

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ

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

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера.
614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином

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

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Цель. Оценить динамику суточного профиля и вариабельности артериального давления (АД) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии и артериальной гипертензией (АГ) на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне стабильной стенокардии II–III ФК и АГ. Пациенты рандомизированы на 3 группы: 1 группа — пациенты, получавшие периндоприл и ивабрадин; 2 группа — получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин; 3 группа — пациенты, получавшие периндоприл и бисопролол. Длительность терапии составила 6 мес. Исходно и после лечения оценивали показатели суточного мониторирования АД (СМАД).

Результаты. В группах 1 и 2 в сравнении с 3 группой отмечено значимо более выраженное снижение среднесуточного САД ($\Delta\%$: $-19,4 \pm 0,4$; $-21,1 \pm 0,4$ и $-11,8 \pm 0,6$, соответственно) и ДАД ($\Delta\%$: $-10,6 \pm 0,6$; $-12,9 \pm 0,4$ и $-4,3 \pm 0,3$, соответственно), а также остальных показателей СМАД. Отмечено улучшение суточного ритма за счет увеличения количества больных в категории «Dipper» ($p=0,016$). В группе 2 в сравнении с группой 1 отмечено более выраженное снижение среднесуточного и средненочного САД и ДАД ($p=0,001$), а также уменьшение вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время ($p=0,001$).

Заключение. При включении в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии и АГ ивабрадина показан умеренный антигипертензивный эффект, как в отношении ДАД, так и САД, более выраженный при его комбинации с периндоприлом и бисопрололом. Это сопровождалось снижением повышенной вариабельности АД в течение суток и улучшением циркадного ритма АД.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ивабрадин.

РФК 2012;8(5):661–666

Assessment of the changes in blood pressure circadian profile and variability in patients with chronic heart failure and arterial hypertension during combined therapy including ivabradine

M.V. Surovtseva, N.A. Koziołova*, A.I. Chernyavina

Perm State Medical Academy named after academician E.A. Wagner. Petropavlovskaya ul. 26, Perm, 614000 Russia

Aim. To assess the changes in blood pressure (BP) circadian profile and variability in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology and arterial hypertension (HT) due to the complex therapy including ivabradine.

Material and methods. Patients ($n=90$) with CHF class II–III NYHA associated with stable angina II–III class and HT were examined. The patients were randomized into 3 groups depending on received drugs: perindopril and ivabradine - group 1; perindopril, bisoprolol and ivabradine - group 2; perindopril and bisoprolol - group 3. The duration of therapy was 6 months. Ambulatory BP monitoring (ABPM) was assessed at baseline and after treatment.

Results. More significant reduction in average 24-hours systolic BP was found in groups 1 and 2 compared to group 3 ($\Delta\%$: $-19,4 \pm 0,4$; $-21,1 \pm 0,4$ and $-11,8 \pm 0,6$, respectively) as well as diastolic BP ($\Delta\%$: $-10,6 \pm 0,6$; $-12,9 \pm 0,4$ and $-4,3 \pm 0,3$, respectively) and other ABPM indicators. Improvement of BP circadian rhythm was found due to increase in the number of «Dipper» patients ($p=0,016$). More significant reduction in average daily and night systolic and diastolic BP ($p=0,001$), as well as daily and night BP variability ($p=0,001$) was also found in patients of group 2 compared to these of group 1.

Conclusion. Moderate antihypertensive effect (in respect of both diastolic and systolic BP) was shown when ivabradine was included into the complex therapy of patients with ischemic CHF and HT. The effect was more pronounced when ivabradine was combined with perindopril and bisoprolol. This was accompanied by reduction in high BP daily variability and improvement of the BP circadian rhythm.

Key words: blood pressure variability, arterial hypertension, heart failure, ivabradine.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):661–666

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

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему является наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По результатам российского эпидемиологического исследования «ЭПОХА-ХСН» у 87,2% больных ХСН диагностируется АГ [1]. Исследование D.S. Lee и соавт., включавшее около 7,5 тысяч пациентов, показало U-образную зависимость между уровнем систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) и смертностью больных

ХСН [2]. Установлено, что нарушение циркадного ритма АД у больных ХСН является важным предиктором риска смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [3]. В связи с этим оптимизация суточного ритма и вариабельности АД является важной терапевтической целью лечения больных ХСН, особенно в сочетании с АГ. Многочисленные исследования показали благоприятное влияние на суточный профиль и вариабельность АД ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторов (β -АБ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II, антагонистов кальция. Для лечения ИБС и ХСН в последние годы уделяется большое внимание новой группе лекарственных препаратов — ингибиторам If-каналов синусового узла, первым представителем которой является ивабрадин. По данным крупномасштабного многоцентрового клинического исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality

Сведения об авторах:

Суровцева Майя Васильевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ПГМА им. академика Е.А. Вагнера

Козиолова Наталья Андреевна — д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Чернявина Анна Ивановна — ассистент той же кафедры

Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction), было продемонстрировано, что на фоне приема ивабрадина у больных ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка уменьшается сердечно-сосудистая смертность [4]. Результаты другого многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) показали, что у больных ХСН (более 50% пациентов с ишемической этиологией) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35% и частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое >70 ударов в мин на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [5]. Однако влияние ивабрадина на уровень АД неоднозначно. В ряде исследований на животных было отмечено, что данный препарат не оказывает значимого влияния на уровень АД [6, 7]. Тем не менее, в других работах было найдено, что ивабрадин может изменять уровень АД: снижать ДАД и среднее АД, увеличивая пульсовое АД [8–10]. Литературных источников о влиянии ивабрадина на суточный профиль и вариабельность АД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями нами не найдено.

Цель исследования: оценить динамику суточного профиля и вариабельности АД у больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.

Материал и методы

Для участия в открытом рандомизированном исследовании обследовано 194 больных АГ и стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), среди которых была отобрана когорта больных (n=90; 53 мужчины, 37 женщин) соответствующих критериям включения/исключения.

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных от 30 до 65 лет; наличие АГ; наличие стабильной стенокардии II–III ФК, подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов (велозерометрия или суточное мониторирование ЭКГ); наличие стабильной ХСН II–III ФК, подтвержденной наличием клинических признаков и, как минимум, одного из двух критериев — дисфункция миокарда ЛЖ или/и увеличение уровня N-терминального концевых фрагмента мозгового натрийуретического пептида более 400 пг/мл [11]; синусовый ритм на электрокардиограмме с частотой сердечных сокращений более 70 ударов в мин; получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром, вторичная стенокардия, фибрилляция предсердий, митральный стеноз, митральная и аортальная регур-

гитация выше II степени, ХСН неишемической этиологии, тахикардия более 100 ударов в мин в покое, желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Low), противопоказания к назначению ИАПФ, ивабрадина, онкологические заболевания, острые воспалительные и инфекционные заболевания, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с больным в период наблюдения.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1 группа — пациенты, получавшие периндоприл, ивабрадин; 2 группа — получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин; 3 группа — пациенты, получавшие периндоприл, бисопролол.

Препараты исследования назначались пациентам без периода «отмывки». Дозы периндоприла и бисопролола, а также необходимость их титрации определялись в зависимости от структуры и дозирования предшествующей терапии ИАПФ, β -АБ, а также исходного уровня АД, ЧСС и их динамики в ходе лечения. Стартовая доза ивабрадина и необходимость ее титрации определялась исходной ЧСС и ее динамикой на фоне терапии. Длительность терапии составила 6 мес.

В течение 6 мес лечения согласно дизайну исследования было выполнено 4 визита и 6 телефонных контактов. Проводилась оценка эффективности лечения ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г.), тесту 6-минутной ходьбы (на визитах), а также эффективности контроля АГ по динамике офисного АД и дневникам самоконтроля, регистрация нежелательных явлений и при необходимости — коррекция доз препаратов. Исходно и через 6 мес лечения всем обследуемым было проведено доплерографическое эхокардиографическое исследование с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на аппарате Acuson CV 70 (Siemens, Германия), суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия). Оценивали стандартные показатели СМАД: средние суточные САД, ДАД, среднесуточное пульсовое давление; средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь. Вариабельность АД за сутки, день и ночь определялась как стандартное отклонение от средней величины АД. С учетом величины суточного индекса САД и ДАД определяли типы суточного профиля АД. Определяли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом хемифлюоресцентного анализа с применением реактива фирмы «Hoffman la Roche» (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для

количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm \sigma$), медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me[LQ;UQ]$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей — критерий χ^2 . Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони $p/3$, по качественному признаку — при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,017$.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Сформированные в ходе рандомизации группы были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ИБС и АГ, тяжести стенокардии и ХСН, исходному уровню АД, структуре и тяжести коморбидных заболеваний, а также проводимой терапии (табл. 2).

Значимых различий между группами обследуемых при сравнении исходных средних значений показателей СМАД найдено не было (табл. 3).

Средняя доза периндоприла в 1 группе составила $5,9 \pm 1,8$ мг в сутки, ивабрадина — $11,6 \pm 1,9$ мг в сутки; во 2 группе средняя доза периндоприла составила $5,7 \pm 1,6$ мг в сутки, бисопролола — $7,9 \pm 1,9$ мг в сутки, ивабрадина — $6,4 \pm 1,6$ мг в сутки; в 3 группе средняя доза периндоприла составила $4,4 \pm 1,5$ мг в сутки, бисопролола — $7,2 \pm 1,6$ мг в сутки. Все пациенты закончили исследование. Выявленные побочные эффекты препаратов были незначительны и не потребовали отмены препаратов или дополнительного лечения.

В конце периода наблюдения целевой уровень САД достигли 76,7% первой группы, 80% — второй группы, 66,7% — третьей группы ($p_{\text{mg}} > 0,017$). Целевой уровень ДАД достигли в первой группе — 63,3%, во второй группе — 66,7% в третьей группе — 60% больных ($p_{\text{mg}} > 0,017$). Динамика показателей СМАД на фоне лечения по группам обследуемых представлена в таблице 3.

Таблица 1. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика сравниваемых групп больных

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Средний возраст, лет	55,7 $\pm$ 4,8	54,9 $\pm$ 5,6	57,5 $\pm$ 4,8
Мужчины, n (%)	21 (70)	18 (60)	14 (46,6)
Анамnestическая длительность стенокардии, лет	6,2 [2,4;8,9]	6,6 [2,8;10,5]	6,4 [2,1;11,8]
Анамnestическая длительность ХСН, лет	6,6 [3,1;12,6]	6,8 [4,5;10,0]	6,7 [4,8;8,9]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (40)	13 (43,3)	9 (30)
Средний ФК стенокардии	2,2 [1,8;2,6]	2,3 [1,9;2,7]	2,3 [1,8;2,7]
Средний ФК ХСН	2,4 [2,0;2,6]	2,5 [2,1;2,7]	2,5 [2,0;2,7]
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	175,2 $\pm$ 23,9	170,0 $\pm$ 31,4	173,3 $\pm$ 21,9
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	90,0 $\pm$ 12,7	95,2 $\pm$ 14,1	93,0 $\pm$ 11,4
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	82,0 $\pm$ 5,9	82,4 $\pm$ 5,1	81,8 $\pm$ 6,8
NT-proBNP, пг/мл	889,4 [523,5;1157,7]	852,9 [587,4;1234,9]	884,5 [456,8;1302,0]
ФВ ЛЖ, %	57,4 $\pm$ 3,5	56,8 $\pm$ 2,9	55,1 $\pm$ 5,8
Курильщики, n (%)	12 (40)	10 (33,3)	7 (23,3)
ИМТ, кг/м ²	32,1 $\pm$ 9,8	30,5 $\pm$ 11,1	29,2 $\pm$ 10,7
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 $\pm$ 1,6	6,4 $\pm$ 1,8	6,3 $\pm$ 1,5
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, n (%)	16 (53,3)	12 (40)	15 (50)
СД 2 типа, n (%)	1 (3,4)	2 (6,7)	1 (3,4)
ХОБЛ, n (%)	3 (10)	4 (13,3)	2 (6,7)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	2 (6,7)	3 (10)	2 (6,7)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	1 (3,3)	3 (10)	2 (6,6)

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, $Me[LQ;UQ]$ или n (%). САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы

Таблица 2. Проводимая терапия в сравниваемых группах на момент включения в исследование

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
ИАПФ, n (%)	25 (83,3)	23 (76,7)	21 (70)
АРА, n (%)	2 (6,7)	4 (13,3)	7 (23,3)
β-АБ, n (%)	15 (50)	27 (90)	25 (83,3)
Петлевые диуретики, n (%)	2 (6,7)	3 (10)	4 (13,3)
Тиазидные диуретики, n (%)	18 (60)	17 (56,7)	19 (63,3)
Антагонисты альдостерона, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)	3 (10)
Антиагреганты, n (%)	24 (80)	22 (73,3)	27 (90)
Статины, n (%)	9 (30)	12 (40)	13 (43,3)
Нитраты, n (%)	17 (56,7)	18 (60)	19 (63,3)

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы

Таблица 3. Динамика показателей СМАД на фоне лечения по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)			2 группа (n=30)			3 группа (n=30)		
	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	152,0±13,9	119,5±8,2**	-19,4±0,4	150,4±17,7	121,3±10,1**	-21,1±0,4††	149,3±9,3	126,6±10,6**	-11,8±0,6†††
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	84,3±9,1	71,8±5,1**	-20,9±0,3	80,9±6,7	72,4±2,4**	-21,0±0,2	80,1±7,3	75,20±7,7*	-11,4±0,1†††
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	49,3±0,7	40,5±0,8**	-11,9±0,1	49,6±0,8	39,7±0,8**	-15,9±0,4††	49,4±0,6	45,92±0,7**	-2,8±0,3†††
Среднедневное САД, мм рт.ст.	156,9±11,7	124,5±9,4**	-10,6±0,6	161,8±15,3	126,1±10,8**	-12,9±0,4††	156,6±12,2	131,0±10,9**	-4,3±0,3†††
Средноночное САД, мм рт.ст.	134,8±11,4	113,7±11,0**	-8,6±0,2	131,3±12,5	115,6±10,0**	-8,3±0,9	126,3±13,2†	120,4±10,7	-0,9±0,1†††
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	87,2±8,9	75,3±5,0**	-12,3±0,3	83,8±5,0	77,9±4,3**	-12,5±0,4	81,3±7,7†	79,9±8,3	-7,2±0,1†††
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	73,6±8,5	63,7±5,8**	-18,1±0,1	73,4±4,1	65,1±3,7**	-20,1±0,1††	74,1±6,8	68,7±7,1*	-7,1±0,2†††

* $p<0,017$, ** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением в той же группе; † $p<0,017$, †† $p<0,001$ по сравнению с группой 1; ††† $p<0,001$ по сравнению с группой 2. По критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) исходно различия не значимы. Для динамики всех показателей (Δ%) $p_{mg}<0,001$

После 6 мес лечения оценка усредненных показателей СМАД во 2 группе показала значимо большее снижение среднесуточного САД и ДАД, а также среднесуточного пульсового давления в сравнении с 1 и 3 группами ($p<0,001$ для обоих) (табл. 3). Во 2 группе зарегистрировано значимо большее снижение средненочного САД ($p<0,001$) и ДАД ($p=0,027$) в сравнении с 1 группой. По динамике среднедневного САД и ДАД 1 и 2 группы значимо не различались (табл. 3).

Исходно у обследуемых определялась повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время суток без значимых различий между группами (табл. 4).

Анализ показателей вариабельности АД на фоне лечения выявил значимо большую положительную динамику у пациентов 2 группы. В данной группе снижение вариабельности САД и ДАД за ночь в сравнении с 1 и 3 группами было значимо больше ($p_{mg}<0,001$). Динамика вариабельности САД и ДАД за день была значимо меньше в 3 группе по сравнению с 1 и 2 груп-

пами ($p<0,001$ для обоих). 1 и 2 группы по вариабельности САД и ДАД за день значимо не различались ($p=0,057$ и $p=0,244$, соответственно) (рис. 1).

Оценка суточного индекса САД и ДАД выявила у 38,9% больных недостаточное снижение АД в ночное время («Non-dipper»), у 16,6% пациентов ночные значения АД превышали дневные («Night-peaker»), у 7,8% человек обнаружено чрезмерное снижение АД в ночное время («Over-dipper»), у 36,7% больных определялось нормальное снижение АД в ночные часы («Dipper»). Исходно значимых различий между группами по типам суточных кривых АД не было выявлено (табл. 5).

Выраженность двухфазного ритма АД, оцененная по суточному индексу САД и ДАД, выявила у пациентов 2 группы значимую положительную динамику: количество больных категории «Non-dipper» уменьшилось на 34%. В то же время количество таких больных в 3 группе увеличилось на 12,5%. В трех группах обследуемых наблюдалась достоверная нормализация циркадного ритма АД: увеличение числа пациентов категории

Таблица 4. Характеристика исходных показателей вариабельности АД по данным СМАД по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Вариабельность САД за день, мм рт.ст.	15,9±2,3	14,4±3,5	14,1±3,0
Вариабельность САД за ночь, мм рт.ст.	14,9±3,5	15,0±3,9	12,9±3,0
Вариабельность ДАД за день, мм рт.ст.	13,1±1,5	12,2±2,6	12,2±1,9
Вариабельность ДАД за ночь, мм рт.ст.	11,6±1,8	10,9±2,0	10,1±2,3
Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы			

Таблица 5. Исходное распределение типов суточных кривых АД по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Non-dipper, n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)	12 (40,0)
Night-peaker, n (%)	6 (20,0)	4 (16,7)	5 (16,7)
Over-dipper, n (%)	2 (6,6)	2 (6,6)	3 (10,0)
Dipper, n (%)	11 (36,7)	12 (36,7)	10 (33,3)
Межгрупповые различия, в т.ч. по критерию множественного межгруппового сравнения (p_{mg}) по всем показателям не значимы			

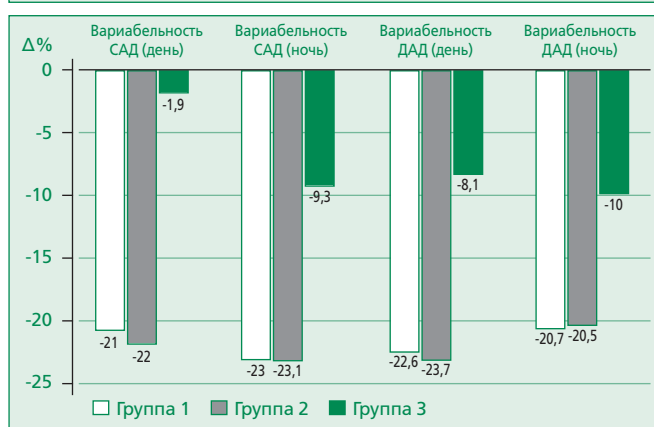


Рисунок 1. Динамика показателей вариабельности АД по данным СМАД по группам обследуемых на фоне лечения

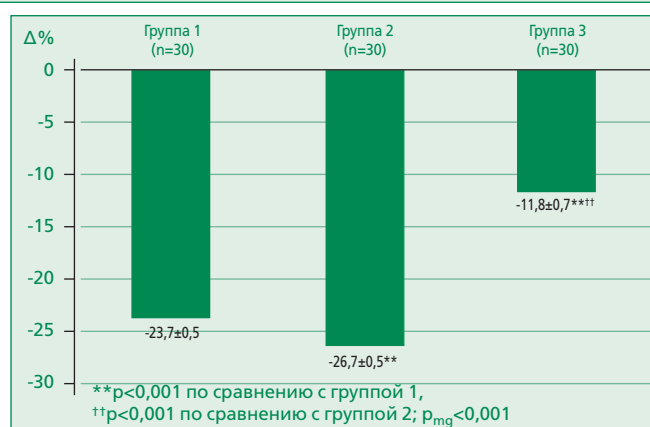


Рисунок 2. Динамика ЧСС покоя в сравниваемых группах за время исследования

«Dipper», уменьшение количества больных в категориях «Night-peaker» и «Over-dipper», но без значимых различий между группами.

На фоне комплексной терапии отмечено значимое снижение ЧСС покоя во всех группах больных ($p_{mg}<0,001$), однако в третьей группе ЧСС снизилась значительно меньше, чем в первой и второй группах больных (рис. 2).

На фоне 6-месячной терапии во всех группах отмечена значимая по сравнению с исходным уровнем положительная динамика показателей, характеризующих течение ХСН (ШОКС, 6-минутный тест ходьбы, ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, NT-proBNP) без значимых межгрупповых различий (данные не представлены).

Обсуждение

ИБС и АГ вносят существенный вклад в развитие ХСН – финального этапа сердечно-сосудистого континуума. Ключевыми звеньями континуума являются дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование. По результатам нашей работы у обследуемых больных

ХСН ишемической этиологии имела место стабильная АГ, сопровождавшаяся повышенной вариабельностью САД и ДАД в дневное и ночное время суток, нарушением циркадного ритма АД с преобладанием категории больных «Non-dipper». Установлено, что повышение уровня САД и пульсового АД находится в тесной корреляции со степенью нарушения геометрии и насосной функции левого желудочка [12]. Результаты крупномасштабных исследований [13, 14] показали значимость пульсового АД как предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего и пожилого возраста. Высокая вариабельность АД также рассматривается в настоящее время как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, не только при АГ, но и ХСН [15]. Установлено, что индекс массы миокарда левого желудочка, уровни предсердного и мозгового натрийуретического пептидов в сыворотке крови увеличиваются даже у нормотензивных пациентов с суточным профилем категории «Non-dipper» [16]. Относительный риск развития ХСН у мужчин с отсутствием ночного снижения АД увеличивается в 2,21 раза [17]. В многочисленных клинических ис-

следованиях была показана взаимозависимость сердечно-сосудистых событий и повышенной частотой сердечных сокращений у больных АГ [18, 19]. В этой связи представляется актуальным применение ивабрадина у больных ХСН на фоне АГ и ИБС, обеспечивающего снижение частоты сердечных сокращений в результате ингибирования If-каналов клеток синусового узла и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации клетки. Кроме этого, в нашей работе показан минимальный гипотензивный эффект ивабрадина у больных ХСН и АГ, более выраженный в комбинации с ИАПФ и бета-адреноблокатором, чем в сочетании только с ИАПФ, который сопровождался позитивным влиянием на суточный профиль АД и вариабельность АД как в дневные, так и ночные часы. Реализация гипотензивного эффекта при приеме ивабрадина в комплексной терапии может быть представлена следующими предположениями. Во-первых, уровень приверженности больных к терапии ИАПФ, бета-адреноблокаторами до включения в исследование по группам обследуемых не оценивался. Строгий динамический контроль и наблюдение за больными в ходе настоящего исследования могли обеспечить высокий уровень compliance не только при приеме ивабрадина, но и других препаратов, снижающих АД. Следовательно, снижение АД, полученное в ходе исследования, могло быть реализовано не за счет использования ивабрадина, а в результате увеличения приверженности к антигипертензивным препаратам. Во-вторых, ивабрадин может обладать и самостоятельным минимальным эффектом, обеспечивающим снижение АД за счет таких его опосредованных механизмов, полученных в ряде экс-

периментальных работ, как подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и АТ1-рецепторов к ангиотензину II [20, 21], уменьшение выработки маркеров оксидативного стресса и улучшение функции эндотелия [22], прежде всего, в сосудах эластического типа [23]. В-третьих, возможно, в работе были представлены оба вышеизложенные предположения о механизмах снижения АД у больных ХСН ишемической этиологии и АГ при включении в терапию ивабрадина, который, в свою очередь, проявил лишь аддитивный эффект при увеличении эффективности ИАПФ и бета-адреноблокаторов на фоне более высокой приверженности к их лечению в ходе нашего исследования.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что требует дальнейшего изучения по данному направлению.

Заключение

При включении ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии на фоне АГ получен умеренный антигипертензивный эффект, как в отношении ДАД, так и САД, более выраженный при его комбинации с периндоприлом и бисопрололом, сопровождающийся снижением повышенной вариабельности АД в течение суток и нормализацией его циркадного суточного ритма.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Fomin I.V. Epidemiology of heart failure in the European part of the Russian Federation. In: Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N. et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR Media; 2010: 7–76. Russian (Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. В: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЕОТАР Медиа; 2010: 7–76).
- Lee D.S., Ghosh N., Floras J.S. et al. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):616–23.
- Shin J., Kline S., Moore M. et al. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure. *J Card Fail* 2007;13(8):656–62.
- 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;372:807–16.
- Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85.
- Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004;109(13):1674–9.
- Kröller-Schön S., Schulz E., Wenzel P. et al. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Basic Res Cardiol* 2011;106(6):1147–58.
- Albaladejo P., Chalande P., Kakou A. et al. Selective reduction of heart rate by ivabradine: effect on the visco-elastic arterial properties in rats. *J Hypertens* 2004;22(9):1739–45.
- Riccioni G. Ivabradine: from molecular basis to clinical effectiveness. *Adv Ther* 2010;27(3):160–7.
- Borer J.S., Le Heuzey J.Y. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective If(f) current inhibitor. *Am J Ther* 2008;15(5):461–73.
- National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2010; 11(1): 3–62. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность* 2010; 11(1): 3–62).
- Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries. – 4th ed. – London: Arnold, 1998, 564 pages
- Panagiotakos D.B., Kromhout D., Menotti A. et al. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12,763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the seven countries study. *Arch Intern Med* 2005;165:2142–7.
- Blacher J., Staessen J.A., Gierd X. et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–9.
- Gibelin P., Spillner E., Bonnan S., Chevallier T. Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(10):955–62.
- Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003;16(6):434–8.
- Ingelsson E., Björklund-Bodegard K., Lind L. et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295(24):2859–66.
- Benetos A., Rudnicki A., Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52.
- Gilman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1148–54.
- Ulu N., Henning R.H., Goris M. et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53(1):9–17.
- Milliez P., Messaoudi S., Nehme J. et al. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(2):435–41.
- Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117(18):2377–87.
- Drouin A., Gendron M.E., Thorin E. et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol* 2008;154(4):749–57.

Поступила: 02.08.2012

Принята в печать: 03.08.2012