

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 rekio@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 антиишемической 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 β-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 β -адреноблокаторов достигается назначением β_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 мембранного 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 β -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 кардиореанимации 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 и 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 (м^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 гипертензии.

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-антрометрические 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 ²	2,1 ± 0,04	1,9 ± 0,05	1,72 ± 0,04	1,84 ± 0,09
ИМТ (Кетле), кг/м ²	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 ≤ 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 тахикардий, 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 подвергавшиеся выполнению коронароангиографии.

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 (BCP) 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 вагусное 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 β -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 ²	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 ⁻⁵	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 ₂ , %	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 — гликированный 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-1	—	21 (58,3)	9 (50)	12 (66,7)
110–120 мин-1	—	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-1	87,9 ± 2,1	104,5 ± 2,5 ⁺	87,3 ± 7,1 ^{*+}	98 ± 2,5 ⁺	81 ± 4,3 ^{*+}
SDNN, мс	118,5 ± 9,6	94,25 ± 6,7 ⁺	89,1 ± 43,21 ^{*+}	95,25 ± 9,65 ⁺	74,1 ± 4,06 ^{*+}
rMSSD, мс	112,7 ± 16,8	27,6 ± 3,45 ⁺	31,6 ± 2,55 ^{***}	31,33 ± 7,95 ⁺	33,6 ± 2,01 ^{***}
SDANN, мс	125,3 ± 12,7	81,47 ± 7,64 ⁺	109,6 ± 5,47 ^{***}	82,67 ± 7,64 ⁺	127,6 ± 9,44 ^{*+}
SDNN ind, мс	18,2 ± 0,9	40,6 ± 7,54 ⁺	33,53 ± 1,12 ^{***}	41,0 ± 7,55 ⁺	28,63 ± 1,89 ^{*+}
PNN50, %	15,5 ± 1,1	9,1 ± 4,87 ⁺	10,11 ± 1,1 ^{*+}	8,4 ± 4,77 ⁺	9,33 ± 1,02 ^{***}
HRVti	24,5 ± 4,7	18,25 ± 1,48 ⁺	21,1 ± 0,75 ^{***}	17,34 ± 1,98 ⁺	25,20 ± 1,23 ^{*+}

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

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: *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01.

зательства пользы применения β -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 β -блокаторов у больных ОКС с СД зарегистрировано и в других исследованиях [16, 17]. Однако, в силу известных ограничений для назначения β -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 β -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 подтверждает также исследование BEAUTIFUL [18], в котором было выявлено, что у больных с систолической дисфункцией ЛЖ урежение ЧСС под действием ивабрадина на фоне назначения различных β -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 купиро-

вание ОЛН и уменьшение потребности в нитратах при ОКС с фоновым СД 2, что, с одной стороны, вполне может быть связано с умеренным брадикардическим 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 в ночные 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 ВСП 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 выборки.

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 Aterosclerotiche 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. Шальнова 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 ивабрадина — 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 I(f) 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 I(f) 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., Syekshus 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.