

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИВАБРАДИНА И БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.Д. Курбанов, А.О. Кан\*, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек

Республиканский специализированный центр кардиологии.  
100052, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Осиё, 4

**Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования**

Р.Д. Курбанов, А.О. Кан\*, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек

Республиканский специализированный центр кардиологии. 100052, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Осиё, 4

**Цель.** Изучить влияние ивабрадина по сравнению с бисопрололом на клинико-гемодинамические показатели, толерантность к физической нагрузке, эндотелиальную функцию, качество жизни (КЖ) и эректильную функцию у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** У 60 мужчин со стабильной стенокардией напряжения выполнено сравнительное рандомизированное перекрёстное открытое исследование. Половине пациентов в случайном порядке назначали ивабрадин на 14 дн с заменой его на бисопролол сроком на 3 мес; другая половина получала сравниваемые препараты в обратной последовательности. Тредмил-тест, пробу с реактивной гиперемией проводили исходно и через 14 дн после лечения каждым из препаратов. Через 3 мес оценивали КЖ с помощью Ситтлского опросника по стенокардии и эректильную функцию на основании международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5).

**Результаты.** При 2-недельном лечении бисопрололом частота сердечных сокращений снизилась на  $16,7 \pm 4,6$  ( $p < 0,005$ ), ивабрадином — на  $16,4 \pm 4,8$  уд/мин ( $p < 0,005$ ). Прироста толерантности к физической нагрузке на тредмиле  $\geq 1$  мин достигли при терапии бисопрололом 30 (50%) пациентов, ивабрадином — 31 (51,7%). Лечение ивабрадином, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось более выраженным увеличением хронотропного резерва при пробе с физической нагрузкой ( $p < 0,05$ ) и достоверным улучшением коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига при пробе с реактивной гиперемией ( $p < 0,005$ ). У больных с нарушенной эндотелиальной функцией эффективность бисопролола (69,4%) и ивабрадина (52,8%) существенно не различалась, тогда как при нормальной эндотелиальной функции прирост толерантности к физической нагрузке  $\geq 1$  мин при лечении ивабрадином наблюдался у 50% ( $p < 0,05$ ) больных, а бисопролол был эффективен у 20,8% обследованных. Оба препарата достоверно повышали КЖ, а ивабрадин также улучшал эректильную функцию ( $p < 0,005$ ) по сравнению с бисопрололом.

**Заключение.** Ингибитор  $I_f$ -каналов ивабрадин по антиангинальной эффективности не уступает бета-адреноблокатору бисопрололу у больных стабильной стенокардией напряжения. Лечение ивабрадином, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось улучшением хронотропного резерва при нагрузочной пробе ( $p < 0,05$ ), коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига при пробе с реактивной гиперемией ( $p < 0,005$ ) и эректильной функции ( $p < 0,005$ ).

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия напряжения, ивабрадин, бисопролол, тредмил-тест, эндотелиальная функция, эректильная функция.

РФК 2011;7(5):536–542

**Efficacy and safety of ivabradine and bisoprolol in patients with ischemic heart disease: results of comparative randomized open study**

R.D. Kurbanov, A.O. Kan\*, F.M. Bekmetova, A.B. Shek

Republican Specialized Center for Cardiology. Osiy ul. 4, Tashkent, 100052 Uzbekistan

**Aim.** To study influence of ivabradine as compared with bisoprolol on clinical and hemodynamic indices, exercise tolerance, endothelial function, quality of life (QL) and erectile function in patients with ischemic heart disease.

**Material and methods.** 60 males with stable angina pectoris were enrolled into comparative randomized crossover open study. One half of patients randomly received ivabradine during 14 days with replace it with bisoprolol for the next 3 months, another half of patients received compared drugs in the reverse order. Treadmill-test and flow-mediated dilatation (FMD) test were performed initially and after 14 days of treatment with each drug. QL and erectile function were evaluated after 3 months with Seattle Angina Questionnaire (SAQ) and International Index of Erectile Function (IIEF-5), respectively.

**Results.** Heart rate reduced by  $16.7 \pm 4.6$  ( $p < 0.005$ ) and  $16.4 \pm 4.8$  bpm ( $p < 0.005$ ) after 2 weeks of treatment with bisoprolol and ivabradine, respectively. 30 (50.0%) and 31 (51.7%) patients treated with bisoprolol and ivabradine, respectively, increased exercise tolerance  $\geq 1$  min in the treadmill-test. Ivabradine treatment, in comparison with bisoprolol one, was associated by more expressed increase in chronotropic reserve in treadmill-test ( $p < 0.05$ ) and significant improvement of sensitivity coefficient of brachial artery to tension shift in FMD ( $p < 0.005$ ). In patients with endothelial dysfunction bisoprolol (69.4%) and ivabradine (52.8%) efficacy did not differ significantly. At the same time in patients with normal endothelial functions increase in exercise tolerance  $\geq 1$  min in treadmill-test was observed in 50% ( $p < 0.05$ ) and 20.8% of patients treated with ivabradine and bisoprolol, respectively. Both drugs significantly increased QL, and ivabradine improved erectile function ( $p < 0.005$ ) in comparison with bisoprolol.

**Conclusion.** The  $I_f$ -channel inhibitor ivabradine and beta-blocker bisoprolol have a similar antianginal efficacy in patients with stable angina pectoris. Treatment with ivabradine, in comparison with bisoprolol, was associated with improvement of chronotropic reserve in treadmill-test ( $p < 0.05$ ), sensitivity coefficient of brachial artery to tension shift in FMD test ( $p < 0.005$ ) and erectile function ( $p < 0.005$ ).

**Key words:** stable angina pectoris, ivabradine, bisoprolol, treadmill-test, endothelial function, erectile function.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):536–542**

\*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): kan-alex1978@yandex.ru

Сведения об авторах:

**Курбанов Равшанбек Давлатович** — д.м.н., профессор,  
Директор Республиканского Специализированного Центра  
Кардиологии МЗ РУз

**Кан Александр Олегович** — стажёр-исследователь лаборатории  
Ишемической болезни сердца Республиканского Специализиро-  
ванного Центра Кардиологии МЗ РУз

**Бекметова Феруза Матсапаевна** — к.м.н., старший научный  
сотрудник лаборатории Ишемической болезни сердца  
Республиканского Специализированного Центра  
Кардиологии МЗ РУз

**Шек Александр Борисович** — д.м.н., руководитель лаборатории  
Ишемической болезни сердца Республиканского Специализиро-  
ванного Центра Кардиологии МЗ РУз

Частота сердечных сокращений (ЧСС) играет важнейшую роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Взаимосвязь между ЧСС в покое, ИБС и смертностью была зарегистрирована в ряде эпидемиологических исследований [1,2]. В лечении больных стабильной стенокардией (СС) для снижения ЧСС широко используются бета-адреноблокаторы (БАБ), в частности бисопролол, с доказанной эффективностью у больных СС [3,4]. В последние годы в лечении СС стал применяться представитель нового класса ингибиторов  $I_f$ -каналов — ивабрадин, доказавший свою эффективность [5]. В исследовании INITIATIVE ивабрадин по

антиангинальной эффективности не уступал атенололу [6]. В исследовании BEAUTIFUL установлено, что добавление ивабрадина к стандартной терапии у больных ИБС и ЧСС более 70 уд./мин уменьшает количество инфарктов миокарда и хирургических реваскуляризаций [7]. В экспериментальных исследованиях показано, что ивабрадин при физической нагрузке сохраняет способность к увеличению среднего диаметра коронарных артерий, тогда как под действием пропранолола в этих же условиях отмечалась стойкая вазоконстрикция, приводящая к снижению объёмной скорости коронарного кровотока [8]. Также в экспериментах на животных было показано, что ивабрадин, снижая ЧСС, предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции [9] и уменьшает площадь атеросклеротической бляшки [10].

Несмотря на имеющийся в распоряжении врачей широкий арсенал методов для лечения ИБС, качество жизни пациентов остаётся сложной проблемой. По данным ряда исследований, лишь 54% пациентов полностью удовлетворены качеством проводимой терапии, 33% — умеренно удовлетворены и 13% — не удовлетворены [11, 12]. Также известно, что БАБ, широко используемые в лечении ИБС у части больных могут быть причиной эректильной дисфункции [13], в то же время появились сообщения об улучшении эректильной функции на фоне приёма ивабрадина в экспериментальных исследованиях [14].

Цель исследования — изучить влияние ивабрадина и бисопролола на клинико-гемодинамические показатели, толерантность к физической нагрузке, эндотелиальную функцию, качество жизни и эректильную функцию у пациентов с ИБС.

## Материал и методы

В исследование включены 60 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (по классификации Канадского общества кардиологов), находившихся под наблюдением в лаборатории ИБС Республиканского специализированного центра кардиологии Узбекистана. Все пациенты имели стабильно воспроизводимый порог физической нагрузки по результатам тредмил-теста. Обязательным критерием включения являлось наличие доказательства ИБС в виде положительной пробы с физической нагрузкой (ПФН). Проба считалась положительной, если её проведение прекращалось из-за возникновения лимитирующей стенокардии с сопутствующей депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм. Все пациенты, включённые в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Республиканского специализированного центра кардиологии.

Критерии невключения в исследование: инфаркт

миокарда, нестабильная стенокардия или реваскуляризация миокарда в предшествующие 3 мес; артериальная гипертензия (АГ) II-III степени; гипотония (АД < 100/60 мм рт.ст.); выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, АВ блокада II III степени, синоатриальная блокада, фибрилляция или трепетание предсердий); другие значимые заболевания сердца (поражение клапанного аппарата, кардиопатии и т.д.); уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл, повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) сыворотки более 3 норм.

Предварительно отобранные пациенты принимали стандартную терапию [антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ (ИАПФ)] не менее месяца до включения в исследование. Если ранее больной принимал БАБ, то производилось постепенное снижение дозы в течение 1-2 нед с полной его отменой за 2-3 дня до включения в исследование. Больные не принимали нитраты пролонгированного действия, однако при необходимости могли использовать нитраты короткого действия.

На этапах (рис. 1) исследования изучалось клиническое состояние больных: ЧСС, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое (ДАД) в положении лёжа, вычислялось двойное произведение ( $ДП = ЧСС \times САД / 100$ ), частота приступов стенокардии (ЧПС), количество потребляемых таблеток нитроглицерина (КТН). Больным проводились тредмил-тест по протоколу ModBruce и проба с реактивной гиперемией по методике Celermajer D. и соавт. [15].

Тредмил-тест, проба с реактивной гиперемией проводились исходно и через 14 дн после лечения каждым из препаратов (1-3 этапы). Обследование проводилось утром в одно и то же время через 2 ч после приёма утренней дозы препаратов.

При анализе результатов ПФН учитывали время общей продолжительности нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии, время до лимитирующей стенокардии, время до депрессии сегмента ST на 1 мм, ЧСС, АД, ДП, метаболический эквивалент (METS — кратность количества кислорода, использованного на

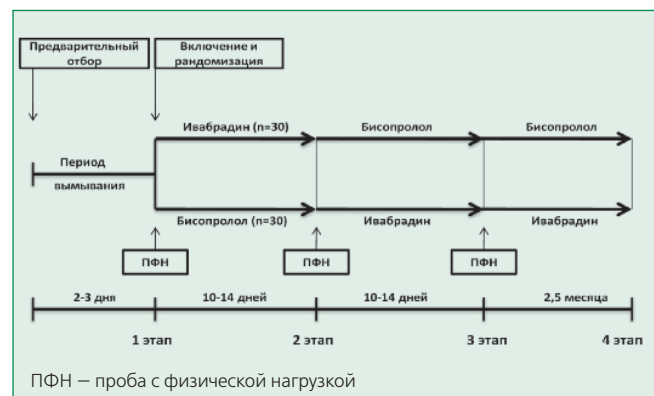


Рисунок 1. Дизайн исследования

высоте нагрузки, к его количеству, используемому в состоянии покоя). METS вычисляли по формуле:

$$\text{METS} = \frac{\text{скорость} \times [0,1 + (\text{угол наклона} \times 1,8)] + 35}{3,5}$$

Также анализировали время до восстановления ЧСС, АД, сегмента ST. На основании полученных результатов вычисляли хронотропный резерв (ХР) по формуле:  $\text{ХР} = (\text{ЧСС}_{\text{макс}} - \text{ЧСС в покое}) / (\text{ЧСС}_{\text{возрастное}} - \text{ЧСС в покое}) \times 100\%$ , где  $\text{ЧСС}_{\text{возрастное}} = 220 - \text{возраст}$ . Прогностически неблагоприятным считали снижение ХР менее 80% [16]. Для количественной оценки риска осложнений высчитывали индекс DTS (Duke Treadmill Score) [17].

При пробе с реактивной гиперемией оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по приросту диаметра плечевой артерии (ПА) в процентах. Нормальной реакцией ПА считалось её расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Вычислялся коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига по формуле:  $K = (DD/D_0) / (Df/\phi_0)$ , где  $D_0$  — исходный диаметр ПА;  $DD$  — изменение диаметра ПА;  $\phi_0$  — исходное напряжение сдвига;  $Df$  — изменение напряжения сдвига. Напряжение сдвига на эндотелий ( $\phi$ ) вычислялось по формуле:  $\phi = 4zV/D$ , где  $z$  — вязкость крови (в среднем 0,05 Пз);  $V$  — максимальная скорость кровотока;  $D$  — диаметр артерии. Снижение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига ( $K$ ) ниже 0,61 считали критерием дисфункции эндотелия [18].

Кроме того, на 1 и 4 этапах исследования изучали биохимические показатели — липиды, глюкоза натощак, С-реактивный белок, а также оценивали качество жизни пациентов с помощью Сиэттлского опросника по стенокардии (SAQ) и эректильную функцию на основании опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции-5).

После исходного обследования пациенты были рандомизированы на 2 группы. Половине пациентов (1 группа) в случайном порядке назначали ивабрадин (Кораксан, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 5 мг/сут на 14 дн с последующей заменой его на бисопролол в начальной дозе 5 мг/сут сроком на 3 мес. Другая половина (2 группа) получала сравниваемые препараты в обратной последовательности. Подбор дозы препаратов в обеих группах проводился индивидуально, путём титрования до достижения снижения ЧСС на 20–25% и более в зависимости от исходного значения. Основными критериями являлись уровень АД и ЧСС, наличие клинических признаков гипотонии (головокружение, слабость), появление побочных эффектов терапии. При возникновении гипотонии (снижение систолического АД < 90 мм рт.ст.), брадикардии (ЧСС < 50 в мин) или проявлении клинических признаков непереносимости препарата (головокружение, слабость) больному вновь

назначали предыдущую дозу, которая считалась индивидуально подобранной для данного пациента.

При проведении статистического анализа полученных данных использовался пакет статистического анализа Statistica 6.0. Соответствие числовых данных нормальному закону распределения оценивалось с применением стандартных критериев. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ). Для сравнения пропорций в связанных (зависимых) группах был использован критерий Мак Нимара. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: Т-критерий Манна-Уитни для двух выборок. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Анализ корреляционной зависимости проводился в зависимости от характера распределения с использованием коэффициентов Пирсона и ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

## Результаты

Исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Применение бисопролола в средней суточной дозе  $6,94 \pm 2,42$  мг/сут и ивабрадина  $10,71 \pm 2,94$  мг/сут сопровождалось снижением ЧСС на  $16,8 \pm 4,6$  (21,8%;  $p < 0,005$ ) и  $16,4 \pm 4,8$  уд/мин (21,4%;  $p < 0,005$ ), соответственно (табл. 2). Хотя все включённые в исследование пациенты с АГ I степени принимали ИАПФ с целью достижения уровня АД менее 140/90 мм рт.ст., при приёме бисопролола наблюдалось некоторое дополнительное снижение САД ( $p < 0,005$ ; 95% ДИ: 4,64–7,86), ДАД ( $p < 0,05$ ; 95% ДИ: 0,67–4,21) в рамках достигнутого целевого значения и ДП ( $p < 0,005$ ; 95% ДИ: 2,7–6,0) по сравнению с исходным уровнем и группой ивабрадина. Оба препарата обладали сходным антиангинальным эффектом по показателям числа при-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией (n=60)

Параметр	Значение
Возраст, лет	46,7±8,5
Длительность ИБС, лет	2,9±1,8
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	6 (10)
Артериальная гипертензия 1 степени, n (%)	41 (68,3)
Сахарный диабет, n (%)	3 (5)
<b>Сопутствующее лечение в момент включения</b>	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	56 (93,3)
Статины, n (%)	55 (91,7)
ИАПФ, n (%)	41 (68,3)

Таблица 2. Изменение клинко-гемодинамических показателей в покое при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этапы)

Параметр	Исходно (n=60)	После приёма бисопролола (n=60)	После приёма ивабрадина (n=60)
ЧСС покоя в положении лёжа, уд/мин	76,6±4,3	59,9±4,1***	60,2±4,1***
САД в положении лёжа, мм рт.ст.	121,8±11,8	112,3±7,4***†††	118,6±7,3
ДАД в положении лёжа, мм рт.ст.	78,4±6,7	74,7±6,8***†	77,0±5,1
Двойное произведение (ЧСС × САД/100)	93,3±9,6	67,2±5,8***†††	71,5±7,0***

\*\*\* – p<0,005 (достоверность различий относительно исходных показателей);  
† – p<0,05, †† – p<0,01, ††† – p<0,005 (достоверность различий между группами приёма бисопролола и ивабрадина)

Таблица 3. Изменение показателей пробы с физической нагрузкой при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этапы)

Параметр	Исходно (n=60)	После приёма бисопролола (n=60)	После приёма ивабрадина (n=60)
ЧСС до пробы, уд/мин	79,1±5,3	62,3±3,5***	63,3±4,7***
ЧСС макс, уд/мин	135,1±19,1	128,4±19,8†	136,5±22,3
САД до пробы, мм рт.ст.	118,3±10,2	111,8±10,6***†††	117,3±8,2
ДАД до пробы, мм рт.ст.	77,2±9,6	73,8±6,9*	75,9±5,6
САД макс, мм рт.ст.	150,9±15,8	145,9±15,9†	152,1±14,9
ДАД макс, мм рт.ст.	85,7±8,5	82,8±10,1	86,2±8,8
Показатель ДП в покое	93,5±10,4	69,6±7,5***†††	74,3±8,1***
Показатель ДП при пиковой нагрузке	204,5±40,1	187,8±36,5*††	208,6±42,5
Хронотропный резерв, %	59,0±18,0	59,1±17,2	66,2±19,0*†
METS	7,8±2,2	9,0±2,0**	9,2±2,1***
Общая продолжительность нагрузки, сек/прирост, сек	697,3±168,6	787,0±120,5***/89,7±87,9	793,7±125,9***/96,4±98,5
Время до возникновения приступа стенокардии, сек/прирост, сек	649,3±172,3	744,6±127,0***/95,2±79,1	756,9±130,2***/107,6±89,6
Время до лимитирующей стенокардии, сек/прирост, сек	692,1±168,1	780,6±119,9***/88,5±85,5	789,4±127,4***/97,3±96,4
Время до депрессии сегмента ST на 1 мм, сек/прирост, сек	675,7±176,1	769,9±120,4***/94,2±88,0	777,5±123,6***/101,8±96,9
Время до восстановления ЧСС, мин	4,4±1,7	3,5±1,5**	3,7±1,5*
Время до восстановления АД, мин	4,2±1,5	3,3±1,1***†††	4,1±1,4
Время до восстановления сегмента ST, мин	3,2±2,2	2,1±2,2**	1,8±2,0***
Индекс DTS (Duke Treadmill Score)	-7,6±3,7	-4,1±4,4***	-3,6±4,7***

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,005 (достоверность различий относительно исходных показателей);  
† p<0,05, †† p<0,01, ††† p<0,005 (достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином)

ступов стенокардии (3,1±2,5 и 2,8±2,4) и количества потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю (0,7±1,3 и 0,6±1,6), соответственно, на фоне приёма бисопролола и ивабрадина.

По результатам тредмил-теста, после 2-недельного лечения антиангинальный эффект по достигнутому приросту продолжительности физической нагрузки более 1 мин, по сравнению с исходом, был отмечен у 30 пациентов при приёме бисопролола и у 31 при лечении ивабрадином.

Как видно из табл. 3, максимальная ЧСС (p<0,05; 95% ДИ: 4,71-11,52) и максимальное САД (p<0,05;

95% ДИ: 2,73-9,61) на высоте нагрузки были несколько меньше после приёма бисопролола по сравнению с ивабрадином, хотя по времени общей продолжительности нагрузки времени до появления приступа стенокардии, времени до лимитирующей стенокардии и времени до депрессии сегмента ST на 1 мм эффект обоих препаратов достоверно не отличался. Показатель ДП был ниже при лечении бисопрололом, чем у ивабрадина как в покое (p<0,005; 95% ДИ: 6,7-14,10), так и на высоте нагрузки (p<0,01; 95% ДИ: 13,89-27,81).

Хронотропный резерв статистически значимо был выше при приёме ивабрадина по сравнению как с ис-



Таблица 4. Изменение показателей пробы с реактивной гиперемией при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этапы)

Параметр	Исходно (n=60)	После приёма бисопролола (n=60)	После приёма ивабрадина (n=60)
Изменение диаметра ПА, %	7,7±8,4	8,3±9,7	10,9±8,7*
Коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига	0,73±0,97	0,53±0,86	1,17±1,07*+++
* p<0,05 (достоверность различий относительно исходных показателей); +++ p<0,005 (достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином)			

Таблица 5. Прирост общей продолжительности нагрузки при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этап) в зависимости от исходного состояния эндотелиальной функции

Динамика диаметра ПА	Бисопролол (n=60)		Ивабрадин (n=60)	
	прирост ПФН ≥1 мин	прирост ПФН <1 мин	прирост ПФН ≥1 мин	прирост ПФН <1 мин
Раскрытие ПА < 10%, n (%)	25 (41,7)*	11 (18,3)	19 (31,7)	12 (20)
Раскрытие ПА ≥ 10%, n (%)	5 (8,3)	19 (31,7)	17 (28,3)	12 (20)(*)
* p<0,05 (относительно группы бисопролола с нормальной эндотелиальной функцией); (*) p<0,05 (относительно группы бисопролола с нормальной эндотелиальной функцией; критерий Мак-Нимара)				

ходом, так и с бисопрололом (p<0,05; 95% ДИ: 1,61-7,87).

При приёме бисопролола (p<0,01) и ивабрадина (p<0,05) быстрее восстанавливались ЧСС и депрессия сегмента ST (p<0,01 и p<0,005, соответственно) по сравнению с исходом, САД и ДАД (p<0,005, 95% ДИ: 0,96-1,47) после пробы восстанавливались несколько быстрее на фоне бисопролола как по сравнению с исходом, так и в сравнении с ивабрадином.

Прирост общей продолжительности нагрузки на 1 удар снижения ЧСС составил на фоне бисопролола 6,3 сек, на фоне ивабрадина — 7,4 сек.

Индекс DTS улучшился при приёме и бисопролола (p<0,005), и ивабрадина (p<0,005). Исходно 15 пациентов имели высокий риск согласно индексу DTS, после приёма бисопролола — 3, после приёма ивабрадина — 4 пациента.

По результатам пробы с реактивной гиперемией у 24 из 60 обследованных наблюдалось раскрытие ПА ≥10%, то есть отмечалась нормальная эндотелиальная функция, нарушение ЭЗВД различной степени отмечалось у 36 пациентов. Как видно из табл. 4, лечение ивабрадином сопровождалось достоверным улучшением раскрытия ПА (p<0,05) и коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига как по сравнению с исходом (p<0,05), так и в сравнении с бисопрололом (p<0,005, 95% ДИ: 0,29-0,99).

При сравнении частоты достижения прироста толерантности к ФН (ДТ≥1 мин) в зависимости от состояния ЭЗВД (ДД ≥ 10%) при лечении бисопрололом и ивабрадином было обнаружено (табл. 5), что бисопролол преимущественно оказывал эффект по ре-

зультатам ПФН у больных с нарушенной эндотелиальной функцией (ДД<10%) (ОШ 8,6; 95% ДИ 2,5-9,1; p<0,001), тогда как эффективность ивабрадина не зависела от исходного состояния эндотелиальной функции.

Как видно из табл. 5, при нормальной эндотелиальной функции эффект ивабрадина по результатам ПФН наблюдался у 50% (p<0,05) больных, тогда как бисопролол был эффективен лишь у 20,8% обследованных. У больных с нарушенной эндотелиальной функцией эффективность бисопролола (69,4%) и ивабрадина (52,8%) существенно не различалась.

На фоне 3-месячной терапии бисопрололом и ивабрадином не было выявлено достоверных изменений показателей липидного, углеводного обмена и С-реактивного белка.

По результатам Сиэттлского опросника по стенокардии, на фоне 3-месячной терапии отмечалось достоверное улучшение показателей качества жизни больных в обеих группах (табл. 6). Между лечением бисопрололом и ивабрадином по показателям SAQ достоверных различий не выявлено.

По результатам опросника МИЭФ-5 исходно в 1 группе было 17,7±4,6 баллов, после трёх месяцев приёма бисопролола — 17,2±4,8 баллов. Во 2 группе исходно было 19,0±4,0 баллов, после лечения ивабрадином — 21,1±2,9 балл (p<0,05). Таким образом, в результате 3-месячной терапии бисопрололом не было выявлено достоверного ухудшения эректильной функции. При приёме ивабрадина отмечалось улучшение эректильной функции как в сравнении с исходом, так и в сравнении с бисопрололом (табл. 6).

Таблица 6. Изменение показателей качества жизни по Сиеэтлскому опроснику по стенокардии и эректильной функции по опроснику МИЭФ-5 (4 этап)

Динамика диаметра ПА	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)	
	Исход	После приёма бисопролола	Исход	После приёма ивабрадина
Ограничение физической активности	62,6±18,8	76,0±15,8***	61,7±21,2	76,9±19,2***
Стабильность течения стенокардии	52,5±12,0	72,5±12,0***	55,0±13,8	76,7±17,3***
Тяжесть стенокардии	44,0±19,2	65,0±19,6***	50,0±18,9	73,3±17,9***
Удовлетворённость лечением	57,1±14,6	71,0±13,1***	56,5±15,6	73,8±12,2***
Восприимчивость болезни	28,1±9,4	35,8±13,5*	27,2±10,0	37,6±13,0***
Суммарный балл	48,9±7,7	64,1±9,4***	50,1±8,6	67,6±9,9***
МИЭФ-5	17,7±4,6	17,2±4,8	19,0±4,0	21,1±2,9*†††

\* p<0,05, \*\*\* p<0,005 (достоверность различий относительно исходных показателей);  
††† p<0,005 (достоверность различий между группами)

Из 60 пациентов, включённых в исследование, прекративших участие в исследовании из-за неблагоприятных событий или по каким-либо иным причинам, не было. В итоговый анализ вошли все пациенты, включённые в исследование. У 1 больного при приёме ивабрадина были кратковременные головные боли при первом приёме препарата, не наблюдавшиеся в последующем. Также у 1 больного при приёме ивабрадина наблюдались «фосфены» (световые явления, описываемые как повышение яркости ограниченных зон зрения), о которых сообщалось в предыдущих исследованиях ивабрадина [5,6]. Эти симптомы появлялись в большинстве случаев в сумеречное время, не ограничивали повседневную активность больного и не привели к отмене ивабрадина.

## Обсуждение

Как показали результаты исследования, ивабрадин в дозах 10-15 мг/сут не уступал бисопрололу по снижению ЧСС, времени общей продолжительности нагрузки и времени до депрессии сегмента ST на 1 мм. На пике нагрузки при лечении ивабрадином были выше ЧСС<sub>макс</sub> и САД<sub>макс</sub>, что по литературным данным [8] связано с тем, что ивабрадин обладает дополнительным коронарорасширяющим действием, удлиняя медленную спонтанную диастолическую деполяризацию, во время которой происходит кровенаполнение коронарных артерий, не влияя при этом на потенциал действия. Схожие данные были получены в исследовании INITIATIVE, где также на фоне приёма атенолола на высоте нагрузки были меньше АД и ЧСС [6]. При лечении бисопрололом не было выявлено статистически значимого изменения в отношении влияния на эндотелиальную функцию, тогда как ивабрадин улучшал данный показатель и по приросту диаметра ПА, а также в отличие от бисопролола увеличивал коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига. Эффект БАБ на эн-

дотелиальную функцию неоднозначно оценивается по данным литературы [19]. Так, если в отношении не-селективных БАБ первого поколения доказано негативное влияние на эндотелиальную функцию [20], то только в отношении БАБ третьего поколения (небиволол, карведилол), обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами, доказан положительный эффект на эндотелий-зависимую вазодилатацию [21,22]. В отношении эндотелиальных эффектов селективных БАБ второго поколения имеются данные об их благоприятном воздействии при длительном применении [23], однако, как известно, при использовании высоких доз наблюдается эффект блокирования бета2-адренорецепторов.

Не исключено, что при коротком курсе лечения у больных стабильной стенокардией напряжения с нормальной эндотелиальной функцией в большей степени реализуется дополнительное коронарорасширяющее действие ивабрадина при физической нагрузке, тогда как при нарушенной эндотелиальной функции это преимущество перед БАБ менее выражено. В связи с этим выявленные отличия в эффектах влияния бисопролола и ивабрадина на эндотелиальную функцию при коротком курсе лечения (10-14 дн) могут иметь важное значение в разработке методов дифференцированной фармакотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения.

В исследовании оба препарата показали метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обменов. Метаболическая нейтральность бисопролола была показана ранее Saku K. и соавт. [24]. Улучшение показателей КЖ, полученных в нашем исследовании, согласуется с предыдущими исследованиями с участием БАБ и ивабрадина. Так, в исследовании Кукес В.Г. и соавт. сравнивали эффективность применения различных бета-адреноблокаторов на показатели КЖ. Было выявлено улучшение КЖ на фоне приё-

ма бисопролола в сравнении с атенололом и метопрололом [25]. Кошелева и соавт. изучали КЖ по опроснику SAQ у больных стабильной стенокардией на фоне 6-месячной терапии [26]. У больных, получавших стандартную терапию, КЖ улучшилось на 15%, у больных, получавших ивабрадин дополнительно к стандартной терапии, КЖ улучшилось на 28%.

По влиянию на эректильную функцию бисопролол не оказывал негативного эффекта, что согласуется с некоторыми литературными данными [27,28]. В то же время, при приёме ивабрадина отмечалось улучшение эректильной функции, что, возможно, связано с тем, что часть пациентов до включения в исследование длительно принимала различные БАБ. Также, по литературным данным, в экспериментальных исследованиях была показана возможность ивабрадина посредством снижения ЧСС улучшать эндотелиальную и эректильную функции

[9, 14], чем может объясняться влияние на улучшение показателей по опроснику МИЭФ-5. Полученные данные требуют дальнейшего изучения на более широком контингенте больных.

## Заключение

Ингибитор  $I_f$ -каналов ивабрадин по антиангинальной эффективности не уступал бета-1-селективному адrenoблокатору бисопрололу у больных стабильной стенокардией напряжения. У больных с нормальной эндотелиальной функцией эффект 2-недельного лечения ивабрадином по результатам нагрузочного теста наблюдался чаще ( $p<0,05$ ), чем при назначении бисопролола. 3-месячное лечение ивабрадином, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось улучшением эректильной функции, по результатам опросника МИЭФ-5 ( $p<0,005$ ).

## Литература

- Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1489-1494.
- Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected of proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974
- Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 231-238.
- Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20-24.
- Borer J.D., Fox K., Jaillon P. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an  $I_f$  inhibitor in stable angina. *Circulation* 2003;107:817-823.
- Tardif J.C., Ford I., Tendera M. et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Efficacy of ivabradine, a new selective  $I_f$  inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
- Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995: 275: 659-666.
- Drouin A., Gendron M.E., Thorin E. et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J of Pharmacol* 2008; 154: 749-757.
- Custodis F., Baumhakel M., Schlimmer N. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-2387.
- Asadi-Lari M., Packham C., Gray D. Patients' satisfaction and quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1: 57.
- Asadi-Lari M., Packham C., Gray D. Psychometric properties of a new health needs analysis tool designed for cardiac patients. *Public Health* 2005; 119: 590-598.
- The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
- Baumhakel M., Custodis F., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2010;212(1):55-62.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115
- Bernard A., Ducardonnet A., Hoffman O. et al. Exercise Testing in Cardiology. Paris: Springer; 2009.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ; 2007).
- Manak N.A., Karпова I.S., Karoza A.E. et al. A differentiated approach to the correction of endothelial dysfunction in patients with stable angina with risk factors for coronary heart disease (hypertension, hypercholesterolemia, smoking). Minsk: Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" MOH Rep. Belarus; 2004. Манак Н.А., Карпова И.С., Кароза А.Е. и др. Дифференцированный подход к коррекции эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией с факторами риска ишемической болезни сердца (артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, курением). Минск: Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ Респ Беларусь; 2004.
- Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62(2): 265-284.
- Flammer A.J., Hermann F., Wiesel P. et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007;25(4):785-791.
- Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(5 Suppl. 1): S401-S403.
- Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-439.
- Grigor'eva N.Iu., Sharabrin E.G., Kuznetsov A.N. et al. Effects of beta 1-adrenoblocker bisoprolol on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Ter Arkh* 2009;81(3):28-31. Russian (Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. и др. Влияние бета-1 адrenoблокатора бисопролола на эндотелиальную дисфункцию у больных стабильной стенокардией напряжения с хронической обструктивной болезнью лёгких. Тер Архив 2009;3:28-31).
- Saku K., Liu K., Takeda Y. et al. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin Ther* 1995; 17(6): 1136-1146.
- Kukes V.G., Ostroumova O.D., Mamaev V.I. et al. Efficacy and safety of different beta-blockers in patients with isolated systolic hypertension associated with diabetes mellitus and obstructive pulmonary diseases. *Ter Arkh* 2003;75(8):43-7. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер архив 2003; 75 (8): 43-47).
- Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Dynamics of structural functional parameters of cardiovascular system in patients with Stable Angina and Congestive Heart Failure treated with Ivabradine for six months. *Kardiologiya* 2010;50(9):34-40. Russian (Кошелева Н.А., Ребров А.П. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии ивабрадином. Кардиология 2010: 9:34-40).
- Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L. et al. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 18(4): 325-331.
- Prisant L.M., Weir M.R., Frishman W.H. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1(1): 22-26.

Поступила 05.04.2011

Принята в печать 18.05.2011