вариабельность ритма сердца, желудочковая эктопическая активность, комплексное лечение, ивабрадин.

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, Пермь, Россия.

Суровцева М. В. – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Козиолова Н. А.* – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Чернявина А. И. – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АГ – артериальная гипертензия, ВРС – вариабельность ритма сердца, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма, HRVti – триангулярный индекс, SHIFT – the Systolic Heart Failure Treatment with the I (f) Inhibitor Ivabradine Trial.

Рукопись получена 15.08.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), эти заболевания по-прежнему остаются наиболее частыми причинами потери трудоспособности и смертности. ИБС, особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), является основной причиной развития и прогрессирования ХСН в России и во всем мире, частота которой неуклонно увеличивается в последнее время [1].

Снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных ИБС и ХСН позволяет не только подтвердить дисбаланс вегетативной нервной системы при данной сочетанной патологии, но и определить прогноз больных, особенно в отношении внезапной кардиальной смерти, инфаркта миокарда, прогрессирования сердечной недостаточности [2]. В настоящее время уделяется большое внимание изучению не только известных показателей ВРС, таких как SDNN, но и «новых» параметров – таких, как средневзвешенная вариация ритмограммы (СВВР).

Частота, особенности и негативное прогностическое значение желудочковой эктопической активности при ИБС хорошо изучены в многочисленных

исследованиях. Известно, что развитие ХСН у больных ИБС значительно увеличивает частоту и тяжесть желудочковых нарушений ритма [3]. При этом использование многих антиаритмических препаратов для подавления аритмий при наличии ХСН, особенно III–IV функционального класса (ФК), противопоказано в силу их выраженного кардиодепрессивного действия и риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4]. Одним из негативных побочных эффектов антиаритмиков III класса, которые могут быть использованы при ХСН при наличии симптомных желудочковых нарушений ритма, ограничивающих их применение, являются удлинение интервала QTc и среднесуточной дисперсии QTc.

Поэтому в настоящее время продолжается активный поиск препаратов для лечения больных ИБС в сочетании с коморбидной патологией, которые, наряду с антиишемическим эффектом, оказывали бы лечебный эффект в отношении ХСН при хорошем профиле переносимости и безопасности, прежде всего – в отношении желудочковых нарушений ритма.

Таблица 1

Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика больных по группам (n=90)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
Средний возраст (год)	55,7±4,8	54,9±5,6	57,5±4,8	0,555	0,058	0,152	0,134
Пол, муж, абс./%	21/70,0	18/60,0	14/46,6	0,866	0,724	0,466	0,640
Пол, жен, абс./%	9/30,0	12/40,0	16/53,4	0,756	0,347	0,692	0,456
Продолжительность стенокардии, годы Me [LQ; UQ]	6,2 [2,4;8,9]	6,6 [2,8;10,5]	6,4 [2,1;11,8]	0,456	0,723	0,748	0,784
Продолжительность ХСН, годы Me [LQ; UQ]	6,6 [3,1;12,6]	6,8 [4,5;10,0]	6,7 [4,8;8,9]	0,720	0,851	0,854	0,934
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс./%	12/40,0	13/43,3	9/30,0	0,944	0,631	0,756	0,753
Средний ФК стенокардии, Me [LQ; UQ]	2,2 [1,8;2,6]	2,3 [1,9;2,7]	2,3 [1,8;2,7]	0,278	0,772	0,446	0,563
Средний ФК ХСН, Me [LQ; UQ]	2,4 [2,0;2,6]	2,5 [2,1;2,7]	2,5 [2,0;2,7]	0,645	0,701	0,723	0,686
Курящие пациенты абс./%	12/40,0	10/33,3	7/23,3	0,908	0,713	0,461	0,604
ИМТ, кг/м ²	32,1±9,8	30,5±11,1	29,2±10,7	0,556	0,646	0,278	0,568
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±1,6	6,4±1,8	6,3±1,5	0,651	0,816	0,804	0,781
Наследственность по ИБС, абс./%	16/53,3	12/40,0	15/50,0	0,692	0,804	0,940	0,817
СД 2 типа, абс./%	1/3,4	2/6,7	1/3,4	0,978	0,978	0,472	0,789
АГ, абс./%	28/93,3	27/90,0	25/83,3	0,929	0,839	0,764	0,812
ХОБЛ, абс./%	3/10,0	4/13,3	2/6,7	0,967	0,726	0,971	0,846
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	2/6,7	3/10,0	2/6,7	0,971	0,971	0,606	0,788
Атеросклероз сонных артерий, абс./%	1/3,3	3/10,0	2/6,6	0,651	0,971	0,978	0,625

Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращения: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Исследования последних лет продемонстрировали не только высокую клиническую антиангинальную и антиишемическую эффективность нового препарата – ивабрадина – у больных стабильной стенокардией, но и показали его позитивное влияние на прогноз больных ИБС. Ивабрадин реализует свой антиишемический и антиангинальный эффект за счет ингибирования If-каналов клеток синусового узла, обеспечивая урежение ЧСС. На основании результатов многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart Failure Treatment with the I (f) Inhibitor Ivabradine Trial) было обнаружено, что у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в том числе более чем у 50% ишемической этиологии с фракцией выброса левого желудочка менее 35% и ЧСС в покое более 70 ударов в минуту, на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [5].

В связи с этим, изучение патогенетических механизмов влияния современных лекарственных препаратов, в том числе ивабрадина, на течение и прогноз больных ИБС и ХСН, возможно, связанных с изменением ВРС или желудочковой эктопической активности, является актуальной и перспективной задачей кардиологии, требующей решения.

Цель исследования – оценка динамики вариабельности ритма сердца (ВРС) и желудочковой эктопической активности на фоне терапии ивабрадином в ком-

плексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии.

Материал и методы

Проведено сравнительное открытое клиническое исследование. Обследовано 205 пациентов стабильной стенокардией II–III ФК. Из них выделена когорта больных с ХСН II–III ФК – 90 человек. Средний возраст больных составил 56,2±6,4 лет, среди них 58,8% (53) мужчин, 41,1% (37) женщин. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила 5,9±2,6 года, средний ФК – 2,27±0,37. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 37,7% (34) больных. Продолжительность ХСН – 6,2±2,1 лет. Средний ФК ХСН составил 2,52±0,08. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие стабильной стенокардии II–III ФК, подтвержденной клинически и/или диагностическими тестами; наличие ХСН II–III ФК, подтвержденной клинически в сочетании с дисфункцией миокарда левого желудочка по эхокардиоскопии или увеличением уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида более 400 пг/дл согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008); синусовый ритм на ЭКГ с ЧСС 70 ударов в минуту и более; получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были следующие: острый коронарный синдром; ХСН неишемической этиологии; вторичная стенокардия;

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца, среднесуточной ЧСС, среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd до лечения по группам обследуемых (n=90)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
SDNN, мс	111,57±22,91	112,26±18,01	114,20±21,17	0,899	0,702	0,650	0,880
HRVti, усл. ед.	30,56±4,56	29,72±3,34	28,97±4,12	0,408	0,453	0,165	0,406
СВВР, мс	776,0±82,88	768,62±119,31	780,28±95,26	0,782	0,674	0,676	0,396
Среднесуточный интервал QT, мс	364,01±2,95	363,41±18,60	369,44±18,52	0,885	0,213	0,193	0,244
Среднесуточный QTc, мс	409,47±11,72	409,21±13,51	409,41±15,92	0,937	0,958	0,980	0,136
Среднесуточная QTcd, мс	29,8±1,77	29,60±1,40	29,80±2,01	0,629	0,656	1,0	0,529
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	82,0±5,9	82,4±5,1	81,8±6,8	0,780	0,481	0,904	0,810

Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 3

Виды желудочковых нарушений ритма сердца по группам обследуемых до лечения (n=90)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
Общее количество ЖЭ за сутки	n=18 1253,2±437,7	n=19 1329,5±561,7	n=15 1134,3±371,2	0,761	0,320	0,211	0,644
Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного	n=10 19,5±10,8	n=11 22,0±10,1	n=9 37,1±8,85	0,341	0,258	0,044	0,043
Среднее количество парных ЖЭ на одного больного	n=4 12,75±3,45	n=5 10,48±1,7	n=4 9,1±0,82	0,754	0,806	0,110	0,058
Среднее количество политопных ЖЭ на одного больного	n=4 99,4±18,9	n=4 99,8±9,51	n=4 99,2±8,56	1,0	0,020	0,014	0,025

Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращение: ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

митральный стеноз; митральная и аортальная регургитация более II степени; тахикардия более 100 ударов в минуту в покое; другие клинически значимые сопутствующие заболевания и состояния, требующие постоянного лечения; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и ивабрадина; деменция, психические заболевания и иные причины, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения.

В зависимости от выбора терапии пациенты были разделены на 3 равные группы: первая группа – пациенты, получавшие в комплексной терапии периндоприл (средняя доза – 5,9±1,8 мг в сутки) и ивабрадин (средняя доза – 11,6±1,9 мг в сутки), вторая группа – получавшие периндоприл (средняя доза – 5,7±1,6 мг в сутки), бисопролол (средняя доза – 7,9±1,9 мг в сутки) и ивабрадин (средняя доза – 6,4±1,6 мг в сутки), третья группа – пациенты, получавшие периндоприл (средняя доза – 4,4±1,5 мг в сутки) и бисопролол (средняя доза – 7,2±1,6 мг в сутки). Достоверных различий между группами по использованию статинов, антиагрегантов, ситуационному использованию короткодействующих нитратов и препаратов для лечения ХСН не было выявлено. Длительность лечения составила 6 месяцев.

Всем пациентам до и после лечения было проведено суточное мониторирование (СМ) ЭКГ с помощью аппарата «Card (X)plore» («Meditech», Венгрия). По данным суточного мониторирования ЭКГ, оценивали следующие параметры: среднесуточная ЧСС; среднесуточный интервал QT (мс), скорректированный интервал QTc (мс) и среднесуточная его дисперсия QTcd, желудочковая эктопическая активность в соответствии с классификацией B. Lown и M. Wolf (1971) в модификации M. Ryan et al. (1975), параметры вариабельности ритма сердца (SDNN – стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов NN за рассматриваемый период наблюдения, референсные значения – 141±38 мс; HRVti – триангулярный индекс интервальной гистограммы, референсные значения – 37±15 усл.ед.; СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы, референсные значения у лиц старше 40 лет – 1166 ±322 мс).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M)± и среднеквадратичное отклонение среднего (M±sdd); медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использова-

Таблица 4

Динамика желудочковых нарушений ритма сердца на фоне терапии по группам обследуемых (n=90)

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
Δ общее количество ЖЭ за сутки, %	-33,00±0,64	-33,50±0,36	-7,50±0,17	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ среднее количество единичных ЖЭ на одного больного, %	-18,6±5,3	-16,0±6,1	-14,1±7,7	0,083	0,294	0,011	0,029
Δ среднее количество парных ЖЭ на одного больного, %	-30,0±3,4	-28,1±4,1	-2,7±1,6	0,056	<0,001	<0,001	<0,001
Δ среднее количество политопных ЖЭ на одного больного, %	-54,9±6,8	-52,6±7,1	-5,9±2,9	0,205	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg} – достоверность различий между показателями в группах.

Сокращение: ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

нием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ^2 . Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони p/3, по качественному признаку – при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,017$.

Результаты

Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика больных по группам представлена в таблице 1.

Группа были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ИБС, тяжести стенокардии и ХСН, структуре и тяжести сопутствующих заболеваний.

У всех больных исходно отмечена низкая вариабельность ритма сердца: средняя величина SDNN составила $111,5 \pm 24,1$ мс, HRVti – $28,8 \pm 9,1$ усл. ед., СВВР – $782,9 \pm 109,7$ мс. Достоверных различий показателей вариабельности ритма сердца, среднесуточной ЧСС, среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd по группам до лечения получено не было (табл. 2).

У 57,7% (52) пациентов выявлены желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) по СМ ЭКГ. Из них у 33,3% (30) больных выявлены единичные ЖЭ, у 14,0% (13) пациентов – парные ЖЭ, у 13,3% (12) – обнаружены политопные ЖЭ (табл. 3).

На фоне комплексной терапии ХСН, по данным СМ ЭКГ, отмечено значимое снижение среднесуточной ЧСС в первой и второй группах больных, при этом урежение ЧСС не сопровождалось появлением побочных эффектов ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$) (рис. 1). В третьей группе среднесуточная ЧСС снизилась достоверно меньше, чем в первой группе больных

($p_{1-3} < 0,001$). Во всех группах больных после лечения отмечена достоверная динамика суточной ВРС ($p_{mg} < 0,001$). В третьей группе SDNN увеличился достоверно меньше, чем в первой ($p_{1-3} < 0,001$) и во второй группах ($p_{2-3} < 0,001$). Первая и вторая группы по SDNN достоверно не различались ($p_{1-2} = 0,091$). В группе периндоприла и бисопролола СВВР также увеличился достоверно меньше, чем в группе больных, получающих ивабрадин и периндоприл ($p_{1-3} < 0,001$) и в группе пациентов, получающих ивабрадин, бисопролол и периндоприл ($p_{2-3} < 0,001$). Первая и вторая группы по СВВР достоверно не различались ($p_{1-2} = 0,065$). HRVti увеличился во второй группе достоверно больше, чем в первой ($p_{1-2} < 0,001$) и третьей группах ($p_{2-3} < 0,001$). Первая и третья группы по HRVti также значимо отличались ($p_{1-3} < 0,001$).

На фоне 6-месячного лечения отмечено снижение желудочковой эктопической активности во всех группах обследуемых (табл. 4).

Общее количество ЖЭ за сутки уменьшилось во второй группе достоверно больше, чем в первой ($p_{1-2} < 0,001$) и третьей группе ($p_{2-3} < 0,001$). Первая и третья группы также имели достоверные различия ($p_{1-3} < 0,001$). Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного в первой группе достоверно уменьшилось в сравнении с третьей группой ($p_{1-3} = 0,011$). Первая и вторая группы, а также вторая и третья группы по среднему количеству единичных ЖЭ на одного больного достоверно не различались. В третьей группе среднее количество парных и политопных ЖЭ на одного больного уменьшилось достоверно меньше, чем во второй ($p_{2-3} < 0,001$) и первой группах ($p_{1-3} < 0,001$). Первая и вторая группы по среднему количеству парных и политопных ЖЭ на одного больного достоверно не различались.

На фоне комплексной терапии с включением ивабрадина отмечено достоверное возрастание среднесуточного интервала QT в первой и второй группах по сравнению с третьей группой ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$) без достоверных различий между первой и второй группами ($p_{1-2} = 0,582$). Однако достоверной

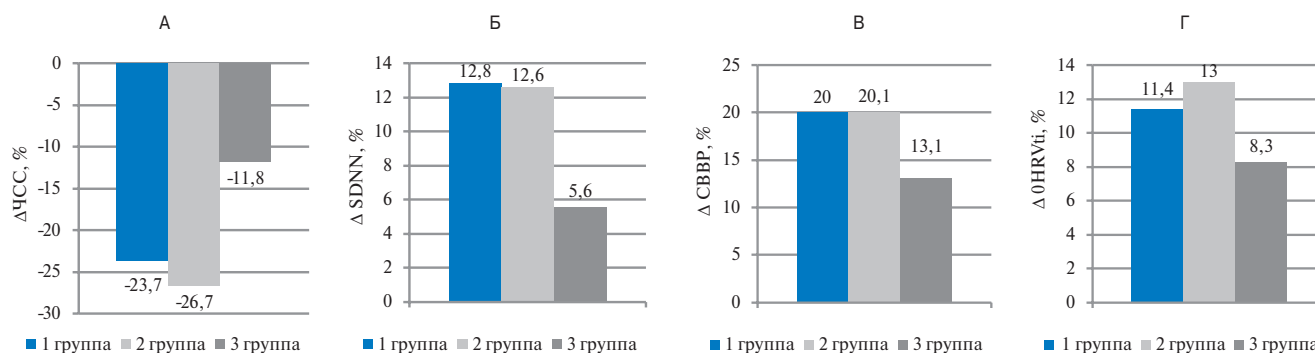


Рис. 1. Динамика показателей ЧСС и ВРС в течение суток по группам обследуемых на фоне терапии (n=90).

Примечание: А – $p_{1-2}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$; Б – $p_{1-2}=0,091$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$; В – $p_{1-2}=0,065$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$; Г – $p_{1-2}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$.

динамики QTc и QTcd после лечения во всех трех группах не отмечено (рис. 2).

Обсуждение

По результатам нашего исследования у всех больных стабильной стенокардией II–III ФК и ХСН исходно выявлены: повышение среднесуточной ЧСС, низкая ВРС, у 57,7% пациентов – наличие желудочковой эктопической активности. В многочисленных исследованиях показано, что при развитии и прогрессировании ХСН повышение ЧСС является ведущим симптомом заболевания, в основе которого лежит дисбаланс нейрогуморальных систем [6]. Повышение ЧСС играет важную роль в снижении ВРС у больных ХСН [7]. Хорошо известно, что у больных ИБС при формировании ХСН, особенно при снижении фракции выброса левого желудочка, возрастает частота желудочковой эктопической активности с возникновением жизнеугрожающих нарушений ритма [8].

Наличие эктопической желудочковой активности и снижение ВРС у больных ИБС и ХСН связывают с непосредственным изменением электрофизиологических свойств миокарда вследствие его ремоделирования и фиброза, а также опосредованно – за счет

снижения коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункции, активации симпатической нервной системы. Большое значение в развитии жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у больных ИБС и ХСН имеет длительность интервала QTc и его дисперсия в течение суток.

Доказано, что высокая ЧСС, снижение ВРС, наличие желудочковых аритмий у больных ИБС и ХСН являются предикторами неблагоприятного прогноза в плане развития внезапной кардиальной смерти, жизнеугрожающих нарушений ритма, инфаркта миокарда и других тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности [9].

На фоне комплексной терапии ХСН с включением ивабрадина в нашем исследовании отмечено достоверное снижение среднесуточной ЧСС, благоприятная динамика показателей SDNN, HRVti и СВВР. Вероятно, действие ивабрадина на ВРС связано непосредственно с его механизмом снижения ЧСС в результате ингибирования If-каналов клеток синусового узла и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации клетки, а также с опосредованным воздействием препарата на нейрогуморальные системы – прежде всего на РААС – за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и АТ1-рецепторов к ангиотензину II [10]. Известно также, что ивабрадин способен подавлять Ca^{2+} -зависимую АТФ-азу в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью, обеспечивая улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка и, соответственно, снижение ЧСС.

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма сердца в нашей работе было обнаружено, что при включении в терапию ивабрадина достоверно больше снижалось общее количество ЖЭ за сутки, уменьшалось среднее количество парных и политопных ЖЭ на одного больного. Известно, что в ремоделированном миокарде желудочков имеет место феномен “up-regulation” If тока

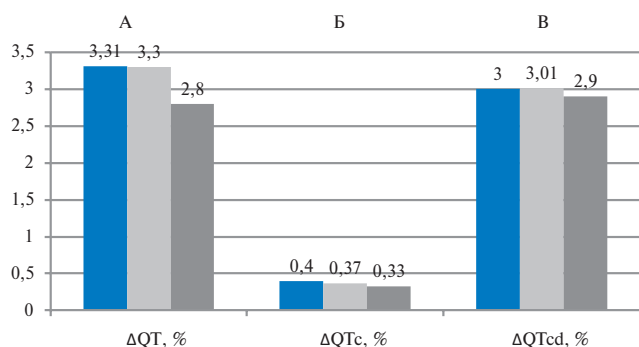


Рис. 2. Динамика среднесуточных интервалов QT, QTc и QTcd на фоне терапии по группам обследуемых (n=90).

Примечание: А – $p_{1-2}=0,968$, $p_{2-3}=0,041$, $p_{1-3}=0,041$, $p_{mg}=0,934$; Б – $p_{1-2}=0,091$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$; В – $p_{1-2}=0,965$, $p_{2-3}=0,632$, $p_{1-3}=0,674$, $p_{mg}=0,752$.

и гиперэкспрессия HCN-каналов, которые рассматриваются как составная часть феномена «фетализации» фенотипа миокарда. Кардиопротективный эффект ивабрадина в отношении эктопической желудочковой активности, возможно, связан с устранением данного феномена, как одного из возможных механизмов аритмогенной активности желудочков [11]. В экспериментальной работе I. Koncz et al. было найдено, что ивабрадин с электрофизиологических позиций можно отнести к IC и III классу антиаритмических препаратов по классификации Williams и Harrison (1983) [12]. Ряд авторов считают, что многие эффекты ивабрадина еще не изучены. Помимо снижения ЧСС, в некоторых исследованиях на животных получены плеiotропные эффекты препарата, не связанные с его основным механизмом действия — такие, как иммуномодулирующий, антиоксидантный, улучшение эндотелиальной дисфункции, антиатеросклеротический и другие [13].

Литература

1. Fomin I. V. Epidemiology of chronic heart failure in Russian Federation. In: Belenkov Yu. N., Ageev F. T., Arutjunov G. P., Vasyuk Yu. A. Chronic heart failure. Moscow: Geotar-Media; 2010. pp. 7–77. Russian (Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность (Беленков Б. Н., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Васюк Ю. А.) М.: ГЕОТАР-Медиа 2010, 7–77).
2. Huikuri H. V., Stein P. K. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol* 2012; 3: 41.
3. Liu Y. H., Su J. Y., Wang L. J. et al. Impact of potentially lethal ventricular arrhythmias on long-term outcome in patients with chronic heart failure. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125 (4):563–8.
4. Coons J. C., Plauger K. M., Seybert A. L. et al. Worsening heart failure in the setting of dronedarone initiation. *Ann Pharmacother* 2010; 44 (9):1496–500.
5. Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744):875–85.
6. Tardif J. C. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull* 2009; 90:71–84.
7. Tanindi A., Olgun H., Celik B. et al. Heart rate variability in patients hospitalized for decompensated diastolic heart failure at admission and after clinical stabilization. *Future Cardiol* 2012; 8 (3): 473–82.
8. Agarwal S. K., Simpson R. J. Jr., Rautaharju P. et al. Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study). *Am J Cardiol* 2012; 109 (1):105–9.
9. Kapoor J. R., Heidenreich P. A. Role of heart rate as a marker and mediator of poor outcome for patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9 (2):133–8.
10. Ulu N., Henning R. H., Goris M. et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53 (1):9–17.
11. Hofmann F., Fabritz L., Stieber J. et al. Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart. *Cardiovasc Res* 2012; 95 (3):317–26.
12. Koncz I., Szél T., Bitay M. et al. Electrophysiological effects of ivabradine in dog and human cardiac preparations: potential antiarrhythmic action. *Eur J Pharmacol* 2011; 668 (3):419–26.
13. Speranza L., Franceschelli S., Riccioni G. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease. *Molecules* 2012; 17 (5):4924–35.
14. López-Bescós L., Filipova S., Martos R. on behalf of the study investigators. Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina. *Cardiology* 2007; 108:387–96.
15. Becher P. M., Lindner D., Miteva K. et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade. *Hypertension* 2012; 59 (5):949–57.

Dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in ivabradine-treated patients with chronic heart failure

Surovtseva M. V., Koziolova N. A., Chernyavina A. I.

Aim. In patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic aetiology, to assess the dynamics of heart rate variability (HRV) and ventricular ectopic activity during the complex, ivabradine-including therapy.

Material and methods. In total, 90 patients with CHF and stable angina pectoris were examined. All participants were randomised into three equally sized groups: Group 1, receiving perindopril and ivabradine, as a part of the complex treatment; Group 2, receiving perindopril, bisoprolol, and ivabradine; and Group 3, receiving perindopril and bisoprolol. The therapy duration was 6 months. At baseline and in the end of the treatment phase, the following parameters were assessed: HRV measures (mean 24-hour heart rate (HR), SDNN, triangular index (HRVti), and mean weighted variation of rhythmogram (MWVR)); mean 24-hour QT, QTc, QTc dispersion (QTcd), and ventricular extrasystolia (VE).

Results. The treatment was associated with a significantly greater reduction of mean 24-hour HR in Groups 1 and 2 vs. Group 3 ($p < 0.001$). In Group 3, the SDNN increase was significantly lower than in Groups 1 and 2 ($p < 0.001$), where SDNN values were similar ($p = 0.091$). Group 3 also demonstrated a significantly

lower increase in MWVR, compared to Groups 1 and 2 ($p < 0.001$). This parameter was similar in Groups 1 and 2 ($p = 0.065$). The increase in HRVti was more pronounced in Group 2 than in Groups 1 and 3 ($p < 0.001$). The reduction in the total 24-hour VE number was significantly more pronounced in Group 2 than in Groups 1 and 3 ($p < 0.001$). The dynamics of 24-hour QTc and QTcd was similar across three groups.

Закключение

Включение ивабрадина в комплексную терапию больных стабильной стенокардией II–III ФК в сочетании с ХСН оказывает благоприятное влияние на ВРС, подавляет желудочковую эктопическую активность при отсутствии достоверных изменений среднесуточных показателей QTc и QTcd, что может реально повлиять на улучшение прогноза пациентов данной категории.

lower increase in MWVR, compared to Groups 1 and 2 ($p < 0.001$). This parameter was similar in Groups 1 and 2 ($p = 0.065$). The increase in HRVti was more pronounced in Group 2 than in Groups 1 and 3 ($p < 0.001$). The reduction in the total 24-hour VE number was significantly more pronounced in Group 2 than in Groups 1 and 3 ($p < 0.001$). The dynamics of 24-hour QTc and QTcd was similar across three groups.

Conclusion. Including ivabradine in the complex therapy of patients with CHF and stable angina pectoris was associated with improved HRV, no marked QTc or QTcd changes, and a moderate preventive effect on VE.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 60-65

Key words: heart failure, heart rate variability, ventricular ectopic activity, complex treatment, ivabradine.

Academician E. A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm, Russia.