

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИВАБРАДИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.И. Кондратьев

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России;  
МУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

**Контакты:** Аркадий Иванович Кондратьев [reki@bsmp1.omsk.ru](mailto:reki@bsmp1.omsk.ru)

**Цель исследования** – изучение клинико-фармакологических эффектов применения ивабрадина в составе комплексной терапии при остром коронарном синдроме на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

**Материалы и методы.** Обследованы 36 пациентов с острой коронарной недостаточностью (нестабильная стенокардия) и явлениями острой левожелудочковой недостаточности (I–III класса по Киллипу) на фоне сопутствующего СД 2.

**Результаты.** Назначение ивабрадина в комплексной терапии осложненной нестабильной стенокардии при СД 2 приводило к уменьшению клинических проявлений, снижению частоты сердечных сокращений и уменьшению числа эпизодов ишемии миокарда. У больных, получавших ивабрадин, отмечена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка (12,3% к исходной). Зафиксировано отсутствие побочных реакций, в том числе – гипотензивных осложнений.

**Заключение.** Терапия ивабрадином характеризовалась высокой антишемической и антиангинальной эффективностью, хорошей переносимостью, не приводила к развитию толерантности и не сопровождалась возникновением синдрома отмены.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, сахарный диабет 2-го типа, лечение

## CLINICAL EFFECTIVENESS AND SAFETY OF IVABRADINE USE IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

*A.I. Kondratiev*

*Omsk State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia;  
Municipal City Hospital of Emergency Medical Care № 1, Omsk*

**Aim** – to estimate the clinical and pharmacological effects of ivabradine in complex treatment of patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus type 2 (DM 2).

**Materials and methods.** The study included 36 patients with acute coronary insufficiency (unstable angina) and acute left ventricular failure (Killip class I–III) during concomitant type 2 diabetes.

**Results.** Prescribing ivabradine in treatment of unstable angina pectoris complicated by type 2 diabetes led to decrease in clinical symptoms, heart rate and reduce in number of myocardial ischemia episodes. Patients treated with ivabradine, showed a significant tendency to increase left ventricular ejection fraction (12.3%). No adverse reactions were recorded, including hypotensive complications.

**Conclusion.** Ivabradine therapy was characterized by high ischemic and antianginal efficacy, good tolerability, did not lead to the development of tolerance and was not accompanied by the appearance of withdrawal syndrome.

**Key words:** acute coronary syndrome, diabetes mellitus type 2, treatment

### Введение

В настоящее время доказано, что синусовая тахикардия при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) – важный фактор, определяющий негативные прогностические эффекты заболевания. Подтверждено также неблагоприятное влияние повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на прогноз пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Увеличение ЧСС сопряжено с более высо-

ким риском смерти, в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС) [2–4]. На сегодняшний день возможности медикаментозного уменьшения ЧСС при лечении больных СД 2 с дестабилизацией ИБС ограничены. Так, наиболее часто применяют  $\beta$ -адреноблокаторы, что связано с их высокой антиангинальной эффективностью и положительным влиянием на прогноз ИБС, несмотря на наличие отрицательного инотропного эффекта различной сте-

пени выраженности. Минимизация побочных эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов достигается назначением  $\beta_1$ -селективных препаратов, а также малых и сверхмалых доз, часто далеких от целевых, что обусловлено существованием осложнений или неустойчивостью гемодинамики. Применение блокаторов медленных  $Ca^{++}$ -каналов с урежающим действием также имеет ряд существенных гемодинамических ограничений и меньшую степень доказательности при ИБС [5]. Это диктует необходимость поиска путей оптимизации и улучшения пульс-урежающей защиты в расчете на специфические брадикардические эффекты препаратов при ОКС [6]. В настоящее время широко применяется препарат ивабрадин, селективно и специфически ингибирующий  $f$ -каналы синусового узла, что приводит к возникновению изолированного отрицательного хронотропного влияния на сердце и сопровождается определенным положительным инотропным действием [7, 8]. Ивабрадин тормозит медленную спонтанную диастолическую деполяризацию (уменьшает If-ток) и тем самым способствует увеличению времени, необходимого для достижения порогового значения мембранныго потенциала, не оказывая при этом влияния на активность других видов ионных каналов в пейсмекерных клетках и сократительных кардиомиоцитах желудочков. Увеличение продолжительности диастолы приводит к тому, что использование ивабрадина, в отличие от применения атенолола, сопровождается максимальным увеличением коронарного кровотока при нагрузке, что способствует предупреждению развития ишемии миокарда и нестабильной стенокардии (НС) [9]. В эксперименте при применении данного препарата зарегистрировано уменьшение зоны и глубины острой ишемии и, как следствие, оглушение миокарда [10]. В ряде многоцентровых клинических исследований доказана высокая эффективность использования ивабрадина у больных со стабильной стенокардией [2], а при экспериментальном ОКС у животных отмечено, что препарат тормозил патологическое ремоделирование миокарда с исходом в хроническую сердечную недостаточность – ХСН (Shift) [2]. Результаты исследования BEAUTIFUL подтверждают возможность практического положительного и безопасного применения ивабрадина в сочетании с  $\beta$ -блокаторами [2]. Особенно уязвимой группой пациентов с позиции развития осложнений, ассоциирующихся с тахикардией, являются больные ОКС, возникшим на фоне нарушения толерантности к глюкозе и/или имеющегося СД 2 [11, 12]. Помимо снижения ЧСС ивабрадин вызывает уменьшение потребности миокарда в кислороде и повышение коронарной перфузии, что определяет показания к использованию его при НС. Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяет сохранить сократимость миокарда, что особенно актуально в от-

ношении пациентов с систолической дисфункцией [7]. В любом случае, ЧСС сегодня рассматривают как важный фактор, определяющий потребность миокарда в кислороде и уровень метаболических запросов миокарда при СД 2.

**Цель исследования** – изучение клинико-фармакологических эффектов применения ивабрадина в составе комплексной терапии при ОКС (НС II–III класса по Браунвальду), возникшем на фоне СД 2.

### Материалы и методы

В исследование были включены 36 больных в возрасте от 36 до 64 лет (средний возраст  $56 \pm 4,3$  года), поступивших по скорой помощи в отделение кардио-реанимации Омской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 с диагнозом ОКС, установленным на основании типичной клинической картины и динамики электрокардиограмм (ЭКГ) и отрицательной качественной реакции на тропонин I [13]. У всех пациентов с НС отмечены явления острой левожелудочковой недостаточности (ОЛН) I–III класса по Киллипу, возникшей на фоне сопутствующего СД 2. В качестве группы контроля ( $n=18$ ) использованы данные обследованных в Центре здоровья практически здоровых лиц (средний возраст  $48 \pm 5,21$  года), сравнимых по гендерному составу. Для оценки нарушений углеводного обмена ежедневно каждые 3 ч, начиная с 8 и до 23 ч, пациентам проводили исследование гликемического профиля. Кратность контроля гликемии определяли в зависимости от тяжести состояния и степени компенсации СД 2 у больного. Для долгосрочной оценки состояния углеводного обмена исследовали уровень гликозилированного гемоглобина диагностическим набором Диабет-тест усовершенствованный. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту, возведенному в квадрат ( $m^2$ ). Изучение липидного спектра крови включало определение содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) стандартными наборами фирмы «Ольвекс» и на анализаторе Gemtor, концентрацию липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) и низкой (ЛПНП) плотности и коэффициента атерогенности (КА) рассчитывали на основании показателей основных липидных фракций по формуле Фридвальда. У всех пациентов, участвовавших в исследовании, учитывали наличие артериальной гипертонии.

Больные ( $n=36$ ) были разделены на 2 группы. В 1-ю группу ( $n=18$ ) вошли пациенты с верифицированным диагнозом НС без дальнейшего развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и не получавших ивабрадин, которым в качестве пульс-урежающего препарата по мере уменьшения явлений ОЛН назначали применение метопролола тартрата в дозе 25–100 мг/сут, во 2-ю ( $n=18$ ) – больные с верифицированным диагнозом НС без дальнейшего развития ОИМ, у которых на фоне проведения комплексной

Таблица 1. Основные клинико-антропометрические показатели

Показатель	Группа контроля (n=18)	Все больные (n=36)	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)
Рост, см	178,3±4,1	172,6±6,5*	176,1±4,5	169,3±7,9
Вес, кг	89,2±9,3	81,4±11,2	83,3±14,9	72,4±10,2
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,1±0,04	1,9±0,05	1,72±0,04	1,84±0,09
ИМТ (Кетле), кг/м <sup>2</sup>	21,7±3,2	27,2±2,4*	26,5±3,7	26,8±2,5
Масса тела, n (%):				
избыточная	0	6 (16,7)	4 (22,2)	2 (11,1)
нормальная	18 (100)	30 (83,3)	14 (87,2)	16 (98,9)

Примечание.  $p < 0,05$

терапии с включением метопролола тартрата в дозе  $\leq 50$  мг/сут дополнительно был использован ивабрадин методом титрования от 10 до 15 мг/сут. Отмечено, что у пациентов 2-й группы, имевших синусовый ритм и ЧСС в покое 90–120 уд/мин и более, предварительное назначение метопролола не приводило к достижению рекомендуемых показателей артериального давления (АД) и ЧСС, однако вызывало снижение систолического АД (САД)  $< 100$  мм рт. ст. В течение всего периода использования ивабрадина у больных также оценивали вероятность возникновения побочных реакций (нарастание ОЛН, брадикардия, отсутствие стабилизации ангинозного синдрома, гипотония, изменение зрительного восприятия). Пациенты обеих групп имели в анамнезе артериальную гипертонию, гипер- и дислипидемию, гипергликемию и были сопоставимы также не только по наличию факторов риска, но и по возрасту, полу, росту, массе тела (табл. 1). Всем больным в 1-е и 5-е сутки пребывания в стационаре проводили функциональные исследования метаболических, гемодинамических и электрофизиологических показателей. Критериями включения в исследование служили диагноз НС без исхода в ОИМ, госпитализация в отделение кардиореанимации в течение ближайших 12 ч после развития ангинозного приступа, наличие признаков ОЛН I–III класса по Киллипу, сопутствующий СД 2, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения являлись наличие несинусовых пароксизмальных тахиаритмий, отсутствие возможности длительного наблюдения за пациентом, отказ пациента от добровольного участия в исследовании, развитие ОИМ в период основного наблюдения. Все больные подписывали информированное согласие, было получено разрешение локального этического комитета на исследование. В исследование вошли пациенты, не подвергшиеся выполнению коронаровентрикулографии.

Назначение ивабрадина осуществляли в соответствии с инструкцией к препарату с учетом показаний

и противопоказаний. Всем пациентам двукратно проводили холтеровское мониторирование ЭКГ синхронно в 12 общепринятых отведениях, а также запись тетраполярной интегральной реограммы по М.И. Тищенко, где ОЦК – объем циркулирующей крови, УОС – ударный объем сердца, МОК – минутный объем крови, СИ – сердечный индекс, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов. Для оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) использовали определение следующих параметров: стандартное отклонение RR-интервалов (SDNN, мс); среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR (RMSSD, мс); стандартное отклонение средних RR, вычисленных за короткие (5-минутные) интервалы (SDANN, мс), средний показатель 5-минутных стандартных отклонений RR-интервалов (SDNN ind, мс); долевая представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс (pNN50, %), триангулярный индекс – интеграл плотности распределения, отнесенный к максимуму плотности распределения (HRVti). В 1-е и 5–6-е сутки осуществляли эхокардиографическое исследование. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Выполняли проверку на нормальность распределения признака по Колмогорову–Смирнову. В случае нормального (или близкого к нормальному) распределения при условии равенства дисперсий распределения признаков в 2 сравниваемых группах применяли методы параметрической статистики. Различия между независимыми выборками определяли с помощью t-критерия для независимых выборок и дисперсионного анализа, различия между зависимыми выборками – с использованием t-критерия для зависимых выборок и дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Степень связи между 2 переменными устанавливали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена в зависимости от типа распределения. В случае ненормального распределения или, если не

удалось установить тип распределения, применяли методы непараметрической статистики. Различия между независимыми выборками определяли с помощью двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова и рангового дисперсионного анализа ANOVA. Для установления различия между зависимыми выборками использовали W-критерий Уилкоксона парных сравнений. Во всех случаях при сравнении групп предпочтение отдавали наиболее чувствительному из примененных критериев. В зависимости от метода исследования материал был представлен как среднее  $\pm$  стандартное отклонение среднего ( $M \pm \sigma$ ) – параметрический анализ или как медиана  $\pm$  среднее квартильное отклонение ( $Me \pm Q$ ) – непараметрический анализ (в интервале  $Me \pm Q$  находится половина всех вариантов). В качестве вторичных (суррогатных) конечных точек использовали период и характер наступления клинической и инструментальной положительной динамики ОКС и синдрома ОЛН.

### Результаты

При анализе показателей центральной гемодинамики, насыщения крови кислородом, углеводного и липидного обменов (табл. 2) у больных НС и ОЛН I–III класса по Киллипу по сравнению с таковыми у лиц группы контроля продемонстрирована достоверная разница. В группе больных зарегистрированы тахикардия различной степени выраженности, снижение насосной функции сердца (уменьшение УОС, СИ), недостаточность сосудистой реакции (разнонаправленные изменения ОПСС), гиперволемия (увеличение МОК, ОЦК). Отмечено наличие гипергликемии, ги-

пер- и дислипидемии, снижение насыщения крови кислородом по показателю капиллярной сатурации.

В табл. 3 охарактеризованы отдельные проявления ОЛН в 1-й и 2-й группах больных, которые были сравнимы по исходным гемодинамическим показателям, имели систоло-диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), однако по степени выраженности ОЛН не достигали кардиогенного шока.

Во 2-й группе с включением в комплексную терапию ивабрадина имеют место более выраженное снижение ЧСС от тахикардии к нормокардии при отсутствии гипотензивных реакций, более эффективное купирование проявлений ОЛН, вероятно, за счет ликвидации физиологически неоправданной тахисистолии, а также положительные сдвиги в показателях ВСР, указывающих как на уменьшение депрессии парасимпатической активности (защитное vagusное влияние), так и на снижение симпатической активности по воздействию на величину «порога фибрилляции» желудочков и эктопические аритмии.

Во 2-й группе купирование явлений ОЛН (синусовая тахикардия в сочетании с преимущественно систолической недостаточностью ЛЖ) происходило более эффективно, что было подтверждено также неинвазивными методами исследования – динамической интегральной реографией и эхокардиоскопией в динамике.

### Обсуждение

Известно, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов способствует существенному улучшению прогноза у больных ОКС, что более выражено на фоне СД 2 [14]. Дока-

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики, насыщения крови кислородом, углеводного и липидного обменов ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа контроля (n=18)	Все больные (n=36)	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)
ЧСС, уд/мин	87,9 $\pm$ 2,1	112 $\pm$ 2,4*	104,5 $\pm$ 2,5*	98 $\pm$ 2*
УОС, мл	92,3 $\pm$ 1,2	39,7 $\pm$ 1,1*	38,7 $\pm$ 2,5*	42,6 $\pm$ 1,2*
МОК, л	6,1 $\pm$ 0,6	7,8 $\pm$ 0,1*	5,2 $\pm$ 0,3*	6,5 $\pm$ 0,1
СИ, л/мин $\times$ м <sup>2</sup>	3,3 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,1*	2,4 $\pm$ 0,2*	3,5 $\pm$ 0,1
ОПСС, дин/с $\times$ см <sup>-5</sup>	2254 $\pm$ 54,1	1027,8 $\pm$ 52*	2031 $\pm$ 61*	1681,2 $\pm$ 20*
ОЦК, л	4,51 $\pm$ 0,02	6,1 $\pm$ 0,2*	4,6 $\pm$ 0,1*	4,78 $\pm$ 0,02*
SaO <sub>2</sub> , %	98 $\pm$ 0,6	91 $\pm$ 0,9*	96 $\pm$ 0,9**	95 $\pm$ 0,7**
Гликемия, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,2	14,8 $\pm$ 0,7*	10,1 $\pm$ 0,3*	7,7 $\pm$ 0,6*
HbA1c, %	4,1 $\pm$ 0,03	11,3 $\pm$ 0,2*	12,5 $\pm$ 0,5	11,9 $\pm$ 0,3*
ОХС, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,92	7,9 $\pm$ 1,8*	7,1 $\pm$ 0,9*	6,91 $\pm$ 1,5*
ТГ, ммоль/л	1 $\pm$ 0,08	2,1 $\pm$ 0,4*	2,5 $\pm$ 0,8*	3 $\pm$ 0,9*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 $\pm$ 0,02	0,8 $\pm$ 0,04*	0,9 $\pm$ 0,07	1,2 $\pm$ 0,04*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,3 $\pm$ 0,01	0,9 $\pm$ 0,6*	1,2 $\pm$ 0,04*	1,4 $\pm$ 0,03*
КА	3 $\pm$ 0,21	4,2 $\pm$ 0,7*	4,6 $\pm$ 0,07	3,8 $\pm$ 0,06**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,09*	4,9 $\pm$ 0,1**	5 $\pm$ 0,2*

Примечание. HbA1c – гликеризированный гемоглобин, ХС – холестерин; \*p < 0,05; \*\*p < 0,005 – достоверные различия с группой контроля.

Таблица 3. Гемодинамические и отдельные клинические показатели при ОЛН

Показатель	Группа контроля (n = 18)	Все больные (n = 36)	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 18)
Нормокардия, n (%)	18 (100)	3 (8,3)	1 (5,5)	2 (11,1)
Тахикардия, n (%)	0	33 (91,7)	17 (94,4)	16 (88,9)
Брадикардия, n (%)	0	0	0	0
САД, мм рт. ст. (M ± σ)	123,9 ± 5,3	92,2 ± 4,7	91,2 ± 8,2	89,8 ± 6,38
ДАД, мм рт. ст. (M ± σ)	73,8 ± 7,2	51,7 ± 5,4	56,3 ± 4,8	57,2 ± 2,4
Тахикардия, n (%):				
100–110 мин <sup>-1</sup>	—	21 (58,3)	9 (50)	12 (66,7)
110–120 мин <sup>-1</sup>	—	12 (33,3%)	8 (44,4)	4 (22,2)
Трехчленный ритм («ритм галопа»), n (%)	—	29 (80,6)	14 (77,8)	15 (83,3)
Тахипноэ, n (%):				
20–25	—	23 (63,9)	12 (66,7)	11 (61,1)
25–30	—	13 (36,1)	6 (33,3)	7 (38,9)
Умерло в период наблюдения	—	1	1	0
Формирование ИМ в период наблюдения	—	2	1	1

Примечание. ДАД – диастолическое АД, ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 4. Динамика показателей ВСР (M ± σ) в 1-й и 2-й группах

Показатель	Группа контроля (n = 18)	1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 18)	
		1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	87,9 ± 2,1	104,5 ± 2,5 <sup>+</sup>	87,3 ± 7,1 <sup>**</sup>	98 ± 2,5 <sup>+</sup>	81 ± 4,3 <sup>**</sup>
SDNN, мс	118,5 ± 9,6	94,25 ± 6,7 <sup>+</sup>	89,1 ± 43,21 <sup>**</sup>	95,25 ± 9,65 <sup>+</sup>	74,1 ± 4,06 <sup>**</sup>
rMSSD, мс	112,7 ± 16,8	27,6 ± 3,45 <sup>+</sup>	31,6 ± 2,55 <sup>**</sup>	31,33 ± 7,95 <sup>+</sup>	33,6 ± 2,01 <sup>**</sup>
SDANN, мс	125,3 ± 12,7	81,47 ± 7,64 <sup>+</sup>	109,6 ± 5,47 <sup>**</sup>	82,67 ± 7,64 <sup>+</sup>	127,6 ± 9,44 <sup>**</sup>
SDNN ind, мс	18,2 ± 0,9	40,6 ± 7,54 <sup>+</sup>	33,53 ± 1,12 <sup>**</sup>	41,0 ± 7,55 <sup>+</sup>	28,63 ± 1,89 <sup>**</sup>
PN50, %	15,5 ± 1,1	9,1 ± 4,87 <sup>+</sup>	10,11 ± 1,1 <sup>**</sup>	8,4 ± 4,77 <sup>+</sup>	9,33 ± 1,02 <sup>**</sup>
HRVti	24,5 ± 4,7	18,25 ± 1,48 <sup>+</sup>	21,1 ± 0,75 <sup>**</sup>	17,34 ± 1,98 <sup>+</sup>	25,20 ± 1,23 <sup>**</sup>

Примечание. Значимость различий в динамике данных 1-й и 2-й групп: \*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01. Значимость различий по сравнению с группой контроля: <sup>+</sup>p ≤ 0,05; <sup>++</sup>p ≤ 0,01.

Таблица 5. Динамика гемодинамических показателей (M ± σ) в 1-й и 2-й группах

Показатель	Группа контроля (n = 18)	1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 18)	
		1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	87,9 ± 2,1	104,5 ± 2,5 <sup>+</sup>	87,3 ± 7,1 <sup>*</sup>	98 ± 2 <sup>+</sup>	81 ± 4,3 <sup>*</sup>
УОС, мл	92,3 ± 1,2	38,7 ± 2,5 <sup>+</sup>	46,8 ± 14,1 <sup>*</sup>	42,6 ± 1,2 <sup>+</sup>	59,3 ± 7,3 <sup>*</sup>
МОК, л	4,1 ± 0,6	5,2 ± 0,3 <sup>+</sup>	4,9 ± 1,1 <sup>*</sup>	6,5 ± 0,1	5,1 ± 0,9 <sup>*</sup>
СИ, л/мин × м <sup>2</sup>	3,3 ± 0,1	2,4 ± 0,2 <sup>+</sup>	2,8 ± 0,7 <sup>*</sup>	3,5 ± 0,1	3,8 ± 1,1 <sup>*</sup>
ОПСС, дин × см × с <sup>-5</sup>	2254 ± 54,1	2031 ± 61 <sup>+</sup>	1865,1 ± 61 <sup>+</sup>	1681,2 ± 22,4 <sup>+</sup>	2081,1 ± 19,4 <sup>*</sup>
ОЦК, л	4,51 ± 0,02	4,6 ± 0,1 <sup>+</sup>	4,5 ± 0,9 <sup>*</sup>	4,78 ± 0,02 <sup>+</sup>	4,1 ± 0,8 <sup>*</sup>
ФВ, %	68 ± 1,12	47 ± 6,3 <sup>+</sup>	56 ± 4,2 <sup>*</sup>	48 ± 3,3 <sup>+</sup>	61 ± 11,2 <sup>*</sup>
Размер ЛЖ, см:					
конечно-систолический	3,33 ± 0,41	3,63 ± 0,32	3,36 ± 0,45 <sup>*</sup>	3,71 ± 0,31	3,21 ± 0,42 <sup>*</sup>
конечно-диастолический	5,24 ± 0,35	5,63 ± 0,32	5,47 ± 0,31 <sup>*</sup>	5,65 ± 0,41	5,05 ± 0,33 <sup>*</sup>
Объем ЛЖ, мл:					
конечно-диастолический	132,71 ± 4,31	158,21 ± 5,22	146,62 ± 6,14 <sup>*</sup>	155,78 ± 6,21	130,92 ± 5,78 <sup>*</sup>
конечно-систолический	45,62 ± 2,15	58,45 ± 3,1	49,60 ± 2,22 <sup>*</sup>	59,73 ± 2,64	42,33 ± 2,81 <sup>*</sup>

Примечание. ФВ – фракция выброса. Значимость различий в динамике данных 1-й и 2-й групп: \*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01. Значимость различий по сравнению с группой контроля: <sup>+</sup>p ≤ 0,05; <sup>++</sup>p ≤ 0,01.

зательства пользы применения  $\beta$ -блокаторов у больных ИМ с сопутствующим СД получены и в норвежском мультицентровом исследовании по использованию тимолола у больных ИМ (Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction). Назначение тимолола больным ИМ с СД приводило к снижению летальности на 63%, развитию повторного ИМ — на 83% [15]. Улучшение ближайшего и отдаленного прогнозов при применении  $\beta$ -блокаторов у больных ОКС с СД зарегистрировано и в других исследованиях [16, 17]. Однако, в силу известных ограничений для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов при ОЛН и СД 2, представляется перспективным использование в комплексной терапии осложненного ОКС при СД 2 под жестким гемодинамическим и кардиомониторингом в условиях блоков интенсивной терапии сочетания малых доз  $\beta$ -адреноблокаторов и ивабрадина в дозе 10–15 мг/сут, способствующего более быстрому купированию явлений тахикардии — важного звена в патологическом порочном круге формирования ОЛН. Применение ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией было ранее оценено в ряде контролируемых исследований, результаты которых послужили основанием для внесения препарата в рекомендации по лечению стенокардии напряжения [2, 9]. Полученные нами данные в отношении комбинированного урежения ЧСС подтверждают также исследование BEAUTIFUL [18], в котором было выявлено, что у больных с систолической дисфункцией ЛЖ урежение ЧСС под действием ивабрадина на фоне назначения различных  $\beta$ -адреноблокаторов в подгруппе пациентов с исходной ЧСС 70 уд/мин (изначально имевших достоверно более высокий риск сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или возникновения ИМ, коронарной реваскуляризации) сопровождалось снижением частоты развития осложнений ИБС. На фоне терапии кораксаном, по результатам данного исследования, отмечено более быстрое купи-

рование ОЛН и уменьшение потребности в нитратах при ОКС с фоновым СД 2, что, с одной стороны, вполне может быть связано с умеренным брадикардитическим эффектом препарата, а с другой — с синергичным усилением инотропизма ЛЖ. Назначение кораксана в комплексной терапии осложненного течения НС при СД 2 приводило к более эффективному уменьшению клинических проявлений ОКС и ОЛН, снижению ЧСС (особенно вочные часы), сокращению частоты и продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда при холтеровском мониторировании ЭКГ. При включении ивабрадина в схему лечения НС при СД 2 продемонстрирована высокая антиангинальная активность в сочетании с выраженным отрицательным хронотропным эффектом. У больных, получавших ивабрадин, отмечена более выраженная тенденция к увеличению ФВ ЛЖ по сравнению с таковой в группе пациентов, принимавших метопролол, что в последующем приводило к улучшению насосной функции ЛЖ. Побочных реакций, в том числе развития гипотензивных осложнений, не зарегистрировано. Кроме того, положительные сдвиги ВСР могут служить предикторами более благоприятного течения ОКС у обсуждаемого контингента больных. Следует учесть, что возможными ограничениями результатов исследования могут являться непродолжительность наблюдения и небольшие объемы выборок.

### Заключение

В ходе исследования выявлено определенное улучшение гемодинамического профиля пациентов с НС при СД 2 при отсутствии побочных реакций, в том числе — гипотензивных осложнений. Терапия ивабрадином характеризовалась высокой антиишемической и антиангинальной эффективностью, хорошей переносимостью, не приводила к развитию толерантности и клинически не сопровождалась развитием синдрома отмены при уменьшении дозы или отказе от назначения препарата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сторожаков Г.И. Дилатационная кардиомиопатия — связь с воспалением. Журнал Сердечная недостаточность 2008;2:91–7.
2. Терещенко С.Н., Косицына И.В., Голубев А.В. Возможность применения ивабрадина в комплексной терапии острого коронарного синдрома. Кардиология 2008;7:10–13.
3. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F et al; Malattie Cardiovascolari Atherosclerotiche Istituto Superiore di Sanita Project. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. Am J Public Health 2001;91:1258–63.
4. Di Francesco D. I(f) current inhibitors: properties of drug channel interaction. In: Selective and specific I(f) channel inhibition in cardiology. Fox K., ed. London: Science Press, 2004; p. 1–13.
5. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute

- myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT-II). Am J Cardiol 1990;66:779–85.
6. Шалынова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005;10:45–50.
7. Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место изавладина – первого If ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качественная клиническая практика 2006;1:10–22.
8. Mulder P., Barbie S., Chagraoui A., et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004;109:1674–9.
9. Borer J.S., Fox K., Jaillon P., et al.;

- Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003;107:817–23.
10. Monnet X., Colin P., Ghaleh B., et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning. Eur Heart J 2004;25:579–86.
11. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004;3(1):5–8.
12. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом. Атеротромбоз 2009;(1):86–94.
13. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Меди ЭКСПО, 2009.
14. Malmberg K., Herlitz J., Hjalmarson A., Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute

- myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. Eur Heart J 1989;10(5):423–8.
15. Gundersen T., Sykshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. Diabetes Care 1983;6:285–90.
16. Lowel H., Koenig W., Engel S., et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population – based myocardial infarction register follow-up study. Diabetologia 2000;43:218–26.
17. Kveiborg B., Hermann T.S., Major-Pedersen A., et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. Cardiovasc Diabetol 2010;9:21.
18. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;10:70–8.