

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА И ВЕРАПАМИЛА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕННОЙ РЕЛАКСАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян

Научно-исследовательский институт кардиологии, Армения, Ереван 0044, ул. П.Севака, 5

Сравнительная эффективность ивабрадина и верапамила у больных с диастолической сердечной недостаточностью вследствие нарушенной релаксации левого желудочка

К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян*

Научно-исследовательский институт кардиологии, Армения, Ереван 0044, ул. П.Севака, 5

Цель. Сравнить влияние ивабрадина (ИБ) и верапамила (ВП) на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью (ДСН).

Материал и методы. Обследовано 238 пациентов (190 мужчин и 48 женщин; средний возраст 63 ± 10 лет) с ДСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$. Пациенты рандомизированы в группы приема ИБ (7,5 мг дважды в день) и ВП (240 мг/день). Исходно и через 1, 3, 6 и 12 мес оценивали эхокардиографические параметры, а также общее ишемическое время (ОИВ) и уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP).

Результаты. На фоне терапии отмечено достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ (увеличение E/A, уменьшение времени спада волны E [BCE]), ОИВ, а также улучшение сократимости ЛЖ (увеличение фракции укорочения свободной стенки, снижение E/Em и уровней NT-pro-BNP). У пациентов, принимавших ИБ, динамика показателей была выражена в большей степени. Через 12 мес наблюдения сохранялась достоверная разница в изучаемых показателях, однако отмечено увеличение разницы в параметрах диастолического расслабления в пользу ИБ: BCE - 262 ± 11 и 282 ± 15 мс, время изоволюметрического расслабления ЛЖ - 75 ± 5 и 84 ± 7 мс, E/A 1,0 и 0,55 ($p < 0,01$), соответственно, при лечении ИБ и ВП. Меньшая частота госпитализаций была в группе ИБ (11 больных против 19 больных при лечении ВП, $p < 0,05$).

Заключение. ИБ и ВП улучшают диастолическую функцию ЛЖ, урежают частоту сердечных сокращений, уменьшают время ишемии миокарда и уровни NT-pro-BNP у пациентов с ДСН. ИБ в сравнении с ВП эффективнее действует на вышеуказанные параметры.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность, ивабрадин, верапамил.

РФК 2009;3:31-35

Efficacy of ivabradine and verapamil in patients with diastolic heart failure caused by left ventricle impaired relaxation

K.G. Adamyan, A.L. Chilingarian*

Research Institute for Cardiology, ul. P. Sevaka 5, Erevan 0044, Armenia

Aim. To compare ivabradine (IB) and verapamil (VP) effects on left ventricle (LV) diastolic function in patients with diastolic heart failure (DHF) caused by left ventricle impaired relaxation.

Methods. It was comparative randomized study. 238 patients (190 men, 48 women; aged 63 ± 10 y.o.) with DHF were randomized in two groups to receive IB (7,5 mg bid, $n=119$) or VP (240 mg o.d., $n=119$). Echocardiography (EchoCG) indices, total ischemic burden (TIB) and N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) were evaluated initially and after 1, 3, 6 and 12 months of therapy.

Results. After 3 months of therapy some EchoCG parameters (E/A, transmitral E wave deceleration time [EDT]) as well as TIB improved more significantly in IB group. After 6 months in IB group in comparison with VP group additional differences appeared (midwall fractional shortening; E/Em of lateral mitral annulus - $8,6 \pm 4,7$ and $12,3 \pm 4,7$, respectively, $p < 0,05$; NT-pro-BNP - $91,7 \pm 4,3$ pg/ml and $128 \pm 7,6$ pg/ml, respectively, $p < 0,01$) or became stronger (TIB, E/A and EDT). The differences persisted after 12 months of follow up. Besides a number of patients required hospitalization were less in IB group in comparison with VP group (11 vs 19, respectively, $p < 0,05$).

Conclusion. Both IB and VP improved diastolic function and reduced heart rate, ischemia time, NT-pro-BNP levels and hospitalization rate in patients with DHF. However, IB compared with VP has more prominent effect on these parameters.

Key words: diastolic heart failure, ivabradine, verapamil.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:31-35

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aramchil@gmail.com

Диастолическая сердечная недостаточность (ДСН) диагностируется при наличии симптомов сердечной недостаточности (СН) и сохранной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [1]. При этом имеет место увеличение конечно-диастолического давления (КДДЛЖ) вследствие повышенной жесткости ЛЖ с пониженной податливостью и нарушенной релаксацией. Около половины пациентов с признаками СН имеют относительно сохранную систолическую функцию [2], что позволяет диагностировать у них ДСН. Риск ДСН и пятилетняя смертность повышаются с возрастом, достигая 50% у пациентов старше 70 лет [3]. При развитии ДСН прогноз неблагоприятный, и если она обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС), то смертность

сравнима с СН в результате систолической дисфункции [4,5]. Постарение населения и увеличение случаев артериальной гипертензии и сахарного диабета должны привести в ближайшем будущем к увеличению распространенности ДСН.

Лечение ДСН затруднено из-за отсутствия доказательности воздействия конкретных препаратов на снижение заболеваемости и смертности [6]. Теоретически, различные терапевтические подходы могут улучшить клиническое течение ДСН. Так, у больных, имеющих клинические проявления, диуретики могут уменьшить застой, а препараты с отрицательным хроно- и инотропным эффектом (антагонисты кальция и β -блокаторы) могут увеличить время наполнения ЛЖ

и улучшить расслабление ЛЖ. Антигипертензивные препараты, уменьшающие гипертрофию ЛЖ, также могут улучшить расслабление ЛЖ.

В лечении ДСН следует применять дифференцированный подход, определив тип ДСН, то есть преобладающую причину диастолического нарушения релаксации (ДНР) или повышение жесткости стенки ЛЖ [7]. В первом случае снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) оказывает благоприятное влияние, но не играет существенной роли при рестриктивных нарушениях со стороны миокарда ЛЖ [8,9].

Нарушение релаксации ЛЖ является частой причиной ДСН и вносит существенный вклад в общую картину СН. Четкие терапевтические тактики, основанные на доказательной медицине, до сих пор отсутствуют, однако известно, что урежение ЧСС улучшает течение ДСН. Поэтому целью нашей работы было сравнение влияния ивабрадина (ИБ), как препарата с отрицательным хронотропным эффектом (ОХЭ), и верапамила (ВП), обладающего, помимо этого, отрицательным инотропным эффектом, на диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с ДСН.

Материал и методы

В сравнительное рандомизированное исследование включены 338 пациентов (290 мужчин, 48 женщин; средний возраст 63 ± 10 лет) с ДСН вследствие ДНР. Все пациенты соответствовали II-IV функциональному классу (ФК) (NYHA) и имели стабильное течение заболевания, по крайней мере, 2 мес.

Критериями постановки диагноза были:

- симптомы СН;
- повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) > 220 пг/мл;
- сохранная фракция выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Simpson $\geq 50\%$);
- удлинение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР) > 80 мс;
- $E/A < 1.0$;
- удлинение времени спада трансмитральной E волны (ВСЕ) > 280 мс;
- отсутствие признаков увеличенной жесткости ЛЖ (определяемой по разнице продолжительности обратного предсердного кровотока (ОПК) в легочных венах и продолжительности трансмитральной A волны (ОПК – A) < 25 мс).

Причинами ДСН были ИБС, артериальная гипертензия, возраст, частота которых в группах достоверно не отличалась (табл. 1).

Больные, находящиеся на базовом лечении ингибиторами АПФ и диуретиками, были рандомизированы в группы приема ИБ ($n = 119$) или ВП ($n = 119$). Дозы препаратов подбирали путем титрования (ИБ — до

Таблица 1. Причины ДСН в группах больных

Причины ДСН	ИБ	ВП
Артериальная гипертензия, n	40	37
ИБС, n	62	65
Возраст (>70 лет), n	33	35

Таблица 2. Характеристика больных

Признак	ИБ ($n = 119$)	ВП ($n = 115$)
ЧСС, уд/мин	84 ± 7	87 ± 6
NYHA I/II/III/IV, n	0/33/47/39	0/35/46/34
Длительность ДСН, лет	$2,3 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,8$

Таблица 3. Исходные параметры кардиогемодинамики и уровни NT-pro-BNP у пациентов обеих групп

Параметр	ИБ ($n = 119$)	ВП ($n = 115$)
E/Em	$12,1 \pm 1,2$	$13,2 \pm 1,8$
ФУСС, %	14 ± 3	15 ± 2
ВСЕ, мс	295 ± 18	293 ± 20
ВИР, мс	97 ± 6	98 ± 8
E/A	$0,34 \pm 0,12$	$0,36 \pm 0,15$
ОИВ, мин	37 ± 6	39 ± 8
NT-pro-BNP, пг/мл	204 ± 34	207 ± 36

7,5 мг/сут при двукратном приеме; ВП — до 240 мг/сут). В процессе титрации 4 больных в группе ВП были исключены из исследования вследствие непереносимости целевой дозы.

Исходная ЧСС и анамнестическая длительность ДСН в обеих группах достоверно не отличались (табл. 2).

Динамическая эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась в начале исследования, на 30, 90, 180 дни и через 1 год наблюдения. Измеряли отношение трансмитральной волны E к миокардиальной волне, измеренной в латеральной части митрального кольца (E/Em), как индикатор уровня КДДЛЖ. Фракция укорочения среднего слоя стенки ЛЖ (ФУСС) измерялась по формуле:

$$\text{ФУСС} = [(\text{Дд} + 1/2\text{Тд}) - \text{Дс} + 1/2\text{Тс}] / (\text{Дд} + 1/2\text{Тд}),$$

где Дд — конечно-диастолический диаметр ЛЖ, Тд — толщина стенки ЛЖ в конце диастолы, Дс — диаметр ЛЖ в конце систолы, Тс — толщина стенки ЛЖ в конце систолы. Показатели ВСЕ, E/A, E/Em, ОПК-А измерялись как средние величины 3-х последовательных сердечных циклов.

Общее ишемическое время (ОИВ) определялось по суточному мониторингированию ЭКГ в минутах как сумма продолжительностей депрессий ST сегмента > 1 мм длительностью > 1 мин.

Уровни NT-pro-BNP в плазме были количественно измерены на аппарате Rosche diagnostics. Значения

Таблица 4. Динамика изучаемых параметров через 1 год наблюдения

Параметр	ИБ (n = 119)		ВП (n = 115)	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
ВСЕ, мс	295 ± 18	262 ± 11**	293 ± 20	282 ± 15*
ВИР, мс	97 ± 6	75 ± 5**	98 ± 8	84 ± 7*
Е/А	0,34 ± 0,12	1,0 ± 0,2**	0,36 ± 0,15	0,55 ± 0,13*
ФУСС, %	14 ± 3	20 ± 4**	15 ± 2	18 ± 2*
Е/Em	12,1 ± 1,2	8,2 ± 1,6*	13,2 ± 1,8	10,1 ± 1,7*
ОИВ, мин	39 ± 6	27 ± 4**	41 ± 8	37 ± 5*
NT-pro-BNP, пг/мл	204 ± 34	180 ± 25**	207 ± 36	189 ± 27*
ЧСС, уд/мин	84 ± 7	67 ± 8**	87 ± 6	69 ± 9**
НУНА I/II/III/IV, n	0/33/47/39	22/49/26/22	0/35/46/34	11/45/33/26
НУНА сред.	3,06 ± 0,12	2,43 ± 0,07*	2,92 ± 0,09	2,36 ± 0,05*

*p < 0.05; **p < 0.01 (по сравнению с исходными показателями)

Таблица 5. Межгрупповое сравнение параметров через 1 год наблюдения

Параметр	ИБ (n = 119)	ВП (n = 115)
ВСЕ, мс	273 ± 11	293 ± 15
ВИР, мс	75 ± 5	84 ± 7
Е/А	1.0 ± 0,2	0.55 ± 0.13
ФУСС, %	20 ± 4	18 ± 2*
Е/Em	8.2 ± 1.6	10.1 ± 1.7*
ОИВ, мин	27 ± 4	37 ± 5*
NT-pro-BNP, пг/мл	180 ± 25	189 ± 27*
ЧСС, уд/мин	67 ± 8	69 ± 9
НУНАсред	2.43 ± 0.07	2.36 ± 0.05
Госпитализации, n	11	19*

*p < 0.05

сравнивали с контрольными уровнями соответственно возрасту и полу [10]. Кровь брали в положении больного лежа после 10 минутного покоя.

Статистические сравнения между группами проведены с использованием программы MS Excel 2007. Значения параметров представлены как $M \pm m$. Все тесты были парными, и значение $p < 0.05$ было принято статистически достоверным.

Результаты

Исходные значения параметров в группах достоверно не отличались (табл. 3). На 30-й день наблюдения достоверные изменения не наблюдались.

На 90-й день наблюдалось улучшение диастолического расслабления ЛЖ (увеличение Е/А), а также уменьшение эпизодов ST депрессий и ВСЕ (рис. 1). Значения остальных параметров в изучаемых группах достоверно не отличались.

На 180-й день, помимо сохранения разницы в параметрах, представленных на рис. 1, в группе ИБ наблюдались улучшение сократимости ЛЖ, проявляемое увеличением ФУСС, а также снижение уровней

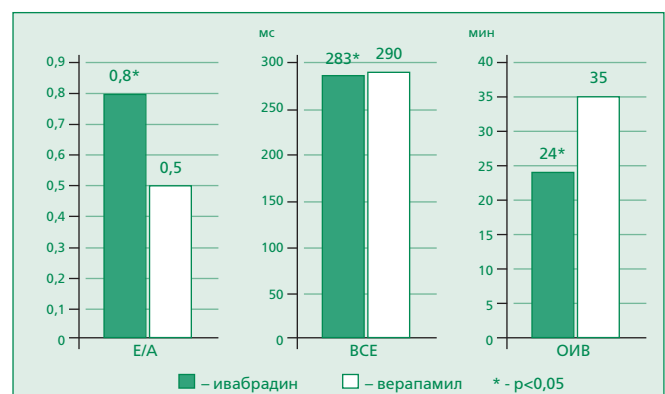


Рисунок 1. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (90-й день наблюдения)

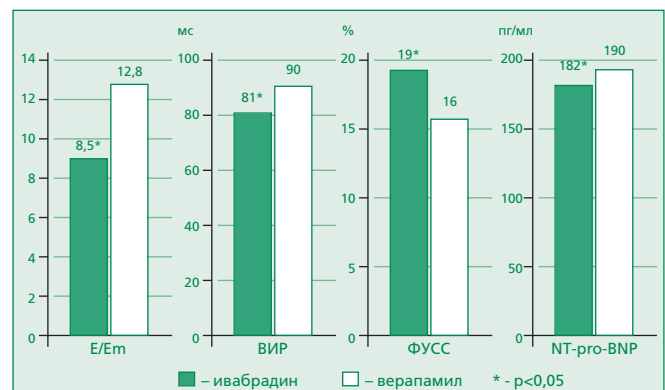


Рисунок 2. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (180-й день наблюдения)

NT-pro-BNP и КДДЛЖ, проявляемое уменьшением Е/Em (рис. 2).

Через 1 год наблюдения достоверная разница по изучаемым показателям диастолической функции ЛЖ сохранялась, однако нарастала разница в параметрах диастолического расслабления (ВСЕ, ВИР Е/А) в пользу ИБ

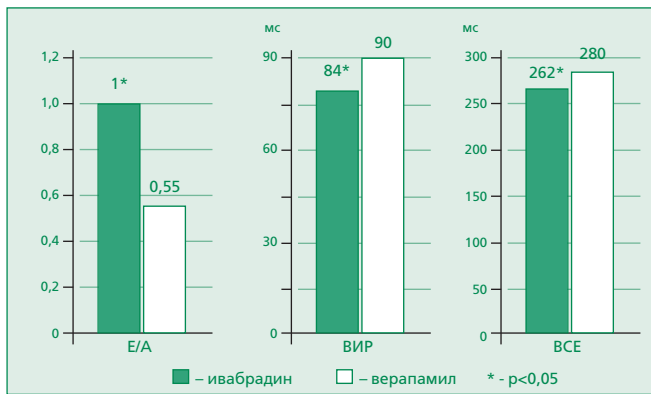


Рисунок 3. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (через 1 год наблюдения)

(рис. 3).

Оба препарата оказали благоприятное воздействие на исследуемые параметры по сравнению с исходными показателями (табл. 4), при этом наблюдались определенные преимущества ИБ (табл. 5),

Таким образом, на фоне приема ИБ, и ВП в течение года отмечены улучшение параметров диастолической функции ЛЖ, уменьшение ЧСС и уровней NT-pro-BNP у пациентов с ДСН, развившейся вследствие нарушенной релаксации ЛЖ. Помимо этого, оба препарата одинаково улучшают функциональный класс сердечной недостаточности. Однако ИБ по сравнению с ВП оказался более эффективным по влиянию на вышеуказанные параметры.

Обсуждение

Несмотря на отсутствие достаточного уровня доказательности в лечении ДСН, для улучшения функции ЛЖ и оптимизации гемодинамики рекомендован контроль артериального давления и ЧСС, уменьшение центрального объема крови и ишемии у пациентов с ДСН.

В данном исследовании сравнивалось влияние ИБ и ВП на показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с ДСН, возникшей вследствие нарушения расслабления ЛЖ. Как известно, оба препарата контролируют ЧСС и имеют антиишемическое действие [11,12]. Благоприятное действие обоих препаратов, по-видимому, связано с урежением ЧСС. В результате этого увеличивается диастолическое наполнение ЛЖ, что приводит к улучшению коронарного кровоснабжения, снижению потребности в кислороде. Помимо этого, удлинение периода расслабления ЛЖ приводит к повышению ударного объема.

Исследования, посвященные β -блокаторам и антагонистам кальция, продемонстрировали улучшение самочувствия больных ДСН [13,14], однако β -блокаторы ухудшали релаксацию ЛЖ [15], в отличие от антагонистов кальция [16]. По данным же Nishimura et al., антагонисты кальция снижают релаксацию ЛЖ [17]. Отдаленные эффекты антагонистов кальция при ДСН неизвестны. Кроме того, все антагонисты кальция, кроме амлодипина, повышают смертность при систолической СН [18].

Исследования, посвященные блокаторам ангиотензиновых рецепторов [19,20], выявили повышение толерантности к физическим нагрузкам при ДСН, однако ни в одном из них не наблюдалось улучшения релаксации или снижения жесткости ЛЖ.

В нашем исследовании ВП улучшал релаксацию ЛЖ по сравнению с исходными данными, однако положительные эффекты ИБ были более ярко выражены. Последнее, по-видимому, связано с эффективным урежением ЧСС и антиишемическим эффектом, с одной стороны, и отсутствием его отрицательного влияния на релаксацию ЛЖ и на инотропизм миокарда — с другой [21].

Динамика средних значений ВП и E/A свидетельствует о нормализации данных показателей, а не о псевдонормальном кровотоке. На это указывает улучшение функционального класса сердечной недостаточности в большей степени в группе ИБ.

Более выраженное снижение уровней NT-pro-BNP в группе ИБ указывает на большую эффективность ИБ по сравнению с ВП в уменьшении желудочковой дисфункции. Снижение уровней NT-pro-BNP, возможно, имеет и прогностическое значение, так как сверхпродукция этого гормона является четким индикатором смертности [22,23].

Заключение

Проведенное исследование наглядно показало потенциальные возможности ивабрадина и верапамила в лечении пациентов с нарушением диастолической функции ЛЖ. Более выраженный эффект ивабрадина по сравнению с верапамилем, продемонстрированный в данной работе, необходимо подтвердить в других работах на большем количестве пациентов. В любом случае, позитивное влияние ивабрадина на течение диастолической СН должно найти отражение в рекомендациях по ведению таких пациентов.

Литература

- Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(22):1557-64.
- Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.F. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948-55.
- Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98(21):2282-9.
- Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20(6):447-55.
- Dauterman K.W., Massie B.M., Gheorghiade M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135 (6 Pt 2 Su):S310-9.
- Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(1):318-25.
- Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. *Eur Heart J* 2007;28(20):2421-3.
- Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105(11):1387-93.
- Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350(19):1953-9.
- Jensen K.T., Carstens J., Ivarsen P., Pedersen E.B. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(6):529-40.
- Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529-36.
- De Rosa M.L., Giordano A., Melfi M. et al. Antianginal efficacy over 24 hours and exercise hemodynamic effects of once daily sustained-release 300 mg diltiazem and 240 mg verapamil in stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 1998;63(1):27-35.
- Gutierrez C., Blanchard D.G. Diastolic heart failure: challenges for diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2004;69:2609-16.
- Satpathy C., Mishra T.K., Satpathy R., et al. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician* 2006;73:841-6.
- Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(2):H672-9.
- Hess O.M., Murakami T., Krayenbuehl H.P. Does verapamil improve left ventricular function in patients with myocardial hypertrophy? *Circulation* 1986;74(3):530-43.
- Nishimura R.A., Schwartz R.S., Holmes D.R. Jr, Tajik A.J. Failure of calcium channel blockers to improve ventricular relaxation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):182-8.
- Aronow W.S. Drug treatment of systolic and of diastolic heart failure in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(12):1597-605.
- Mitsunami K., Inoue S., Maeda K. et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12(5):469-74.
- Warner J.G. Jr, Metzger D.C., Kitzman D.W. et al. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1567-72.
- 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(2):659-66.
- Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2010-7.
- de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1014-21.