

Ивабрадин: возможности коррекции предикторов электрической нестабильности миокарда при ишемической болезни сердца

И.П. Татарченко¹, Н.В. Позднякова², М.В. Бирюченко², О.И. Морозова¹,
А.Г. Мордовина¹, С.А. Секерко¹

¹ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава», ²ФГУЗ «Медико-санитарная часть № 59 Федерального медико-биологического агентства России». Пенза, Россия

Ivabradine potential for correcting myocardial electrical instability predictors in coronary heart disease

I.P. Tatarchenko¹, N.B. Pozdnyakova², M.V. Biryuchenko², O.I. Morozova¹, A.G. Mordovina¹, S.A. Sekerko¹

¹Penza Institute of Medical Post-Diploma Education, ²Medical Center No. 59, Russian Federal Medico-Biological Agency. Penza, Russia

Цель. Изучить влияние I_f ингибитора селективного и специфического действия ивабрадина на маркеры электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. 82 больных со стабильным течением ИБС, средний возраст — $53,6 \pm 4,5$ лет. Комплекс обследования помимо стандартного клинического, включал электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочный тест, эхокардиографию, регистрацию сигнал-усредненной (СУ) ЭКГ с выделением поздних потенциалов желудочков, анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), оценку временной реполяризации желудочков.

Результаты. Присоединение ивабрадина к стандартной терапии (аспирин, статины, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) сопровождается уменьшением приступов стенокардии, увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением суточной ишемии миокарда. На фоне курсовой терапии ивабрадином при дозозависимом снижении частоты сердечных сокращений отмечено улучшение диастолической функции сердца.

Заключение. Восстановление функции ишемизированного миокарда левого желудочка сопровождалось улучшением показателей, характеризующих электрическую нестабильность сердца: улучшились показатели СУ-ЭКГ и временной реполяризации желудочков, возросло влияние парасимпатического отдела в вегетативном балансе при оценке ВРС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиишемическая терапия, электрическая нестабильность миокарда.

Aim. To investigate the effects of selective, specific I_f inhibitor ivabradine on electrical myocardial instability predictors in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 82 patients with stable CHD, mean age $53,6 \pm 4,5$ years, were examined. Complex survey included standard clinical examination, 12-lead electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, stress test, echocardiography, signal-averaged (SA) ECG with late ventricular potential identification, heart rate variability (HRV) analysis, and ventricular repolarization duration assessment.

Results. Adding ivabradine to standard therapy (aspirin, statins, nitrates, ACE inhibitors) was associated with reduced angina attack incidence, increased physical stress tolerance, and decreased 24-hour myocardial ischemia. Dose-response reduction in heart rate was linked to improved diastolic myocardial function.

Conclusion. Improvement in left ventricular ischemic myocardial function was associated with improvement of electric instability parameters, with improved SA ECG, ventricular repolarization time indices and increased parasympathetic influences on autonomous balance, as assessed by HRV.

Key words: Coronary heart disease, anti-ischemic therapy, electrical myocardial instability.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти в индустриально развитых странах. Россия удерживает печальное первое место в Европе по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем значительная доля случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст. ИБС имеет несколько форм с различными клиническими проявлениями, течением и исходами. Но даже в тех случаях, когда коронарная болезнь сердца (КБС) имеет четкие клинические признаки, течение ее в большинстве случаев характеризуется непредсказуемостью и неожиданностью развития состояний, угрожающих жизни [2,3].

При ИБС для выявления предикторов электрической нестабильности сердца необходимо проводить анализ различных звеньев аритмогенеза, как взаимодействие субстрата и пусковых факторов. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) и увеличение дисперсии QT (QTd), как проявление гетерогенности процессов деполяризации и реполяризации, с одной стороны, свидетельствуют о наличии субстрата для развития желудочковых тахикардий, с другой стороны, снижение показателей вариабельности ритма сердца (BPC) отражает повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС) и понижение порога фибрилляции [5,6].

В настоящее время убедительно доказано, что повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое является одним из наиболее важных факторов, определяющих развитие ишемии миокарда. Недавно проведенные исследования также демонстрируют наличие связи между повышенной ЧСС в покое и ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1,8].

Повседневной рабочей задачей кардиолога является решение весьма сложного и ответственного вопроса выбора тактики лечения конкретного больного ИБС, которое во многом определяет его судьбу. Социально значимой представляется проблема, направленная на поиск новых возможностей в лечении и улучшении прогноза при ИБС.

Одним из важных и перспективных направлений в области поиска новых эффективных средств лечения больных ИБС и ее осложнений могут явиться специфические брадикардические препараты.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния I_f ингибитора селективного и специфического действия ивабрадина (Кораксана®, Лаборатории Сервье, Франция) на маркеры электрической нестабильности миокарда у больных ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 82 больных, мужчины, средний возраст $53,6 \pm 4,5$ лет. В исследование включали амбулаторных пациентов со стабильным течением стенокардии (СС) на протяжении предшествующего месяца на фоне антиишемической терапии, за исключением приема β -адреноблокаторов (β -АБ). Пациенты в течение пред-

шествующих 2 месяцев не принимали β -АБ по следующим причинам: 27 больных отказались от использования β -АБ в связи с появлением побочных действий — резкое снижение артериального давления (АД), общая слабость, выраженное урежение ЧСС до 40 уд/мин; 38 больным лечащим врачом не назначались β -АБ, согласно опросу врачи считали нецелесообразным назначение данного класса антиангинальных препаратов при ЧСС $77 \pm 5,7$ уд/мин; 17 пациентов самостоятельно прекратили прием β -АБ, усмотрев в их применении риск появления возможных побочных эффектов (снижение эректильной функции).

Критериями исключения служили: коронарная реваскуляризация или мозговой инсульт в течение последних 6 месяцев (мес.), признаки сердечной недостаточности (СН) III–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), клинически значимые пороки сердца и болезни легких, нарушения функции печени и почек.

Включение в исследование проводили с добровольного информированного согласия пациентов. В анализе были использованы 82 индивидуальные медицинские карты. По структуре исследование было открытым, рандомизированным, контролируемым; продолжительность наблюдения — 6 мес. На предварительном этапе (скрининг-визиты) определялось соответствие пациента критериям включения-исключения, проводилась оценка тяжести стенокардии, количества приступов и потребности в нитроглицерине.

Больные были распределены на 2 группы (таблица 1). В I группе ($n=42$) проводилась основная терапия: антиагреганты, статины, нитраты, при необходимости — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ); во II группе ($n=40$) дополнительно к основному лечению добавлен ивабрадин. Дозу препарата подбирали индивидуально путем медленного титрования, начиная с разовой дозы 2,5 мг при двукратном приеме в течение суток, с увеличением каждые два дня до достижения ЧСС 55–60 уд/мин в покое. У 6 пациентов доза составила 5 мг/сут., у 8 — 10 мг/сут., у 26 больных — 7,5 мг/сут. Лечение ивабрадином больными переносилось хорошо, урежение ЧСС не сопровождалось появлением побочных эффектов ни в одном случае за весь период наблюдения.

Комплекс обследования пациентов, помимо стандартного клинического, включал электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), нагрузочный тест (велозергметрия — ВЭМ), эхокардиографию (ЭхоЭКГ), регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ) с выделением ППЖ, анализ BPC, оценку временной реполяризации желудочков — QT_d, скорректированный интервал QT (QT_c).

Для выполнения ХМ ЭКГ использовали комплекс Astrocard (ЗАО “Медитек”), при анализе суточной записи рассчитывали: общую продолжительность суточной ишемии миокарда (СИМ), максимальную глубину снижения сегмента ST, суточное количество эпизодов болевой (БИМ) и безболевой ишемии миокарда (ББИМ), ЧСС в начале ишемических эпизодов. Ишемическими изменениями ЭКГ считали горизонтальную или косовосходящую депрессию сегмента ST $> 1,5$ мм на расстоянии 0,08с от точки J продолжительностью не менее 60с, подъем ST сегмента на 2 мм. Обязательным условием было ведение больным дневника с подробным описанием своей жизнедеятельности и субъективных ощущений.

Для регистрации СУ-ЭКГ использовали программное обеспечение аппарата CARDIOVIT AT-10 (фирмы

Таблица 1

Характеристика больных ИБС

Показатели	I группа (n=42)	II группа (n=40)
Возраст (лет)	54,2±4,7	51,7±4,9
Длительность заболевания (годы)	5,8±3,2	6,2±2,5
Наличие ИМ в анамнезе (n)	24	22
— из них с зубцом Q	9	11
ФК ССН		
I	9	8
II	23	21
III	10	11
Гипердислипидемия* (n/%)	27 / 64,3	25 / 62,5
АГ (n/%)	19 / 45,2	18 / 45
Наличие ППЖ (n)	14	13
Признаки ХСН (n/%)	24 / 57,1	23 / 57,5

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ССН — стабильная стенокардия напряжения, (n) — абсолютное число лиц, (n/%) — абсолютное число лиц/ число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование, * — общий холестерин > 5,6 ммоль/л и/или ХС липопротеинов низкой плотности > 3 ммоль/л при ХС липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л, ППЖ — больные с поздними потенциалами желудочков (патологические показатели СУ-ЭКГ), ХСН — хроническая СН.

«Schiller»), в основе которого лежит временной анализ ППЖ.

ВРС изучали на основании данных временного и спектрального анализов с помощью программного обеспечения аппарата CARDIOVIT AT-10 и данных суточной вариабельности R-R интервалов при ХМ ЭКГ (комплекс Astrocord, ЗАО «Медитек»).

ВЭМ выполняли в режиме непрерывного ступенчатого повышения физической нагрузки (ФН) по протоколу Bruce R. с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях, при анализе результатов теста оценивали следующие показатели: пороговая нагрузка, величина пороговой мощности (ПМ), объем выполненной работы (ОВР), степень суммарной депрессии сегмента ST, пороговая ЧСС при ишемических эпизодах (ЧСС_{пор}), время ФН (ВФН), двойное произведение (ДП).

ЭхоКГ производили на аппарате LOGIQ 3 (General Electric) в режиме секторального сканирования в реальном масштабе времени с использованием режимов спектральной доплеровской ЭхоКГ и цветового доплеровского картирования кровотока.

Повторные исследования выполняли через 1, 3 и 6 мес на фоне терапии. В таблице 2 представлены данные по функциональным методам исследования: исходные и полученные через 6 мес лечения.

При статистической обработке данных применяли t-тест Стьюдента, критерий χ^2 . Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

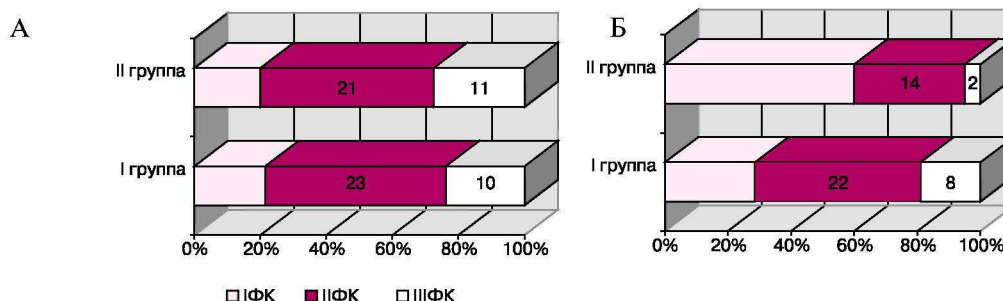
Результаты

Анализируемые группы не различались по возрасту, длительности заболевания и были сопоставимы по основным факторам риска (ФР).

На фоне терапии ивабрадином отмечено дозозависимое снижение ЧСС в покое на $17 \pm 3,5$ уд/мин, при этом урежение ЧСС не сопровождалось появлением побочных эффектов (таблица 2).

К концу периода наблюдения в группе ивабрадина 90 % больных отмечали возможность расширения двигательного режима при достаточно хорошей переносимости физической нагрузки, уменьшение приступов стенокардии с $17,6 \pm 2,3$ эпизодов за неделю до $4,2 \pm 1,8$, при этом снизилось количество используемого короткодействующего нитроглицерина (таблеток за неделю) с $10,9 \pm 1,5$ до $2,5 \pm 0,6$.

В I группе только 52,4 % пациентов дали положительную оценку физического состояния:



Примечание: А — исходно, Б — через 6 мес.; данные представлены в виде абсолютного числа лиц, имеющих критерии ФК, по оси значений — % числа лиц, имеющих критерии ФК, от общего числа лиц, включенных в исследование.

Рис. 1 Динамика ФК СС у больных ИБС на фоне курсовой терапии по группам.

Таблица 2

Динамика функциональных показателей у больных ИБС на фоне терапии (через 6 мес)

Показатели		I группа (n=42)	II группа (n=40)
ЧСС (уд/мин)	исходно	77±5,7	78,4±4,1*
	ч/з 6 мес.	75,4±6,8	61,6±3,7
ОВР, Вт	исходно	450±15,3	455±15*
	ч/з 6 мес.	460±14**	740±14
ПМ, Вт	исходно	72,5±1,8	73,2±1,8*
	ч/з 6 мес.	74±2,3	100,5±2,3
Время нагрузки, мин	исходно	8,8±0,7	9,1±0,8*
	ч/з 6 мес.	8,9±0,6**	12,9±0,4
ЧСС _{пор} , уд/мин	исходно	114,8±2,6	114,2±3,3*
	ч/з 6 мес.	117,8±3,2**	130±3,2
Количество БИМ	исходно	1,4±0,5	1,7±0,4*
	ч/з 6 мес.	1,44±0,6	0,7±0,5
Количество ББИМ	исходно	2,1±0,6	1,9±0,4*
	ч/з 6 мес.	1,9±0,4**	0,6±0,3
СИМ, мин	исходно	33,4±2,2	36,2±3,3*
	ч/з 6 мес.	32,5±3,1**	10,3±2,1
ФВ, %	исходно	52,4±5,4	50,9±3,6*
	ч/з 6 мес.	53,2±4,1**	59,8±2,8
Е/А	исходно	0,71±0,2	0,64±0,17*
	ч/з 6 мес.	0,72±0,21**	1,09±0,16
IVRT, мс	исходно	116,2±3,6	121±3,8*
	ч/з 6 мес.	111,3±2,1	97,3±2,4
HF QRS Dauer, мс	исходно	117±5,6	124,2±5,1*
	ч/з 6 мес.	116±6,1	106,9±3,7
LAH Fd, мс	исходно	39,6±3,2*	42,8±3,7*
	ч/з 6 мес.	38,4±3,4	24,2±2,1
SDNN	исходно	25,6±1,9	26,3±1,6*
	ч/з 6 мес.	26,4±2,3**	38,3±2,9
rMSSD	исходно	19,1±1,4	20,6±2,1*
	ч/з 6 мес.	20,6±1,9**	34,6±1,8
LF/HF	исходно	3,46±0,31	3,37±0,3
	ч/з 6 мес.	3,34±0,3**	2,6±0,2

Примечание: HF QRS Dauer – продолжительность фильтрованного комплекса QRS, LAH Fd – продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 6 мес терапии, ** – $p < 0,05$ – различия достоверны.

уменьшение приступов стенокардии за неделю с $15,8 \pm 2,1$ до $9,7 \pm 2,2$ эпизодов, при этом количество таблеток нитроглицерина потребовалось в конце наблюдаемого периода до $4,7 \pm 1,1$ vs $8,6 \pm 1,4$ исходно. Однако 12 % больных через 6 мес указали на снижение толерантности к ФН (ТФН), количество приступов стенокардии за неделю возросло с $14,7 \pm 1,8$ до $19,6 \pm 1,7$.

Субъективное изменение состояния у больных ИБС во II группе сопровождалось изменением ФК СС согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (рисунок 1) и повышением ТФН по результатам ВЭМ-пробы. Курсовая терапия с включением ивабрадина позволила увеличить время ФН с $9,1 \pm 0,8$ мин до $12,9 \pm 0,4$ мин ($p < 0,05$), прирост ПМ составил 36 %, при этом ОВР возрос

с 455 ± 15 Вт до 740 ± 14 Вт. В I группе не получено объективных данных, подтверждающих увеличение ТФН.

Повторные ХМ ЭКГ показали, что через 6 мес. время СИМ во II группе с ивабрадином уменьшилось с $36,2 \pm 3,3$ мин до $10,3 \pm 2,1$ мин при достоверном снижении количества как БИМ, так и ББИМ (таблица 2).

Следует отметить, что при снижении ЧСС на фоне терапии ивабрадином у больных ИБС увеличились фракция выброса (ФВ) — прирост до 17 % от исходного значения, фракция систолического укорочения (ФСУ) переднезаднего размера левого желудочка (ЛЖ) — прирост до 19 % от исходного значения ($p < 0,05$). Усиление сократительной способности сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ: увеличение соотношения пиковой скорости раннего (Е) и позднего (А) трансмитрального диастолического потока (Е/А) от $0,64 \pm 0,17$ до $1,09 \pm 0,16$, уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) от $121 \pm 3,8$ мс до $97,3 \pm 2,4$ мс ($p < 0,05$). При этом на начальном этапе лечения у ивабрадина отсутствовал отрицательный инотропный эффект. Данная особенность действия препарата весьма значима для больных ИБС с дисфункцией ЛЖ.

Исходно частота регистрации ППЖ в I и II группах сопоставима, через 6 мес. наблюдения и лечения количественный анализ СУ-ЭКГ показал уменьшение продолжительности фильтрованного комплекса QRS, продолжительности низкоамплитудных сигналов в группе ивабрадина, при этом частота регистрации ППЖ снизилась с 32,5 % до 12,5 %. В I группе отсутствовали значимые изменения показателей СУ-ЭКГ, у 3 из 14 пациентов ППЖ отличались лабильностью, однако к концу периода наблюдения вновь получены патологические значения показателей.

Курсовая терапия ивабрадином не сопровождалась изменением длительности интервала QT_c, исходно и через 6 мес. значения QT_c составили $416,3 \pm 10$ мс и $406,5 \pm 5,2$ мс, соответственно. К концу 6-месячного периода наблюдения отметили снижение количественного значения интервала QT_d: с $57,3 \pm 2,4$ до $39,4 \pm 1,8$ мс ($p < 0,05$).

На фоне лечения ивабрадином у пациентов достоверно возросли значения временных показателей ВРС, выделяемых на основе анализа разницы между очередными интервалами R-R: rMSSD (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R) с $20,62,1$ до $34,61,8$ мс; BB 50 (количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных интервалов R-R > 50 мсек) с $8,82,1$ до $14,41,8$ уд/мин. В подгруппе больных, не переносивших инфаркт миокарда (ИМ), эти показатели выросли на 35 % и 43 % соответственно ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне приема ивабрадина они увеличились на 24 % и 30 % соответственно ($p < 0,05$). Считают, что значения этих показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического

отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [6].

Что касается SDNN (стандартное отклонение от средней длительности интервалов R-R между синусовыми сокращениями), то данный показатель расценивают как интегральный [6], зависящий от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. Его значение в период наблюдения выросло с $26,3 \pm 1,6$ мс до $38,3 \pm 2,9$ мс. Мощность высокочастотной составляющей спектра дисперсии интервалов R-R синусового ритма в конце курса терапии ивабрадином увеличилась с $4,5 \pm 1,5$ % до $11,5 \pm 1,5$ %, что сопровождалось уменьшением отношения показателя баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС (LF/HF) в сторону повышения активности последнего.

Обсуждение

Повседневной рабочей задачей кардиолога является решение весьма сложного и ответственного вопроса выбора тактики лечения конкретного больного ИБС, которое во многом определяет его судьбу. Именно ишемия вызывает “каскад” метаболических реакций с повреждением миокарда [4]. Обратимая ишемия, влияя на электрофизиологические свойства миокарда вообще и на субстрат ППЖ в частности, приводит к достоверному увеличению частоты регистрации ППЖ при наличии лимитированного кровотока в условиях уже существующего повреждения миокарда. Не исключается возможность возникновения микроочагов некроза в сердечной мышце на фоне повторных обострений при длительном течении ИБС. Также известно, что риск смерти у больных ИБС связан с негомогенностью реполяризации и проведения импульса в миокарде желудочков [11].

Положительная динамика параметров, характеризующих электрическую нестабильность сердца — ППЖ, QT_d, ВРС, вероятно, связана со способностью ивабрадина через адекватное урежение ЧСС значительно улучшать баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, а это приводит к повышению ишемического порога. При этом следует учитывать способность ивабрадина сохранять вазодилатацию коронарных артерий при учащении ЧСС, способствуя более эффективной адаптации коронарного кровотока к ФН [9,10]. Именно поэтому в группе с ивабрадином 90 % больных отмечали возможность расширения двигательного режима при достаточно хорошей переносимости ФН. Уменьшение суточной продолжительности ишемии, количества эпизодов БИМ и ББИМ на фоне терапии ивабрадином способствовала сокращению зоны гибернирующего миокарда, снижению его гетерогенности, и как следствие — улучшению показателей СУ-ЭКГ, при этом частота регистрации ППЖ снизилась с 32,5 % до 12,5 %.

Уменьшению электрической фрагментации миокарда способствует и свойство ивабрадина увеличивать период диастолического наполнения желудочков, что влияет не только на изменение

коронарной перфузии, но и улучшает показатели диастолической функции ЛЖ в виде сокращения INRT, увеличения Е/А. У ряда больных ИБС повышение конечного диастолического давления (КДД) и увеличение степени напряжения стенки ЛЖ могут вызвать изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, в частности, негомогенность рефрактерных периодов, и тем самым способствовать появлению ППЖ [7]. При этом авторы ставят в прямую зависимость степень повышения КДД и напряжения стенки ЛЖ от массы ишемизированного миокарда.

У больных ИБС с высоким риском внезапной смерти ассоциируется QT_d . Известно, что интервал QT характеризуется обратной нелинейной зависимостью от ЧСС. В связи с этим можно предположить, что препарат, урежающий ЧСС, будет увеличивать интервал QT. Однако включение ивабрадина в состав комбинированной терапии у больных ИБС не сопровождалось изменением длительности QT_c , а к концу периода наблюдения отмечено снижение QT_d [12].

Негомогенность волны реполяризации и деполаризации миокарда, возникающая в зонах лимитированного коронарного кровоснабжения, может привести к развитию угрожающих жизни нарушений ритма сердца. Улучшение перфузии миокарда и восстановление функции ишемизированного миокарда при терапии ивабрадином, несомненно, способствовали уменьшению электрофизиологической гетерогенности: улучшились показатели СУ-ЭКГ уменьшилась частота ППЖ и QT_d .

Оказывая влияние на основной уровень функционирования синусового узла, ивабрадин также способствовал улучшению дисперсии ритма сердца, преимущественно за счет увеличения ее компонен-

тов, находящихся под влиянием парасимпатического отдела ВНС. Курсовая терапия ивабрадином опосредованно через снижение ЧСС и увеличение доли парасимпатического влияния обеспечила увеличение $gmSSD$ и $BB 50$ при временном анализе ВРС, высокочастотной составляющей HF при спектральном анализе ВРС.

Заключение

Целью долгосрочной терапии больных со стабильным течением ИБС считают не только антиишемическую эффективность препарата, но и его безопасность, возможность благоприятного влияния на улучшение прогноза жизни. Использование ряда антиангинальных препаратов с ритм-урежающим действием (β -АБ, антагонисты кальция) нередко невозможно из-за наличия противопоказаний или развития нежелательных явлений. Представленные данные позволяют утверждать, что присоединение ивабрадина к основной терапии (аспирин, статины, нитраты, ИАПФ) сопровождается уменьшением приступов стенокардии, увеличением ТФН, уменьшением СИМ. Благодаря специфическому и избирательному действию на синусовый узел препарат дозозависимо снижал ЧСС, не оказывая при этом отрицательного инотропного действия, улучшал диастолическую функцию сердца. Восстановление функции ишемизированного миокарда ЛЖ сопровождалось улучшением показателей, характеризующих электрическую нестабильность сердца: улучшились показатели СУ-ЭКГ и временной реполяризации желудочков, уменьшилась частота ППЖ, возросло влияние парасимпатического отдела ВНС в вегетативном балансе при оценке ВРС.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Ерофеева С.Б., Манешина О.А. Ивабрадин — первый If ингибитор избирательного и специфического действия, новый препарат для лечения стабильной стенокардии. Кардиология 2006; 8: 36–48.
2. Мазур Н.А. Острый коронарный синдром. Тер архив 1999; 12: 5–7.
3. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. Московское областное корпоративное исследование “Постстационарная реабилитация больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов”. Кардиология 2004; 11: 17–22.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. “Спящий миокард” и “оглушенный миокард” как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 2: 98–101.
5. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Шевырев В.А. Прогноз больных ишемической болезнью сердца (клинико-инструментальные аспекты). Пенза 2002; 206 с.
6. Bigger J, Fleiss JL, Steiman RC. Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two week after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 891–8.
7. Calkins H, Maughan WL, Weisman HF. Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. Ibid 1989; 79: 687–97.
8. Kannel WB, Kannel G, Paffenbarger RS. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489–94.
9. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. Eur Heart J 2004; 25: 878.
10. Tardif JC. Clinical Efficacy of Ivabradine. Heart Drug 2005; 5: 25–8.
11. Wit AL, Janse MJ. The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction. Electrophysiological mechanisms. Mt Kisco, NY: Futura Publishing 1992; 168.
12. Zabera W, Moss AJ, Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 74: 550–3.

Поступила 23/05–2008