

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.127-004 – 005.23

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ БИСОПРОЛОЛА С ИВАБРАДИНОМ И МОНОТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА



Кацитадзе Игорь Юрьевич,
e-mail: katsitadze@ukr.net

Кацитадзе И.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В данное слепое с параллельными группами исследование было включено 78 больных в возрасте < 60 лет ($54 \pm 2,3$) с синусовым ритмом > 70 ударов в минуту с ИБС (стабильная стенокардия ССС класса I-II), документально фиксированным ИМ > 3 месяцев, мягкой гипертензией и приблизительной ФВ 38-45 %, принимавших ингибиторы АПФ и ББ 2,5 мг / д. В группе 1 ($n = 40$) БС был дотитрован до 5 мг / д и Ив был добавлен (с 5 мг до 7,5 мг два раза, $12,4 \pm 0,49$ мг / с), в группе 2 ($n = 38$) БС титровался до 10 мг / д ($9,1 \pm 0,35$ мг / д). В начале исследования (M0) и 2-х месяцев (M2), больным проводили тредмил-тест – ТТ (протокол Брюс), измеряли ФВ, скорости движения митрального кольца, соотношение скорости потока к скорости кольца (были оценены E / E') по помощи ТДИ, а также определяли плазменный NT proBNP методом ИФА. ЧСС покоя и систолическое АД были одинаковыми в обеих группах на M0 ($78,6 \pm 3,59$ против $81,4 \pm 3,7$ уд и $135,4 \pm 5,8$ против $132,4 \pm 5,8$ мм рт. в.), и на M2 ($66,4 \pm 2,93$ против $64,9 \pm 2,91$ уд и $124,2 \pm 5,4$ против $125,2 \pm 5,7$ мм рт.ст., $p > 0, 05$). Усталость и / или одышка преобладали в причинах останова ТТ в обеих группах на M0 (55% против 47,5 %) и на M2 (68,6 % против 60 %).

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечная недостаточность, толерантность к физической нагрузке, бисопролол, ивабрадин

Введение. Уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) – один из ключевых механизмов, определяющих характер клинических проявлений и течения хронической ишемической болезни сердца (ХИБС). Высокая ЧСС является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а применение бета-адреноблокаторов (ББ) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и ХСН, прежде всего через уменьшение ЧСС, снижает риск повторного ИМ, сердечно-сосудистой, внезапной смерти и смерти от любых причин. ББ являются препаратами выбора для контроля ЧСС у такой категории боль-

ных, вместе с тем, их применение может быть ограничено рядом неблагоприятных эффектов. К таким эффектам можно отнести влияние на артериальное давление (АД) и жесткость артериальных сосудов. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) как маркер артериальной жесткости является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности при различных заболеваниях, включая ИБС. Неблагоприятное влияние повышенной артериальной жесткости на характер течения и прогноз заболевания опосредуется через изменение давления в аорте – центрального АД. Повышенный уровень ЧСС наряду с АГ и другими факторами риска рассматрива-

ется в качестве важной причины повышения артериальной жесткости, а ББ уменьшают параметры артериальной ригидности у данной категории больных. Ассоциация снижения ЧСС с улучшением прогноза у пациентов со стабильной ИБС, ХСН II-IV класса по NYHA со сниженной ФВ и синусовым ритмом >70 уд/мин, была подтверждена результатами многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований BEAUTIFUL (с анализом в подгруппах) [3], и SHIFT [4]. В обоих из них уменьшение ЧСС, в качестве терапевтической цели, была достигнута путем добавления к стандартной терапии, включающей максимально переносимой дозы ББ, ивабрадина – специфического ингибитора водителя ритма синусового узла. Мы, однако, предположили, что целенаправленное использование такой комбинации препарата для контроля ЧСС, по сравнению с терапией полной дозы ББ, может иметь определенные гемодинамические преимущества в связи с менее выраженным отрицательным инотропным и сосудосуживающим эффектами низкой дозы ББ.

Цель работы – оценить влияние контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации бисопролола и ивабрадина по сравнению с монотерапией более высокими дозами бисопролола на систолическую функцию левого желудочка, показатели центральной гемодинамики у больных ХИБС с умеренно сниженной фракцией выброса.

Материал и методы. В данное открытое проспективное исследование в параллельных группах со слепыми конечными точками было включено 78 пациентов ХИБС (средний возраст $54 \pm 2,3$ лет), с документированным ИМ в анамнезе и умеренной (NYHA I-II) ХСН с ФВ 35-45%, которые находились на стационарном лечении в кардиологических отделениях Александровской клинической больницы города Киева или диспансерном наблюдении в поликлиническом отделении больницы в 2009–2014 годах. Критерии включения: перенесенный задокументированный ОИМ > 3 мес, возраст <60 лет, синусовый ритм >70 уд/мин, I-II ФК стабильной стенокардии Канадского кардиологического общества (или отсутствие), артериальная гипертензия I-II степени (или отсутствие), ФВ 35-45%, СД2 типа легкого течения (или отсутствие) прием стабильных доз ингибиторов АПФ, а также, при наличии показаний, диуретиков, отсутствие терапии ББ или прием Бс $2,5$ мг/д ≥ 1 месяца до скрининга. Все пациенты получали также стабильные дозы аспирина и статинов. Критерии исключения: декомпенсация ХСН и СД, частая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, фибрилляция предсердий, наличие АВ-блокад, ЧСС <60 уд/мин, офисное плечевое систолическое артериальное давление (САД) <90 или > 150 мм рт ст, сывороточный креатинин >150 мкмоль/л, серьезные сопутствующие заболевания, в том числе декомпенсированный и / или инсулинозависимый сахарный диабет. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года с изменениями, внесенными в Вашингтоне, 2002 г. и одобренные этическими комитетами.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В группе 1 ($n = 40$) БС титровался до 5 мг/д и добавлялся ивабрадин (“Кораксан”, Servier, Франция) в стартовой

дозе 5 мг 2 р/день с переходом до $7,5$ мг 2 р/день через 2 недели в случае хорошей переносимости и при сохраненной ЧСС выше 70 уд/мин (средняя суточная доза составила $12,4 \pm 0,49$ мг). В группе 2 ($n = 38$) БС титровали до 10 мг/д или максимально переносимой дозы (средняя суточная доза составила $9,1 \pm 0,35$ мг).

Клинические и демографические характеристики пациентов в обеих группах на момент включения в исследование существенно не отличались ($p > 0,05$) и представлены в таблице 1.

В начале исследования (M0) и через 2 месяца (M2) пациенты были обследованы в соответствии с протоколом исследования, что включало в себя медицинский осмотр, измерение офисного АД и ЧСС (по данным ЭКГ в 12 отведениях), суточный мониторинг ЭКГ, ЭХО КГ, измерение показателей центральной гемодинамики по методике аппланационной тонометрии. Двухмерную эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере Aloka Pro Sound 5000 (Япония) с функцией импульсного тканевого доплера (ИТД) (датчик с частотой $2,5-4,0$ МГц) с одновременной регистрацией электрокардиограммы. Измерения осуществляли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [3, 12, 16]. Конечнодиастолический и конечносистолический объемы ЛЖ и их индексы относительно площади поверхности тела (конечнодиастолический индекс – КДИ и конечносистолический индекс – КСИ) оценивали по методу Симпсона [16]. По этим данным определяли ФВ ЛЖ.

В число анализируемых показателей включили толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. С помощью импульсно-волнового доплера исследования измеряли скорости трансмитрального кровотока в апикальной четырехкамерной позиции посредством установки пробного объема на уровне створок митрального клапана): скорость раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ, скорость позднего диастолического наполнения (А) ЛЖ. При этом определяли также время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ и время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ [11, 13].

Систолической скоростью соответствующего сегмента МК считали максимальную скорость при движении МК в направлении верхушки сердца. Измерения проводили в трех последовательных сердечных циклах. Контрольный объем размером 2 мм устанавливали под контролем двухмерного изображения в 4-камерной апикальной стандартной позиции в зоне МК, прилегающей к базальным отделам межжелудочковой перегородки (Ssept) и латеральной стенки (Slat) ЛЖ, в 2-камерной апикальной стандартной позиции – в зоне МК, прилегающей к базальным отделам передней (Sant) и нижней (Sinf) стенок ЛЖ. Также измеряли показатели диастолического, скорость раннего (E') диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. Использовали средние арифметические значения трех последовательных циклов, также рассчитывали показатели E/A, E/E' (соотношения скорости раннедиастолического трансмитрального потока E и раннедиастолического движения атерального сегментов МК). Показатели центральной гемодинамики, а именно, аортальное САД и ДАД, аугментационное давление (АугмД), индекс аугментации (ИА),

скорость пульсовой волны (СПВ) были измерены с помощью прибора Sphygmo Cor ("Atcor Medical", Australia). Суточный мониторинг ЭКГ проводили с помощью системы Digi Trak-Plus 24, Zymed, Phillips (США) с определением среднесуточной, минимальной, максимальной, дневной (07:00-23:59) и ночной (00:00-06:59) ЧСС, а также количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа SPSS. Для оценки достоверности различий средних величин изучаемых показателей в группах сравнения использовали непараметрические критерии: для связанных выборок – критерий Вилкоксона, для независимых – Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. У пациентов, рандомизированных в наше исследование, не наблюдалось существенных нежелательных явлений включая возможные сердечно-сосудистые осложнения, летальных случаев не было.

Через 2 месяца в обеих группах пациентов "офисное" ЧСС в покое достоверно снизилось в сравнении с начальными показателями ($p < 0,01$) без достоверного различия между группами ($p > 0,05$). Брахиальное САД и ДАД в обеих группах существенно не изменились ($p > 0,05$).

Исходные средние значения КДИ и КСИ не отличались в обеих группах и существенно не изменились к М2 ($p > 0,05$), также отсутствовала и существенная динамика ФВ ($p > 0,05$), что показано в таблице 2.

По данным анализа показателей трансмитрального кровотока выявлено, что у большинства пациентов обеих групп (32 больных (83%) и 31 больной (80%) отмечался релаксационный тип диастолической дисфункции ЛЖ по R. A. Nishimura, A. J. Tajik [13], у остальных пациентов был псевдонормальный тип.

Анализируя средние величины к концу второго месяца, наблюдалось достоверное уменьшение DT и отношения E/A ($p < 0,05$) в основной группе и отсутствие динамики IVRT в контрольной группе.

По результатам тканевой доплерографии, представленным в таблице 3, основная и контрольная группы не отличались по исходящим величинам показателей S

(S'мжп, S'лат, S'зад и S'перед), а также соотношению E/E' ($p > 0,05$).

В основной группе к М2 наблюдалось снижение соотношения E/E' (на 15% от исходного, $p < 0,01$), а также достоверное увеличение Sлат, Sмжп, Sперед соответственно на 10,7%, 7,0%, 11,8% (все $p < 0,01$), в то время, как в контрольной группе достоверных изменений не наблюдалось ($p > 0,05$).

Также свидетельствовать о преимуществах комбинированной терапии ивабрадином и β -АБ по сравнению с монотерапией β -АБ в отношении сегментарной систолической функции миокарда ЛЖ и его диастолической функции может полученное увеличение показателей систолических скоростей S'лат, S'мжп, S'перед ($p < 0,01$), и снижение соотношения E/E' (табл.3), которое наблюдалось в основной группе, по сравнению с контрольной к М2.

Пациенты обеих групп достоверно не отличались по показателям аортального САД, АугмД, ИА и СПВ (как каротидо-радиальной, так и каротидо-фemorальной, СПВкр и СПВкф) (все $p > 0,05$), что представлено в таблице 4.

Спустя 2 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение показателей аортального САД, АугмД и ИА в основной группе (соответственно с $126 \pm 5,69$ до $108 \pm 4,89$ мм.рт.ст ($p < 0,05$), с $6,8 \pm 0,31$ до $4,8 \pm 0,22$ мм.рт.ст. ($p < 0,01$), с $18,2 \pm 0,82$ до $12,6 \pm 0,56\%$ ($p < 0,05$), в то время, как никаких изменений не наблюдалось в группе контроля ($p > 0,05$). Также к М2, отмечалось достоверное уменьшение СПВкр и СПВкф в основной группе ($11,7 \pm 0,45$ против $8,7 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,41$ против $6,6 \pm 0,22$ м/с, все $p < 0,01$), в контрольной группе данных достоверных изменений не было ($p > 0,05$) (таблица 4).

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ХИБС и умеренно сниженной ФВ, комбинация ивабрадина и Бс в меньшей степени приводит к периферической вазоконстрикции, чем монотерапия Бс, и, соответственно, обладает менее выраженным отрицательным инотропным эффектом.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у пациентов обеих групп в начале исследования регистриро-

Таблица 1.

Клиническая характеристика групп

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=38)
Возраст (M±m), года	53,2±2,38	54,1±2,46
Мужчины	31 (78%)	29 (76%)
Индекс массы тела (M±m), кг/м ²	26,1±1,27	26,9±1,28
Время от последнего ИМ (M±m), года	0,85±0,04	0,9±0,04
Артериальная гипертензия	40 (100%)	38 (100%)
Сахарный диабет	8 (20%)	8 (21%)
ФК стабильной стенокардии:		
I	15 (38%)	18 (47%)
II	25 (62%)	20 (53%)
Стадия хронической СН:		
I	8 (20%)	8 (21%)
IIА	32 (80%)	30 (79%)
ЧСС (M±m), в 1 мин.	78,6±3,59	81,4±3,7
САД (M±m), мм рт. ст.	135,4±5,8	132,4±5,8
ДАД (M±m), мм рт.ст	79,5±3,3	80,2±3,4
ФВ ЛЖ, %	42,0±1,9	41,7±2,0
Толщина задней стенки ЛЖ (M±m), см	1,11±0,09	1,14±0,09

валось сопоставимое ЧСС, как минимальное (ЧССмин), среднее (ЧССср) и максимальное (ЧССмакс), так среднее дневное (ЧССд) и среднее ночное (ЧССн) (все $p > 0,05$). Через 2 месяца лечения, у пациентов как основной, так и контрольной группы наблюдалось достоверное уменьшение ЧССмин на 12% и 21% ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно), ЧССср на 17% и 16% (все $p < 0,001$), ЧССмакс на 13% и 14% (все $p < 0,01$). Динамика снижения ЧССмин в контрольной группе была более выраженная по сравнению с основной группой ($p < 0,05$), что объясняется прямой зависимостью эффективности ивабрадина и величины стартовой ЧСС (таблица 5).

Как видно в таблице 5, показатели как средней ночной, так средней дневной ЧСС в обеих группах к М2 достоверно снизились при отсутствии различия между группами (все $p > 0,05$), в тоже время, степень снижения ЧССн в контрольной группе имеет более высокую достоверность, чем в основной.

В основной и контрольной группах в начале исследования наблюдалось сопоставимое число желудочковых

и наджелудочковых экстрасистол (46,1±2,7 против 44,1±2,4 и 31,6±2,5 против 26,9±1,7 соответственно, $p > 0,05$). Через 2 месяца, в контрольной группе регистрировалось достоверно меньше желудочковых экстрасистол, чем в начале исследования ($p < 0,01$) и достоверно меньше, чем в основной группе (37,7±2,0 против 45,7±2,4, $p < 0,01$). Динамика снижения числа суправентрикулярных экстрасистол как в основной группе (31,6±2,5 против 28,7±2,2, $p < 0,01$), так и в контрольной (26,9±1,7 против 16,9±1,3, $p < 0,001$) достоверно сохранялась к М2, но была более выражена в группе контроля ($p < 0,01$), что подтверждает более выраженные антиаритмические эффекты Бс в сравнении с ивабрадином.

Эпизодов фибрилляции предсердий по данным суточного ЭКГ мониторинга зафиксировано не было ни в контрольной, ни в основной группах.

Выводы

1. У пациентов <60 лет с ХИБС и умеренно сниженной ФВ эквивалентным контролем ЧСС в покое через 2 месяца, лечение комбинацией ивабрадина и бисопроло-

Таблица 2.

Динамика показателей систолической и диастолической функции ЛЖ в покое (M±m)

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M0	M2
ЧСС, уд/мин	78,6±3,59	66,4±2,93**	81,4±3,7	64,9±2,91**
САД, мм.рт.ст	135,4±5,8	124,2±5,4	132,4±5,8	125,2±5,7
ДАД, мм.рт.ст	79,5±3,3	77,1±2,8	80,2±3,4	79,7±3,2
КДИ, мл/м2	83,9±3,7	84,0±3,7	84,2±3,7	85,1±3,9
КСИ, мл/м2	48,5±2,2	47,1±2,0	49,7±2,2	48,1±2,2
УИ, мл/м2	35,2±1,6	37,1±1,8	35,1±1,5	37,1±1,6
ТЗС, см	1,11±0,09	1,12±0,09	1,14±0,09	1,13±0,09
ФВ, %	42,0±1,9	44,1±2,3	41,7±2,0	44,6±2,3
ЛП, см	4,2±0,24	4,3±0,24	4,2±0,20	4,2±0,21
ПЖ, см	2,5±0,20	2,5±0,30	2,5±0,10	2,4±0,10
IVRT, мс	105,2±4,4	99,1±4,3	106,4±4,4	103,7±4,5
DT, м/с	242±11,7	224±9,9*	239±11,0	230±10,6
E/A, усл. ед.	0,88±0,03	0,98±0,06*	0,89±0,04	0,91±0,04

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ – относительно M0

Таблица 3.

Динамика показателей миокардиальной функции ЛЖ по данным импульсной тканевой доплерографии

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M2	M0
E/E', усл.ед	9,5±0,51	8,2±0,38**##	9,4±0,4	9,5±0,52
S' мжп, см/с	6,48±0,38	6,97±0,41**##	6,33±0,31	6,47±0,36
S' перед, см/с	6,08±0,18	7,2±0,36**##	5,94±0,26	6,1±0,29
S' зад, см/с	8,21±0,33	8,47±0,4	8,39±0,38	8,43±0,39
S' бок, см/с	7,32±0,35	8,11±0,4**#	7,46±0,29	7,61±0,38

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ относительно M0;

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ относительно контрольной группы

Таблица 4.

Динамика показателей центральной гемодинамики по данным апplanationной тонометрии (M±m)

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M2	M0
Аортальное САД, мм.рт.ст.	126±5,69	108±4,89#	128,2±5,77	114,6±5,16
АугмД, мм.рт.ст.	6,8±0,31	4,8±0,22##*	7,1±0,32	6,4±0,29
ИА, %	18,2±0,82	12,6±0,56##*	18,7±0,84	16,5±0,75
СПВкф, м/с	8,6±0,41	6,6±0,22##**	8,5±0,27	8,8±0,30
СПВкр, м/с	11,7±0,45	8,7±0,30##**	12,1±0,50	11,8±0,50

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ относительно M0; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ относительно контрольной группы.

Динамика показателей ЧСС по данным суточного холтеровского мониторинга (M±m)

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M2	M0
ЧСС _{мин} , уд/мин	63,5±3,1	56,1±2,6##*	62,6±2,8	49,4±2,4###
ЧСС _{ср} , уд/мин	79,1±3,4	66,1±3,3###	79,9±3,5	66,8±3,1###
ЧСС _{макс} , уд/мин	151,3±7,9	131,7±5,8###	146,3±7,0	125,6±6,1##
ЧСС _д , уд/мин	88,1±3,7	72,4±3,2###	92,6±4,4	76,2±3,6###
ЧСС _н , уд/мин	66,1±2,8	60,3±2,6#	63,4±2,9	55,8±2,6##

– p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 относительно M0; * – p<0,05 относительно контрольной группы.

ла, по сравнению с монотерапией бисопрололом, было связано с улучшением сегментарной систолической функции по показателям тканевого доплера при отсутствии значимых изменений ФВ.

2. Применение комбинации ивабрадина и бисопролола обладает менее выраженными вазоконстрикторными эффектами, чем монотерапия бисопрололом, что проявляется в улучшении показателей центральной гемодинамики, в частности, аугментационного давления, аортального систолического давления, индекса аугментации, а также показателей жесткости сосудов.

3. Монотерапия бисопрололом обладает более выраженными антиаритмическими эффектами по сравнению с комбинацией ивабрадина и бисопролола, в тоже время, приводит к более жесткому снижению ЧСС, что потенциально может способствовать развитию брадиаритмий и требует более глубокого изучения, в то время как, ЧСС зависимый эффект ивабрадина, делает это влияние более мягким, и снижения минимальной ЧСС менее выраженным.

Данное исследование не получило никакой финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации

Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alam M., Wardell J. et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects // *Heart Vessels.*– 2007.– Vol. 22.– P. 67–72.
2. Christensen LP, Zhang R, Zheng W et al. Postmyocardial infarction remodeling and coronary reserve: effects of ivabradine and beta blockade therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H322–H330.
3. Elnocamany M.F., Abdelhameed A.K. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels // *Eur. J. Echocardiography.*– 2006.– Vol. 7, N 3.–P. 187–198.
4. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:823–30.
5. Fox K, Ford I. 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 Sep 6;372(9641):807–16.

6. Gulati V.K., Katz W.E., Follansbee W.P. et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function // *Am. J. Cardiol.*– 1996.– Vol. 77.– P. 979–984.
7. Gorman MW, Tune JD, Richmond KN et al. Feedforward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol.* 2000 Nov;89(5):1892–902.
8. Heusch G, Baumgart D, Camici P et al., β -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*, 2000, vol. 101: 689–694.
9. McMurray J, Adamopoulos St, Anker St, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2012; 33: 1787–1847
10. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation. *Circ Res.* 1993 Aug;73(2):252–63.
11. Nagueh S.F. et al. EAE/ASE Recommendations Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *Eur. J. Echocardiography.*– 2009.– Vol. 10.– P. 165–193.
12. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A. et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *JACC.*– 1997.– Vol. 30.– P. 1527–1533.
13. Nishimura Rick A., Tajik A. Jamil. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 30.– P. 8–18.
14. Pai R.G., Bodenheimer M.M., Pai S.M. et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function // *Am. J. Cardiol.*– 1991.– Vol. 67.– P. 222–224.
15. Pan C., Hoffman R., Kuhl H. et al. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2001.– Vol. 2.– P. 197–202.
16. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *J. Am. S. Echocardiography.*–2009.– Vol. 22.– P. 107–133.
17. Skalidis EI, Hamilos MI et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2011 Mar;215(1):160–5.
18. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 30.– P. 474–480.
19. Swedberg K, Komajda M, Buhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376:875–85.
20. Vinereanu D., Florescu N., Scuthorpe N. et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of longaxis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes // *Am. J. Cardiol.*– 2001.– Vol. 88.– P. 53–58.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH BISOPROLOL BISOPROLOL MONOTHERAPY AND IVABRADINE ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION, CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE, WITH MODERATELY REDUCED EJECTION FRACTION

I. Katsytadze

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Purpose. To assess the impact of monitoring heart rate using a combination of bisoprolol and ivabradine compared with monotherapy with higher doses of bisoprolol on left ventricular systolic function, central hemodynamics in patients with CCHD moderately reduced ejection fraction.

Methods: In single-blind, parallel-group study 78 pts aged < 60 years ($54 \pm 2,3$) in sinus rhythm >70 bpm with CAD (stable angina CCS class I-II), documented MI >3 months, mild hypertension and mean EF of 38-45%, treated with ACE inhibitors and Bs 2,5 mg od or BB naive, were randomized into 2 groups. In Group 1 (n=40) Bs was uptitrated to 5mg pd and Iv was added (5mg bid uptitrated to 7,5 mg bid, $12,4 \pm 0,49$ mg pd), in Group 2 (n=38) Bs was uptitrated to 10 mg od ($9,1 \pm 0,35$ mg pd). At baseline (M0) and 2 months (M2), symptom-limited treadmill test – TT (Bruce protocol) was performed and EF, peak systolic velocity, septal mitral annulus site (Slat) and ratio of early mitral flow velocity to annulus velocity (E/E') by TDI and plasma NT proBNP by ELISA were assessed.

Results: Resting HR and systolic BP were similar in both groups at M0 ($78,6 \pm 3,59$ vs $81,4 \pm 3,7$ bpm and $135,4 \pm 5,8$ vs $132,4 \pm 5,8$ mmHg), and at M2 ($66,4 \pm 2,93$ vs $64,9 \pm 2,91$ bpm and $124,2 \pm 5,4$ vs $125,2 \pm 5,7$ mmHg, $p > 0,05$). TT, EF, Slat, E/E' and NTproBNP results (M \pm m) see in table. Fatigue and/or dyspnea were predominant reason for TT termination in both groups at M0 (55% vs 47,5%) and at M2 (68,6% vs 60%).

Conclusions: 1. Patients <60 years with CCHD and moderately reduced vWF equivalent control heart rate at rest after 2 months, treatment with the combination of ivabradine and bisoprolol, compared with monotherapy with bisoprolol was associated with improved segmental systolic function by tissue Doppler indices in the absence of significant changes in ejection fraction.

2. The use of the combination of ivabradine and bisoprolol has less pronounced vasoconstrictor effects than monotherapy with bisoprolol, which is manifested in the improvement of central hemodynamics, in particular, augmentation pressure, aortic systolic blood pressure, augmentation index, as well as indicators of vascular stiffness.

3. Monotherapy with bisoprolol has a pronounced anti-arrhythmic effects in alignment with the combination of ivabradine and bisoprolol, at the same time, leads to a more stringent reduction in heart rate, which can potentially contribute to the development of Brady arrhythmias and requires more in-depth study, while, heart rate dependent effect of ivabradine It makes it softer impact, and reducing the minimum heart rate less pronounced.

Key words: heart rate, heart failure, exercise tolerance, bisoprolol, ivabradine.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ КОМБІНАЦІЄЮ БІСОПРОЛОЛУ З ІВАБРАДИНОМ І МОНОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ НА СИСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, З ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

Кацитадзе І.Ю.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Мета. Оцінити вплив контролю частоти скорочень серця за допомогою комбінації бісопрололу і івабрадину порівняно з монотерапією більш високими дозами бісопрололу на систолічну функцію лівого шлуночка, показники центральної гемодинаміки у хворих ХІХС з помірно зниженою фракцією викиду.

Методи. В дане сліпе з паралельними групами дослідження було включено 78 хворих у віці < 60 років ($54 \pm 2,3$) з синусовим ритмом > 70 ударів на хвилину з ІХС (стабільна стенокардія CCS класу I-II), документально фіксованим ІМ > 3 місяців, м'якою гіпертензією і приблизною ФВ 38-45 %, які приймали інгібітори АПФ і ББ 2,5 мг/д. У групі 1 (n = 40) БС був дотитрований до 5 мг/д і Ів був доданий (з 5 мг до 7,5 мг два рази, $12,4 \pm 0,49$ мг/д), у групі 2 (n = 38) БС титрувався до 10 мг/д ($9,1 \pm 0,35$ мг/д). На початку дослідження (M0) і 2-х місяців (M2), хворим проводили тредміл-тест – ТТ (протокол Брюс), вимірювали ФВ, швидкості руху мітрального кільця, співвідношення швидкості потоку до швидкості кільця (були оцінені E/E') за допомогою ТДІ, а також визначали плазмовий NT проBNP методом ІФА.

Результати. ЧСС спокою і систолічний АТ були однаковими в обох групах на M0 ($78,6 \pm 3,59$ проти $81,4 \pm 3,7$ уд і $135,4 \pm 5,8$ проти $132,4 \pm 5,8$ мм рт.ст.), і на M2 ($66,4 \pm 2,93$ проти $64,9 \pm 2,91$ уд і $124,2 \pm 5,4$ проти $125,2 \pm 5,7$ мм рт.ст., $p > 0,05$). Втома і / або задишка переважали в причинах зупинки ТТ в обох групах на M0 (55 % проти 47,5 %) і на M2 (68,6 % проти 60 %).

Висновки: 1 У пацієнтів <60 років з ХІХС і помірно зниженою ФВ еквівалентним контролем ЧСС у спокої через 2 місяці, лікування комбінацією івабрадину та бісопрололу, порівняно з монотерапією бісопрололом, було пов'язано з поліпшенням сегментарної систолічної функції за показниками тканинного доплера при відсутності значущих змін ФВ.

2. Застосування комбінації івабрадину та бісопрололу володіє менш вираженими вазоконстрикторні ефектами, ніж монотерапія бісопрололом, що проявляється в поліпшенні показників центральної гемодинаміки, зокрема, аугментаційних тиску, аортального систолічного тиску, індексу аугментації, а також показників жорсткості судин.

3. Монотерапія бісопрололом володіє більш вираженими антиаритмічними ефектами по рівнянню з комбінацією івабрадину та бісопрололу, в теж час, призводить до більш жорсткого зниження ЧСС, що потенційно може сприяти розвитку браді аритмій і потребує більш глибокого вивчення, у той час як, ЧСС залежний ефект івабрадину, робить цей вплив більш м'яким, і зниженні мінімальної ЧСС менш вираженим.

Ключові слова: частота серцевих скорочень, серцева недостатність, толерантність до фізичного навантаження, бісопролол, івабрадін.