

Ивабрадин и β-адреноблокаторы — препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения

З.М. Галеева*, Н.А. Андреичев

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава». Казань, Россия

Heart rate-reducing agents ivabradine and beta-adrenoblockers in the management of patients with stable effort angina

Z.M. Galeeva*, N.A. Andreichev

Kazan State Medical Academy. Kazan, Russia

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — основная причина летальности в клинике внутренних болезней. 38 % пациентов с коронарными осложнениями умирает в течение года. Назначение β-адреноблокаторов (β-АБ) не всегда обеспечивает достаточное замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для замедления ЧСС с целью достижения антиангинального эффекта необходимо применение β-АБ в комбинации с ингибитором I_f каналов (ивабрадином). Проводилась оценка эффективности и безопасности применения ивабрадина при лечении пациентов со стенокардией напряжения в комбинации с β-АБ. Приводится отдельный клинический случай.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, частота сердечных сокращений, ивабрадин, β-адреноблокаторы.

Coronary heart disease (CHD) is the leading lethality cause in internal medicine. Up to 38% of the patients with coronary events die within the first year. Beta-adrenoblocker (BAB) therapy does not always provide adequate heart rate (HR) reduction. To reduce HR more effectively and, therefore, to increase anti-anginal effect, BAB could be combined with an I_f channel inhibitor (ivabradine). Effectiveness and safety of the ivabradine + BAB combination was studied in patients with effort angina. One clinical case is presented in detail.

Key words: Effort angina, heart rate, ivabradine, beta-adrenoblockers.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — основная причина летальности в клинике внутренних болезней. ИБС является причиной летального исхода у 17 % мужчин и 16 % женщин [1]. Каждые 26 сек случается одно коронарное осложнение. Пациент с ИБС умирает от коронарных осложнений каждую мин. ~ 38 % пациентов, у которых произошло какое-либо коронарное осложнение, умирает в течение ближайшего года. Смертность среди пациентов со стабильной стенокардией составляет в среднем 2-3 % в год, еще у 2-3 % пациентов развивается нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) [2].

Интегральная взаимосвязь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое, ИБС и смертностью была зарегистрирована во Фремингемском исследовании 1948г. Была выявлена корреляция между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью при наблюдении за 5070 лицами, у которых отсутствовали заболевания сердца при включении в исследование [3].

В рамках Фремингемского исследования был проведен анализ зависимости ЧСС и смертности у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). У 4530 пациентов > 36 лет было обнаружено, что при увеличении ЧСС более, чем на 40 уд/мин, общая смертность (ОС) возрастает в 2 раза [4].

Снижение ЧСС при применении β-адреноблокаторов (β-АБ) сопровождается двумя положительными эффектами: снижением артериального давления (АД) и последующим снижением потребности миокарда в кислороде; удлинением времени диастолического наполнения за счет снижения ЧСС, позволяющим увеличить коронарную перфузию. β-АБ способны снижать сердечно-сосудистую смертность, внезапную смерть (ВС) и риск развития повторного ИМ после перенесенного острого ИМ (ОИМ) [5,6].

В настоящий момент имеется достаточно доказательств неблагоприятного влияния повышения ЧСС на прогноз пациентов, страдающих ИБС, перенесших

ИМ [7] и у пожилых [8]. Это обосновывает необходимость использования лекарственных препаратов, способных снижать ЧСС, в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

В лечении ССЗ используются препараты различных групп (гр.). Среди них выделяются препараты, улучшающие прогноз пациентов с ИБС: антиагреганты (аспирин, клопидогрел — при непереносимости аспирина); липид-снижающие препараты — статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (рампиприл, эналаприл, периндоприл); β -АБ — после ИМ (метопролол, бисопролол, атенолол) [9]. Несмотря на наличие препаратов, влияющих на прогноз ССЗ, в последние годы не проводились исследования по лечению стабильной стенокардии. Кроме того, выделяются препараты, уменьшающие симптомы ИБС: β -АБ — метопролол, бисопролол, атенолол; антагонисты кальция (АК) — верапамил, дилтиазем, нифедипин; нитраты — эфокс, пектрол, монокинкве; метаболические препараты — триметазидин, ингибитор I_f каналов синусового узла — ивабрадин [10].

Препараты различных гр. хотя и отличаются друг от друга механизмом действия, но они обладают одинаковой антиангинальной эффективностью — уменьшение количества приступов и принимаемых таблеток нитроглицерина, антиишемической — увеличением продолжительности теста с физической нагрузкой (ФН), отсутствием доказанных эффектов в улучшении прогноза.

Критерием оценки эффективности действия β -АБ является подсчет ЧСС; дозу β -АБ можно считать эффективной, если на фоне лечения ЧСС в покое снижается до 55–60 уд/мин. К сожалению, в реальной клинической практике это достигается не часто: пациенты, а иногда из-за необоснованной боязни осложнений (брадикардии) и сами врачи при снижении ЧСС отменяют лечение или снижают дозы препаратов.

В 2008г в отечественные рекомендации по лечению стабильной стенокардии впервые был введен четвертый класс препаратов, рекомендованных для базовой антиангинальной терапии — класс I_f -ингибиторов, куда был отнесен инновационный антиангинальный препарат ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервьё, Франция). Этот препарат показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с действием β -АБ. В настоящее время ивабрадин рекомендуется больным с противопоказаниями к β -АБ или при невозможности принимать β -АБ из-за побочных эффектов (ПЭ), а также для усиления антиишемического эффекта в комбинации с β -АБ. Особо следует подчеркнуть доказанную в исследовании BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) прогностическую пользу назначения ивабрадина больным ИБС с ЧСС ≥ 70 уд/мин — снижение потребности в оперативном лечении и в снижении риска ИМ.

В последние годы большое внимание уделяется новому фактору риска (ФР) неблагоприятных исходов при ИБС — высокой ЧСС. Доказано, что повышение ЧСС является значимым ФР развития артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ИМ, возникновения потребности в госпитализации, а также значимо уве-

личивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Высокая ЧСС рассматривается как предиктор разрыва атеросклеротических бляшек (АБ) в коронарных артериях (КА).

По данным исследования INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) возрастает, если ЧСС > 70 –75 уд/мин. В последнее время большое внимание уделяется снижению ЧСС как самостоятельной терапевтической стратегии ведения больных стабильной стенокардией.

В отличие от β -АБ ивабрадин действует только на уровне синусового узла через f каналы. Особенностью f каналов является то, что они смешанные — калиево-натриевые. Известно, что f каналы расположены преимущественно в синусовом узле. Чем больше открытых f каналов, тем выше ЧСС. Блокада f каналов приводит к замедлению спонтанной медленной диастолической деполяризации и удлинению интервала R-R на электрокардиограмме (ЭКГ), т. е. к замедлению ЧСС [11].

Данное обстоятельство особенно важно при ИБС, т. к. кровенаполнение КА происходит именно во время диастолы. Это значит, что чем длиннее диастола, тем больше крови поступает к сердцу по КА. Т.е. в отличие от β -АБ, Кораксан не только уменьшает потребность сердца в кислороде, поступающем с кровью, но и существенно увеличивает его доставку. Следовательно, можно говорить о двойном антиишемическом эффекте [12,13]. Препарат действует только на уровне синусового узла, тогда как β -АБ нарушают сократимость — уменьшают ударный объем, АД, коронарный кровоток, нарушают релаксацию — уменьшают время наполнения левого желудочка (ЛЖ), коронарный кровоток, ограничивают дилатацию КА при ФН (уменьшают коронарный кровоток при нагрузке) [14,15].

Согласно результатам исследования INITIATIVE (The randomized, double-blind International Trial on the Treatment of angina with Ivabradine versus atenolol) Кораксан на 2/3 снизил частоту приступов стенокардии, а потребность в нитратах короткого действия уменьшил на 75 %; улучшил все показатели нагрузочных проб с тенденцией к более выраженному эффекту в сравнении с атенололом [16].

В исследовании ASSOCIATE (Evaluation of the Anti-anginal efficacy and Safety of the association Of the If Current inhibitor Ivabradine with a beta-blocker) выявлено, что добавление Кораксана пациентам, исходно получавшим 50 мг/сут. атенолола и имевшим среднюю ЧСС 67 уд/мин, привело к четкому дозозависимому снижению ЧСС, достоверно в 2 раза увеличило время до появления стенокардии на фоне ФН, в 3 раза удлинено время до появления лимитирующей стенокардии, а также — время до возникновения депрессий ST, и общую продолжительность ФН.

Исследование BEAUTIFUL показало, что для пациентов с ИБС ЧСС в покое >70 уд/мин значимо ухудшает прогноз и увеличивает риск серьезных ССО, а значит, ЧСС должна жестко контролироваться у всех больных ИБС.

В исследовании BEAUTIFUL изучали применение ивабрадина у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ. Клинической целью исследования было изучение его действия на риск ССО у больных ИБС и с дисфунк-

кцией ЛЖ. Патологической целью исследования являлось изучение влияния повышенной ЧСС (> 70 уд/мин) на риск ССО у больных ИБС и дисфункцией ЛЖ [17].

Исследование BEAUTIFUL ставило следующие вопросы: является ли ЧСС самостоятельным ФР; какой уровень ЧСС можно считать патологическим; способно ли селективное снижение ЧСС оказывать влияние на ССО; возможно ли с помощью Кораксана улучшить прогноз пациентов со стабильной стенокардией; безопасно ли сочетание ивабрадина с другими пульс-урежающими препаратами — β-АБ.

Результаты исследования BEAUTIFUL свидетельствуют, что пациенты с ЧСС ≥ 70 уд/мин имеют существенно более высокий риск ССО, даже если у них проводится оптимальная рекомендованная терапия: β-АБ, ИАПФ, статины, антиагреганты. Риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высокой ЧСС > на 34 % [11]. Кораксан улучшает прогноз у пациентов с ИБС и ЧСС ≥ 70 уд/мин в отношении таких коронарных событий, как нестабильная стенокардия, фатальный и нефатальный ИМ, потребность в реваскуляризации. В ходе настоящего исследования были получены следующие результаты: снижение риска фатального ИМ на 32 %; риска всех ИМ — на 36 %; потребности в реваскуляризации миокарда — на 30 %; суммарного риска ИМ и нестабильной стенокардии — на 22 %; суммарного риска ИМ, нестабильной стенокардии и реваскуляризации миокарда — на 23 % [18].

Оценивая эффективность Кораксана в отношении прогноза, важно отметить, что для предотвращения одного ИМ достаточно пролечить всего 93 пациента в течение года. По этому параметру Кораксан превосходит ИАПФ (n=229) и β-АБ (n=107) [18-20].

Дополнительный анализ данных исследования BEAUTIFUL показал, что у пациентов с приступами стенокардии, приводящими к ограничению ФН, терапия Кораксаном в течение 2 лет снижает риск конечной комбинированной точки на 24 %, а у пациентов с симптомами ишемии и повышенной ЧСС (>70 уд/мин) — на 31 %. У пациентов с приступами стенокардии Кораксан уменьшает риск развития ИМ на 42 %, а при наличии у них ЧСС >70 уд/мин — на 73 %. Таким образом, пульс-урежающий и антиишемический эффекты Кораксана могут улучшать прогноз у пациентов с ИБС.

Показанием для назначения Кораксана является стабильная стенокардия при ЧСС > 60 уд/мин. Препарат может назначаться вместо β-АБ при их непереносимости или противопоказаниях к назначению, а также вместе с β-АБ при их недостаточной эффективности и необходимости усилить антиангинальный и антиишемический эффекты терапии. В соответствии с результатами исследования BEAUTIFUL, Кораксан может быть назначен также пациентам с ИБС и дисфункцией ЛЖ и ЧСС ≥ 70 уд/мин для снижения частоты неблагоприятных коронарных событий [11].

Была оценена эффективность и безопасность применения ивабрадина в комбинации с метопрололом тартратом при лечении пациентов с ИБС со стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. В исследование были включены 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины), получавшие Кораксан

в дозе 10-15 мг/сут. и 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины), получавшие метопролола тартрат в дозе 25-100 мг/сут. на фоне общепринятой терапии согласно рекомендациям ВНОК 2008.

В соответствии с инструкцией по применению ивабрадина, при его назначении в дозе 10 мг/сут. отмечается снижение ЧСС в состоянии покоя и при ФН до 10 уд/мин, в дозе 15 мг/сут. — до 15 уд/мин (12,5-16,7-20 %).

В процессе наблюдения за больными оценивались: количество приступов стенокардии, динамика ЧСС, фракция выброса (ФВ) и толерантность к ФН (ТФН). Наблюдали 12 нед. Среднее число приступов стенокардии напряжения составляло 9 в нед. в обеих гр. Средняя ЧСС составляла 86 уд/мин в обеих гр. Все пациенты в обеих гр. получали β-АБ. У больных, получавших только β-АБ на фоне стандартной терапии, снизилось число приступов стенокардии в среднем с 9 до 4,5 в сут., а у больных, получавших на фоне стандартной терапии β-АБ и Кораксан, число приступов стенокардии уменьшилось в среднем с 9 до 1 в сут.

У пациентов, принимавших только β-АБ на фоне стандартной терапии, происходило урежение ЧСС в среднем с 86 до 74 уд/мин (16,2 %), а у больных, которые получали β-АБ на фоне стандартной терапии и Кораксан, произошло снижение ЧСС с 86 до 62 уд/мин (38,7 %).

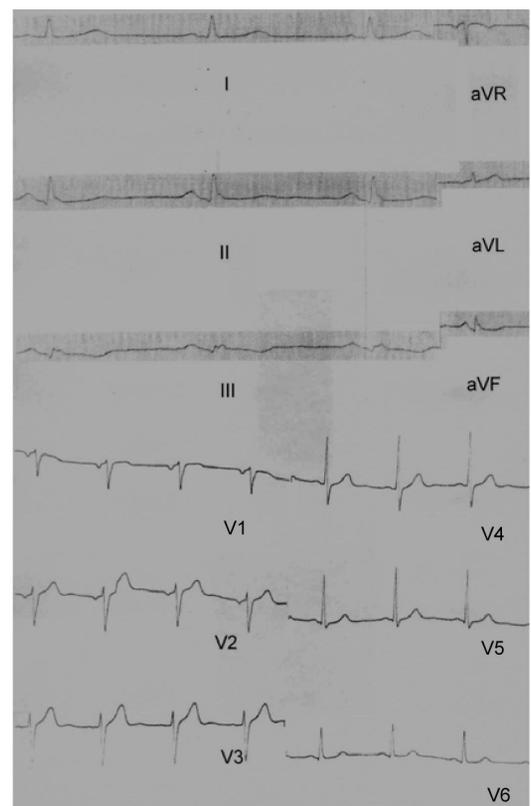
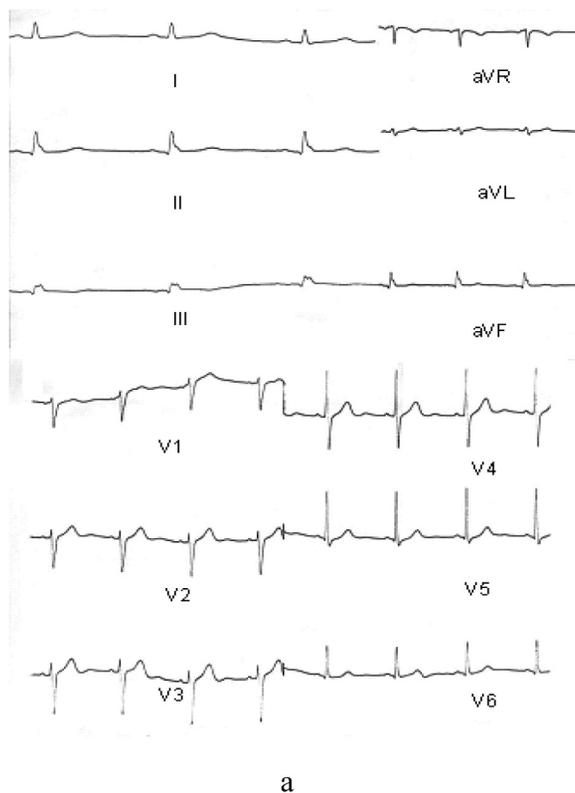
При монотерапии Кораксаном зафиксировано уменьшение ЧСС на 10-15 уд/мин (12,5-16,7-20 %), при монотерапии метопролола тартратом пролонгированного действия — на 10-15 % (16,2 %). При комбинированной терапии метопролола тартратом пролонгированного действия и Кораксаном у пациентов ЧСС снизилась на 38,7 %, т. е. наблюдался аддитивный эффект.

Тест шестиминутной ходьбы (т6мх) у пациентов на фоне монотерапии метопролола тартратом пролонгированного действия показал увеличение проходимого расстояния на 7,45 %, а при комбинации с Кораксаном — на 8,5 %. При этом ФВ при комбинированной терапии увеличилась на 3,2 %.

Представляет интерес пациент М., 62 лет, страдающий АГ с 2001-2002 гг., в течение 7-8 лет. Максимальные цифры АД 185/130 мм рт.ст. Оптимальное АД 120-130/80-90 мм рт.ст. При повышении АД отмечает головные боли в затылочной области, височных областях, редко тошноту. При снижении АД < 120/80 мм рт.ст. — слабость, головокружение при резкой смене положения тела из горизонтального в вертикальное.

В 2005г появились ноющие боли в области сердца при ФН, но он не обращал на них внимания. Диагноз на поликлиническом этапе до 2006г включительно: ГБ III стадии, АГ 3 степени (больной не лечился), риск 3.

В июле 2007г, в возрасте 60 лет проходил стационарное лечение в РКБ 3, где был поставлен диагноз: ИБС: Острый ИМ нижней стенки с зубцом Q. ГБ III стадии (стд). Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, ФК II. До осени 2007г больной жалоб не предъявлял, но в IX-X 2007г появились приступы стенокардии напряжения, соответствующие ФК III. На их фоне больной постоянно принимал моночинкве 20 мг 2 раза в сут., тромбоАСС 100 мг.



б

Рис.1 а) ЭКГ больного М., 62 л. от 10.11.09. б) ЭКГ больного М., 62 л. от 12.11.09.

Ухудшение самочувствия происходит в феврале 2008г, когда снижается ТФН, учащаются приступы стенокардии, что служит причиной госпитализации.

В марте 2008г после стационарного обследования пациенту ставят диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (нижней стенки с зубцом Q в июле 2007г). Атеросклероз КА: передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) — эксцентрический стеноз до 75-85 % в месте отхождения крупной диагональной ветви, огибающей ветви — окклюзия терминальных отделов. Правая КА (ПКА) — окклюзия в проксимальной трети, средней и дистальной трети. Состояние после операции от 13.03.08г маммаро-коронарное шунтирование (МКШ) — ПМЖВ, аортокоронарное шунтирование — ПКА в условиях искусственного кровообращения и фармакологической холодовой кардиopleгии. Нарушение ритма: мономорфная с различными предэктопическими интервалами желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). ГБ III стд с поражением сосудов: атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием проксимальных сегментов правых внутренней (ВСА) и наружной сонных артерий (НСА) на 50-60 %, левой ВСА на 30-40 %, левой НСА на 30 %, стволов обеих общих сонных артерий (ОСА) на 20 %. Риск 4. ХСН I стд. ФК II. Язвенная болезнь 12-перстной кишки в стадии ремиссии. Хронический гастродуоденит в стд ремиссии.

В течение 1,5 лет после операции чувствовал себя хорошо — стал ходить до 300 м и свободно подниматься на 2 этаж с грузом 5 кг.

В последние 3 месяца наблюдалось ухудшение самочувствия — снизилась ТФН (проявлялись одышка, чувство “усталости” в области сердца, возникающее через 50-100 м, при подъеме по лестнице на два пролета больной был вынужден останавливаться, отдыхать. Ноющие боли в области сердца появлялись через 1 мин после возникновения одышки, но не каждый раз. При этом пациент использует нитроглицерин, эффект которого наступает через 3-5 мин. Амбулаторно принимал: тромбо АСС 100 мг постоянно, эгилон 25 мг 2 раза в сут. нерегулярно, нитраты пролонгированного действия не принимает (возникает выраженная головная боль и снижение АД). При периодическом возникновении отеков нижних конечностей принимает 1-2 дня гипотиазид 12,5 мг.

Наследственность отягощена: у отца ГБ, ОИМ; у брата острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в связи с ГБ.

Гемотрансфузия была проведена в 2008г в связи с АКШ.

Больной курит (1 пачка на 3 дня в течение 10 лет). Алкогольные напитки употребляет редко.

На момент обращения состояние удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии. Отеков нет. Рост 169 см, вес 59 кг, индекс массы тела 20,65 кг/м². В легких дыхание везикулярное (нормальное). Сердце: границы относительной и абсолютной тупости сердца расширены влево. Тоны ритмичные, приглушены.

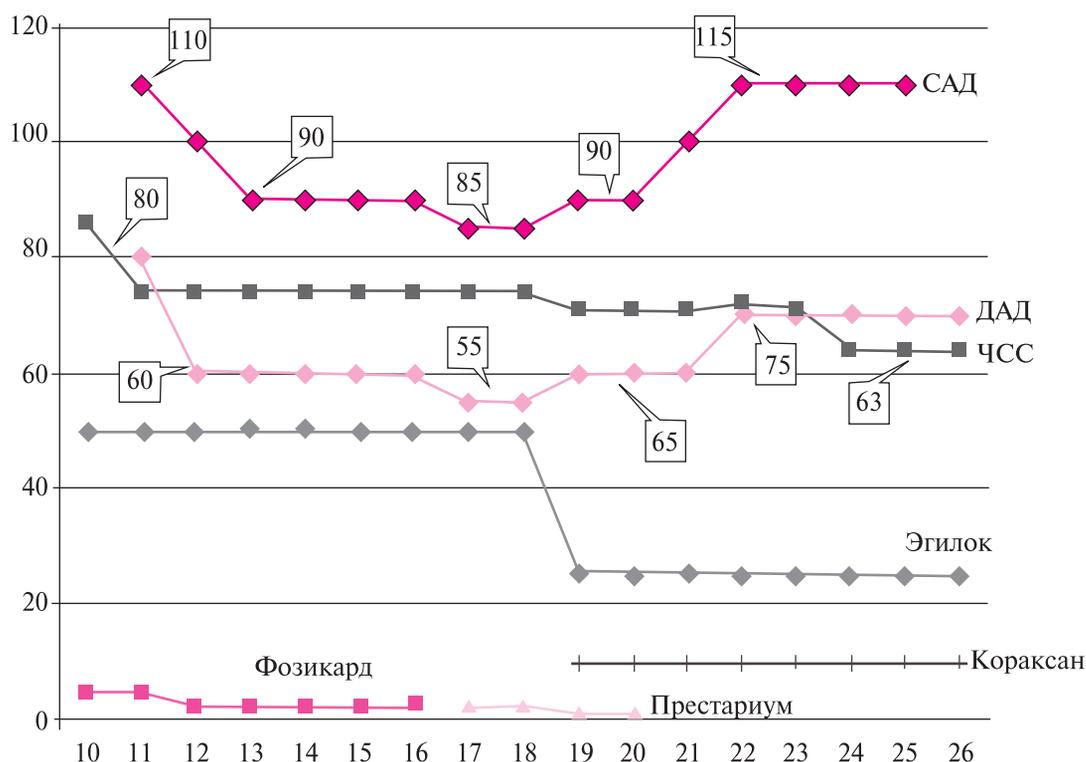


Рис. 2 Динамика АД и ЧСС у больного М., на фоне лечения.

АД при поступлении 180/100 мм рт.ст., ЧСС 86 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени по краю реберной дуги.

Общий анализ крови: СОЭ 20 мм/час, лейкоциты $5,9 \times 10^9$ /л, Нб 160 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, без особенностей. Общий анализ мочи: цвет светло желтый, прозрачный, удельный вес 1,007, реакция кислая, белок отрицательный, лейкоциты 1-3 в поле зрения, эритроциты 0, эпителий плоский 0-2-3 в поле зрения. Биохимический анализ крови: холестерин 4,4 ммоль/л, протробинный индекс 83 %, аланин-трансаминаза (АЛТ) 2,0 Е/л, аспартат-трансаминаза (АСТ) 2,0 Е/л, креатинин 81 мкмоль/л, сахар 3,9 ммоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) 1,2.

На ЭКГ от 10.11.09 (рисунок 1а) ускоренный правопредсердный ритм с ЧСС 74 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца, угол $\alpha = +50^\circ$. Во II отведении положительный зубец Т. В III — зубец Т слабо отрицательный; в aVF — слабо положительный зубец Т.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) (12.11.09) выявлено следующее: аорта (Ао) уплотнена, 3,5 см на уровне синуса Вальсальвы ($N < 3,7$ см); створки аортального клапана (АК) уплотнены, амплитуда раскрытия АК 2,0 см ($N 1,5-2,6$ см); левое предсердие (ЛП) 3,3 см ($N 2,3-3,7$ см); у ЛЖ конечный диастолический размер (КДР) 4,3 ($N 3,7-5,6$ см), конечный диастолический объем (КДО) 79 мл ($N 60-120$ мл); ЛЖ конечный систолический размер (КСР) 3,3 см ($N 2,3-3,6$ см), конечный систолический объем (КСО) 41 мл; ФВ = 48 %, % укорочения передне-заднего размера ЛЖ (ΔS) 24 %; сократимость миокарда ЛЖ снижена; зоны гипокинезии, акинезии выявлены в области задней стенки (базальный, медиальный сегмент) толщина миокарда в области сегмента 7 мм; межжелудочковая

перегородка (МЖП) 0,9 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,8-0,7 см; при исследовании митрального клапана (МК) выявляется противоток; правый желудочек (ПЖ) 2,5 см, правое предсердие (ПП) нормальных размеров; признаки легочной гипертензии (ЛГ) умеренной степени; признаки недостаточности МК, трехстворчатого клапана (ТК) I степени; признаки диастолической дисфункции ЛЖ (пик А > пика Е).

Заключение: гипо-, акинезия задней стенки ЛЖ со снижением сократительной функции. Умеренная митральная недостаточность. Признаки умеренной ЛГ. Уплотнение Ао, створок АК.

24.11.09 была проведена велоэргометрическая (ВЭМ) проба. Изначально — синусовый ускоренный ритм с ЧСС 98 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца угол $\alpha = +37^\circ$. Гипертрофия ЛП. Очаг кардиофиброза нижней стенки, в V_4 зубец Т слабо положительный, в V_5-V_6 зубец Т двухфазный (-/+). Проба с дозированной ФН на велоэргометре в положении “сидя” начата со ступени нагрузки 25 Вт. Нагрузка возросла через 3 мин на 25 Вт. Проба прекращена через 5 мин 9 сек на ступени нагрузки мощностью 50 Вт из-за жалоб на ноющие боли в прекардиальной области, головокружение, на “рябь перед глазами”, чувство нехватки воздуха. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца Т нет. Зарегистрированы две одиночные мономорфные желудочные extrasystoles, при этом АД 155/90 мм рт.ст. Восстановительный период: вышеописанные жалобы прошли самостоятельно к концу 3 мин. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца Т нет. **Нарушение ритма не зарегистрировано.** ТФН по мощности низкая, по двойному произведению (ДП) = 184,5 — низкая. Заключение: ТФН по мощности — низкая, по ДП = 184,5 — низкая.

Диагноз при поступлении тот же, что и в марте 2008г. Была проведена коррекция терапии больного, при

Результаты ВЭМ больного М., 62 л.

Дата	11.11.09	19.01.10
Начальная ЧСС	98 уд/мин	70 уд/мин
Проба прекращена через	5 мин	7 мин
ТФН по мощности	Низкая 50 Вт	Низкая 50 Вт
ТФН по ДП	184,5	201,4

Результаты ВЭМ показывают некоторое возрастание ТФН

этом исходное АД было 180/100 мм рт. ст., ЧСС 86 уд/мин. При поступлении 10.11.09 назначены: капотен 25 мг однократно, эгилек 25 мг 2 раза в сут., фозикард 2,5 мг 2 раза в сут., гипотиазид 12,5 мг/сут., аспинакардио 100 мг/сут., торвакард 10 мг вечером. 11.11.09 после назначенного лечения АД снизилось до 110/80 мм рт.ст., доза фозикарда была снижена до 2,5 мг 1 раз в сут. На фоне проводимой терапии с 12.11.09 по 16.11.09 АД сохранялось 90/60 мм рт.ст., ЧСС составляла 75 уд/мин. 17.11.09 вместо фозикарда 2,5 мг/сут. был назначен престариум 2,5 мг днем, 17-18.11.09 АД стало 85/55 мм рт.ст., в связи с чем 19.11.09 доза престариума уменьшена до 1,125 мг 1 раз в сут., доза эгилека уменьшена до 12,5 мг 2 раз в сут. и был назначен ингибитор I_f каналов — Кораксан 5 мг 2 раза в сут. (после назначения Кораксана ЧСС снизилась до 71 уд/мин). С 19 на 20.11.09 АД повысилось всего лишь до 90/60 мм рт.ст. и поэтому 20.11.09 был отменен престариум. С 22 на 23.11.09 АД составило 115/75 мм рт.ст. и сохранялось на таком уровне до выписки больного из стационара. После стабилизации АД 22-23.11.09 ЧСС снизилось до 63 уд/мин, т. е. в результате уменьшения антигипертензивной терапии и назначения Кораксана удалось добиться рекомендуемого снижения ЧСС. На рисунке 2 представлена динамика АД и ЧСС у больного М., на фоне проводимого лечения.

Данные ЭхоКГ от 18.02.10 и 14.05.10 соответствуют данным от 12.11.09. При этом ФВ = 50%, ΔS = 35%. Сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Зоны акинезии выявлены в области задней стенки (базальный, медиальный сегмент), толщина миокарда в области сегмента 5 мм.

На ЭКГ от 12.11.09 (рисунок 16) синусовый ритм с ЧСС 71 уд/мин. Нормальное положение электриче-

ской оси сердца, угол $\alpha = +37^\circ$. По сравнению с ЭКГ от 10.11.09 без существенной динамики.

ВЭМ проба от 19.01.2010 (таблица 1) на фоне амбулаторной терапии. Изначально — синусовый ритм с ЧСС 70 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца угол $\alpha = +42^\circ$. Гипертрофия ЛП. Очаг кардиофиброза нижней стенки. Зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Проба с дозированной ФН на велоэргометре в положении “сидя” начата со ступени нагрузки 25 Вт. Нагрузка возросла через 3 мин на 25 Вт. Проба прекращена через 7 мин на ступени нагрузки мощностью 50 Вт из-за жалоб на головокружение, чувство нехватки воздуха. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца T нет. Зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы и одна желудочковая экстрасистола, при этом АД 190/100 мм рт.ст. Восстановительный период: вышеописанные жалобы прошли самостоятельно к концу 3 мин. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца T нет. Зарегистрированы частые наджелудочковые экстрасистолы временами с абберацией QRS и одна желудочковая экстрасистола. АД к 5 мин 120/75 мм рт.ст. Заключение: проба незавершенная. ТФН по мощности — низкая (50 Вт). Толерантность по ДП 201, 4 — низкая.

Больной М. получал Кораксан в дозе 5 мг 2 раза в сут., эгилек в дозе 12,5 мг 2 раза в сут., тромбоасс 100 мг в течение 4 мес. В результате проводимого лечения среднее количество приступов стенокардии при комбинированном лечении уменьшилось с 28 в нед. до 20 (в 1,4 раза).

Среднее число принимаемых таблеток нитроглицерина уменьшилось с 24 раз в нед. до 10 раз (в

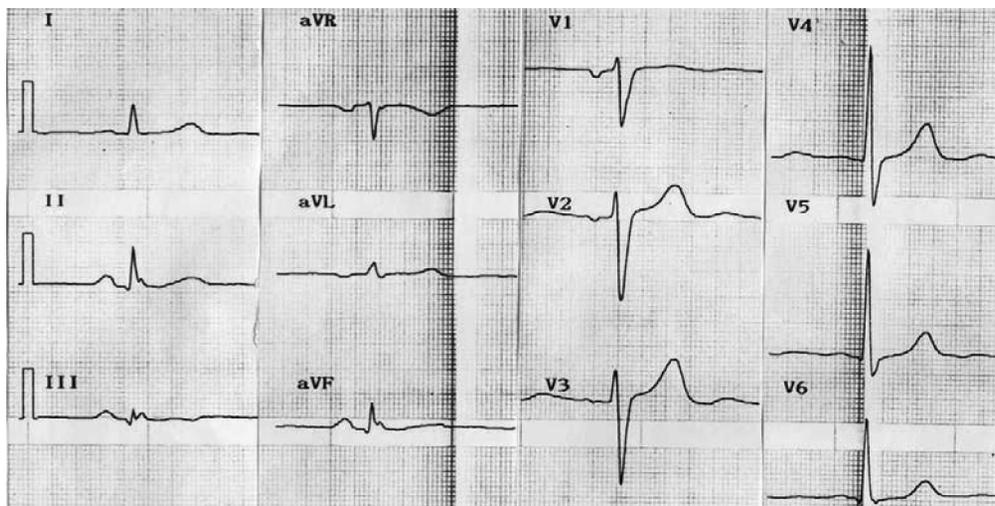


Рис. 3 ЭКГ больного М., 62 л. от 14.05.10.

2,4 раза). По данным ВЭМ время выполнения ФН увеличилось на 2 мин. По результатам ЭхоКГ ФВ увеличилась с 48 % до 50 %.

На ЭКГ от 14.05.10 (рисунок 3), по сравнению с ЭКГ от 10.11.09 и 12.11.09 также без существенной динамики.

Литература

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11): 442.
2. Steg PhG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197-206.
3. Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. Am Heart J 1993; 125: 1148-54.
4. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
5. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F-9.
6. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction / The Norwegian Multicenter Study Group. N Eng J Med 1981; 304: 801-7.
7. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547-53.
8. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 284-5.
9. ESC Clinical Practice Guidelines. Cardiovascular Disease Prevention — Risk Assessment and Management / Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [электронный ресурс] / Электрон. дан. — режим доступа: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cvd-prevention.aspx, свободный. — Загл. с экрана. — Яз. англ.
10. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary/The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27 (11): 1341-81.
11. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817-21.
12. 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: 672-9.
13. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: 676-82.
14. 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: 659-66.
15. Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место ивабрадина — первого I_f ингибитора избирательного и специфического действия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качеств клин практ 2006; 1: 10-22.
16. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
17. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
18. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 372; 9641: 807-16.
19. Kjekshus J Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Am J Cardiol 1995; 76: 64C-8.
20. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.

Выводы

Применение ивабрадина (представителя нового класса препаратов) с антиангинальной и урежающей ЧСС целью у пациентов со стабильной стенокардией напряжения эффективно и безопасно не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с β -АБ.

Поступила 14/12-2010