

Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами (БАБ) по сравнению с монотерапией БАБ.

Материал и методы. В рандомизированное сравнительное исследование включены 90 пациентов, выписанных из университетской клиники после острого периода COVID-19. Основная группа (n=60) получала в дополнение к стандартной терапии ивабрадин в монотерапии или в сочетании с БАБ; контрольная (n=30) — стандартную терапию в сочетании с БАБ. Срок наблюдения — 24 нед. При статистической обработке использовали программу STATISTICA 8.0. Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты. На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение ЧСС, прирост физической активности, а также улучшение качества жизни в обеих группах. В группе ивабрадина достигнуты достоверно более низкие показатели ЧСС: $71,2 \pm 4,1$ по сравнению с $73,9 \pm 5,1$ уд./мин ($p = 0,015$), выявлено достоверное увеличение физической активности: 80 (60; 135) vs 65 м (40; 100) ($p = 0,017$), а также достоверно более высокий прирост качества жизни: 35 (27; 45) vs 30 (26; 36) баллов ($p = 0,03$).

Заключение. Показано, что ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии, причем ивабрадин

в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с монотерапией БАБ вызывает более выраженное снижение ЧСС, сопровождающееся достоверно более значимым улучшением переносимости физической нагрузки и качества жизни данной категории пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидная тахикардия, синусовая тахикардия, ивабрадин, бета-адреноблокаторы, качество жизни, тест шестиминутной ходьбы, ингибитор I₁-каналов клеток синоатриального узла.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/06-2022

Рецензия получена 23/06-2022

Принята к публикации 30/06-2022



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А. Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3330. doi:10.15829/1728-8800-2022-3330. EDN VUFEWM

Comparative efficacy of ivabradine and beta-blockers in the treatment of tachycardia in patients after COVID-19

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I., Ogibeniina E. S., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the changes of heart rate (HR), exercise tolerance and quality of life in patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19) during treatment with ivabradine monotherapy or in combination with beta-blockers (BB) compared with BB monotherapy.

Material and methods. This randomized comparative study included 90 patients discharged from a university hospital after an acute COVID-19. The main group (n=60) received, in addition to standard therapy, ivabradine monotherapy or in combination with BB, while the control one (n=30) — standard therapy in combination with BB. The

follow-up period lasted 24 weeks. Statistical processing was performed using the STATISTICA 8.0 program. The level of statistical significance was $p < 0,05$.

Results. There was a significant decrease in heart rate, an increase in physical activity, as well as an improvement in the quality of life in both groups. In the ivabradine group, significantly lower heart rates ($71,2 \pm 4,1$ vs $73,9 \pm 5,1$ bpm ($p = 0,015$)), significantly higher increase in physical activity (80 (60; 135) vs 65 m (40; 100) ($p = 0,017$)) and quality of life (35 (27; 45) vs 30 (26; 36) points ($p = 0,03$)) was revealed.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

Тел.: +7 (903) 628-94-67

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Тарзиманова А. И. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Огибенина Е. С. — зав. приемным отделением Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-2129-818X, Шведов И. И. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Быкова Е. Е. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-9738-1801].

Conclusion. It has been shown that ivabradine and beta-blockers can be used in post-COVID-19 tachycardia. Ivabradine monotherapy or in combination with beta-blockers causes a more pronounced decrease in heart rate compared to beta-blocker monotherapy, accompanied by a significant improvement in exercise tolerance and quality of life in this category of patients.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, post-COVID-19 tachycardia, sinus tachycardia, ivabradine, beta-blockers, quality of life, six-minute walk test, sinus node If channel inhibitor.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A.E.* ORCID: 0000-0002-2699-1610, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ogibenina E.S. ORCID: 0000-0002-2129-818X, Shvedov I.I.

ORCID: 0000-0001-9722-6097, Bykova E.E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A.A. ORCID: 0000-0002-9738-1801.

*Corresponding author: anna.bragina@mail.ru

Received: 20/06-2022

Revision Received: 23/06-2022

Accepted: 30/06-2022

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Ogibenina E.S., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A. Comparative efficacy of ivabradine and beta-blockers in the treatment of tachycardia in patients after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3330. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3330. EDN VUFEWM

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ОП — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), Н0 — визит включения в день выписки из стационара, Н1 — визит 1-й нед. лечения, Н4 — визит 4-й нед. лечения, Н12 — визит 12-й нед. лечения, Н24 — визит 24-й нед. лечения или финальный визит.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Постковидная тахикардия является распространенным последствием новой коронавирусной инфекции.
- Препаратами выбора при лечении синусовой тахикардии являются бета-адреноблокаторы (БАБ) и ингибитор I_f-каналов клеток синоатриального узла ивабрадин.

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии.
- Ивабрадин по сравнению с БАБ вызывает более выраженное снижение частоты сердечных сокращений, достоверно более значимое улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы и качества жизни у пациентов с постковидной тахикардией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Tachycardia is a common consequence of COVID-19.
- Drugs of choice in the treatment of sinus tachycardia are beta-blockers (BB) and a sinus node I_f channel inhibitor ivabradine.

What might this study add?

- It has been shown that ivabradine and BBs can be used in post-COVID-19 tachycardia.
- Ivabradine, compared with BBs, causes a more pronounced decrease in heart rate, a significantly higher improvement in six-minute walk test and quality of life in patients with post-COVID-19 tachycardia.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), вызванной SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), охватила все страны и континенты. С декабря 2019г, когда были зарегистрированы первые заболевшие в китайском городе Ухань, до текущего момента это вирусное заболевание только по официальным подсчетам перенесли 522783196 чел., в т.ч. в России 18297608¹. Смертельные исходы зафиксированы в >6 млн случаев, в Российской Федерации в >378 тыс. случаев, иными словами, глобальная смертность от этого заболевания превышает 10%. Тяжелое течение COVID-19 обусловлено

не только поражением легких, но и сердечно-сосудистой системы [1], в т.ч. у лиц с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития. Существенное значение для качества жизни и функциональной активности пациентов, перенесших COVID-19, имеет длительное (>12 нед.) сохранение симптомов, что получило название постковидного синдрома, постковидного состояния или долгого ковида² и было включено в Международную классификацию болезней в формулировке "Post COVID-19 condition"³. Несмотря на угасание заболеваемости самой коронавирусной

¹ Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 15 (22.02.2022) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.

² COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management> NICE guideline [NG188] (30 April 2022).

³ Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>. (30 April 2022).

инфекцией, сохраняется значительная потребность в коррекции ее последствий. Распространенность постковидного синдрома по данным разных исследователей составляет от 33% в США [2] до 87% в Италии [3]. В одном из наиболее крупномасштабных исследований по этому вопросу, проведенном в России и включившем 2649 пациентов, выписанных из стационара после острого COVID-19, было показано, что симптомы сохраняются у 47% пациентов на протяжении 4–6 мес. [4]. Имеются данные и о длительности постковидных симптомов вплоть до 9 мес. [5], что является одним из факторов высокой распространенности данного состояния и высокой потребности в его коррекции.

Следует подчеркнуть, что персистенция симптомов после острой коронавирусной инфекции также наблюдалась и во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003г, и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) в 2015г. Проспективные исследования показали максимальную длительность посткоронавирусных проявлений до 12 мес. в случае SARS [6] и до 18 — при MERS [7]. Это свидетельствует об общности патогенетических механизмов и клинических проявлений как прошлых, так и текущей COVID-19, а возможно, и будущих.

К наиболее частым проявлениям постковидного синдрома относятся слабость/мышечная слабость (по разным данным от 34,8 до 64%), одышка/снижение толерантности к физическим нагрузкам (11,1–41,7%), выпадение волос (20–22%), тревога/депрессия (23%), нарушения сна (24–30,8%) и сердцебиение (9–10,9%) [8].

Исходя из наших данных у каждого пятого больного COVID-19 отмечается синусовая тахикардия. В период с марта по август 2020г в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы № 4 (УКБ № 4) при Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) было госпитализировано 1641 человек с диагнозом “коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19)”. Из них у 19,75% была выявлена синусовая тахикардия (95% доверительный интервал (ДИ): 17,35; 22,15). Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась не только у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но и с несколько большей частотой среди лиц с нормальным уровнем артериального давления (АД): 18,03% (95% ДИ: 14,92; 21,14) и 21,91% (95% ДИ: 18,17; 25,65), соответственно [9].

Известно, что тахикардия >80 уд./мин представляет собой фактор риска развития ССЗ [10]. Возникновение синусовой тахикардии у пациентов с COVID-19 статистически значимо увеличивало риск летального исхода — отношение шансов (ОШ)

1,248; ДИ: 1,038–1,499 ($p=0,018$), повышало вероятность применения искусственной вентиляции легких — ОШ 1,451; ДИ: 1,168–1,803 ($p<0,001$) и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии — ОШ 1,440; ДИ: 1,166–1,778 ($p<0,001$) [11].

Рекомендации по лечению синусовой тахикардии предусматривают применение у симптомных пациентов селективного ингибитора I_f -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадина — в виде монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами (БАБ) (уровень рекомендации IC) или БАБ (уровень доказательности IIa B) [12]. Результаты применения ивабрадина у пациентов с постковидной синусовой тахикардией представлены в работе Jadhav K и Jariwala P [13]. Авторами продемонстрирована эффективность ивабрадина по сравнению с карведилолом на протяжении 7 сут. лечения в отношении ЧСС и качества жизни пациентов, выписанных из стационара после подтвержденной COVID-19. Прямых сопоставлений ивабрадина с БАБ при лечении постковидной тахикардии в российской популяции не проводилось.

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка динамики ЧСС, толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с монотерапией БАБ.

Материал и методы

В рандомизированное сравнительное исследование были включены 90 пациентов, находившихся на лечении в УКБ № 4 Сеченовского Университета по поводу коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Критериями включения в исследование были возраст пациента >18 лет, жалобы на сердцебиение, ЧСС >80 уд./мин, согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: дисфункция щитовидной железы, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбозы ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени или почек (креатинин плазмы крови >132 мкмоль/л), гиперкалиемия >5,0 ммоль/л, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания, беременность, противопоказания/непереносимость к ивабрадину/БАБ.

В ходе исследования выполнено 5 визитов: визит включения (Н0) в день выписки из стационара, визит 1-й (Н1), 4-й (Н4), 12-й (Н12) и 24-й нед. лечения или финальный визит (Н24). При включении пациентов в исследование и через 24 нед. наблюдения выполнялось общеклиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию. Толерантность к физической нагрузке оценивалась при проведении теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) на визитах Н0, Н12 и Н24. Для оценки качества жизни использовалась 100-балльная визуальная аналоговая шкала на визитах Н0, Н1, Н4, Н12 и Н24.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим Комитетом (протокол № 04-21 от 18.02.2021г).

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики групп наблюдения

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Возраст, лет	62,0±10,6	61,5±13,5	>0,05
Пол муж, %	41,7	36,7	>0,05
САД, мм рт.ст.	125,2±16,3	126,8±14,3	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	75,1±8,4	77,7±8,4	>0,05
ЧСС, уд./мин	89,2±3,0	88,2±3,6	>0,05
ЧСС >90 уд./мин, %	71,6	70	>0,05
Спонтанная тахикардия, %	18,3	16,7	>0,05
ФВ, %	60,4±4,7	60,5±5,6	>0,05
Качество жизни	30,4±9,7	33,6±8,9	>0,05
ТШХ, м	403,5±104,1	432,9±97,4	>0,05
Сопутствующие заболевания			
Дислипидемия, %	53,3	35	>0,05
СД, %	36,7	23,3	>0,05
Ожирение, %	53,3	56,7	>0,05
ИБС, %	33,3	33,3	>0,05
ХБП, %	35	30	>0,05
ХСН, %	58,3	60	>0,05
АГ, %	86,7	83,3	>0,05
Тяжесть COVID-19			
КТ-тяжесть поражения легких, %	40 [35; 45]	35 [28; 45]	>0,05
Потребность в генно-инженерных биологических препаратах, %	26,7	21,7	>0,05
Потребность в глюкокортикоидах, %	68,3	63,3	>0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие.

При выписке из стационара больные были распределены методом конвертов в отношении 2:1 в две группы: основная группа (n=60) и контрольная группа (n=30). Пациенты основной группы для коррекции синусовой тахикардии на протяжении 24 нед. в дополнение к стандартной медикаментозной терапии принимали ивабрадин в начальной дозе 5 мг/сут. (Раеном®, Гедеон Рихтер) в монотерапии; пациенты контрольной группы получали стандартную медикаментозную терапию, в т.ч. БАБ. При недостижении уровня ЧСС <80 уд./мин на последующих визитах Н1 (через 1 нед.), Н4 (через 4 нед.) и Н12 (через 12 нед.) проводилось титрование дозы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)], качественные — в виде процентов от общей группы. При сравнении средних величин использовали t-критерий для зависимых (динамика внутри группы) или независимых (динамика между группами) выборок, при сравнении данных с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) или критерий Манна-Уитни (для независимых выборок), при сравнении качественных характеристик — критерий χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические характеристики основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Группы достоверно не различались, в т.ч. по тяжести течения COVID-19, оцениваемой на основании радиологической степени поражения легких и по потребности в генно-инженерных биологических препаратах и глюкокортикоидах. Сопутствующие заболевания в обеих группах встречались одинаково часто (таблица 1). Сопутствующая терапия представлена в таблице 2. Различия касались только частоты использования БАБ, которые получали все пациенты контрольной группы и 55% из основной группы, что определялось протоколом исследования. В основной группе все пациенты получали БАБ по поводу ССЗ до начала исследования, в т.ч. 83,3% — бисопролол, 16,7% — метопролола тартрат в среднетерапевтических дозах.

Начальная доза ивабрадина в основной группе составляла 5 мг/сут. Увеличение дозы ивабрадина потребовалось у 25 (41,7%) пациентов. На Н1 средняя доза ивабрадина составила 6,14 мг, на Н4 — 6,9 мг, на Н12 — 6,98 мг, на Н24 — 6,98 мг. Распределение среднесуточных дозировок на визите Н24 составило: 5 мг/сут. у 58,3%, 7,5 мг/сут. у 6,7% и 10 мг/сут. у 35% пациентов. Повышение дозы

Таблица 2

Сопутствующая терапия в группах наблюдения

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
БАБ, %	55	100	<0,05
Ингибиторы АПФ, %	38,3	36,7	>0,05
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II, %	41,7	40	>0,05
Антагонисты кальция, %	13,3	10	>0,05
Диуретики, %	26,7	23,3	>0,05
Антиминералокортикоидные препараты, %	6,7	6,7	>0,05
Статины, %	33,3	25	>0,05
Аспирин, %	26,7	25	>0,05

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БАБ — бета-адреноблокаторы.

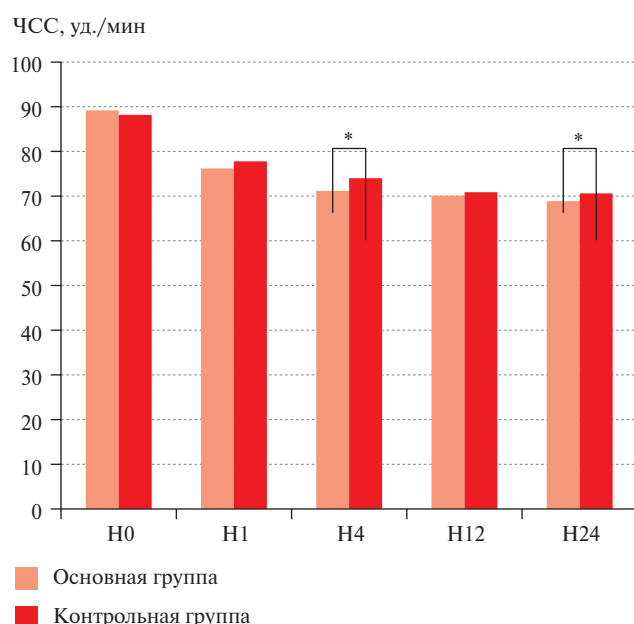


Рис. 1 Динамика ЧСС в течение 24 нед. наблюдения.
Примечание: * — $p < 0,05$.

БАБ в основной группе не проводилось. Титрование дозы БАБ в контрольной группе проведено у 10 (33,3%) человек.

На момент госпитализации у 13 (21,7%) человек из основной группы и 6 (20%) из контрольной были зафиксированы цифры АД выше целевых значений ($>140/90$ мм рт.ст.). Уровень АД $\leq 110/70$ мм рт.ст. на визите N0 был зафиксирован у 16 (26,7%) и 5 (16,7%), соответственно. Уровень АД на последнем визите N24 составил $118,1 \pm 8,2/75,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. в основной группе и $118,5 \pm 10,7/73,9 \pm 6,9$ мм рт.ст. в контрольной ($p > 0,05$), уровень АД $\leq 110/70$ мм рт.ст. был зафиксирован у 15 (25%) человек из основной группы и 12 (40%) группы контроля. Динамика частоты гипотензии в основной группе была статистически недостоверна. Прирост частоты гипотензии в контрольной группе был статистически значим ($p < 0,05$).

На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение ЧСС в обеих группах (рисунок 1). Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости с достоверно более низкими показателями в основной группе, получавшей ивабрадин, через 4 нед. лечения (на визите N4) и через 24 нед. наблюдения (на финальном визите). Средние значения ЧСС на визите N4 составили в основной группе $71,2 \pm 4,1$, а в контрольной — $73,9 \pm 5,1$ уд./мин ($p = 0,015$), на визите N24 — $68,9 \pm 3,5$ и $70,6 \pm 8,4$ уд./мин ($p = 0,035$), соответственно.

Помимо снижения абсолютных значений ЧСС на фоне проводимой терапии выявлено достоверное уменьшение доли лиц с ЧСС >90 уд./мин и лиц со спонтанной тахикардией, определяемой по данным холтеровского мониторирования ЭКГ как среднесуточная ЧСС >90 уд./мин и ЧСС в покое >100 уд./мин. На визите включения ЧСС >90 уд./мин была выявлена у 71,6% пациентов в основной группе и у 70% в контрольной, в т.ч. спонтанная тахикардия имела у 18,3 и 16,7%, соответственно.

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечен достоверный прирост физической активности, оцененной на визитах N0, N12 и N24 методом ТШХ (таблица 3). Достоверных различий между результатами ТШХ в основной и контрольной группах на каждом из визитов выявлено не было. Тем не менее, при сопоставлении степени прироста физической активности на протяжении 24 нед. лечения выявлен достоверно более высокий показатель в основной группе: 80 м (60; 135) по сравнению с 65 м (40; 100) в контрольной ($p = 0,017$) (рисунок 2).

Лечение пациентов в течение 24 нед. после выписки из стационара сопровождалось достоверным улучшением качества жизни как в основной группе, получавшей ивабрадин, так и в контрольной группе (таблица 4). Статистически значимые межгрупповые различия результатов оценки качества жизни по ВАШ отсутствовали. Выявлен достоверно более высокий прирост качества жизни в основной группе ивабрадина 35 (27; 45) по сравнению с 30 (26; 36) в контрольной группе ($p = 0,03$) (рисунок 3).

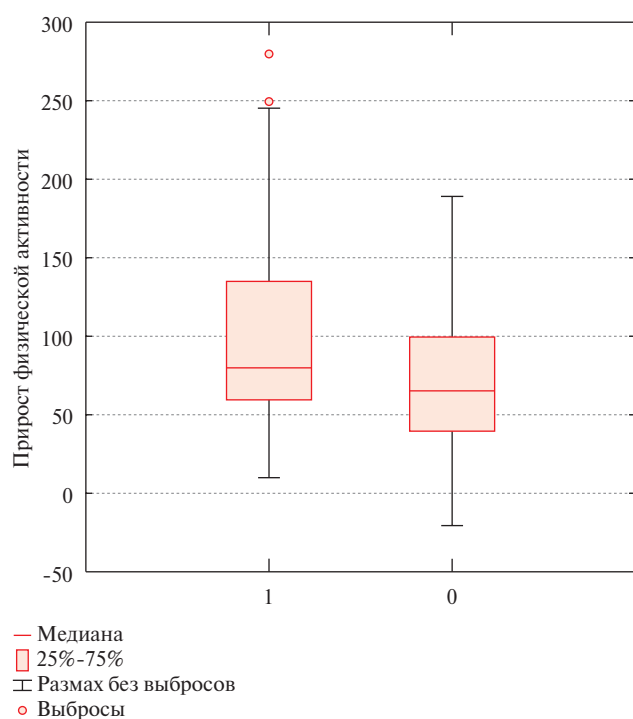


Рис. 2 Прирост физической активности по результатам ТШХ через 24 нед. наблюдения.

Примечание: 1 — основная группа, 0 — контрольная группа, значимость для межгрупповых различий $p=0,017$.

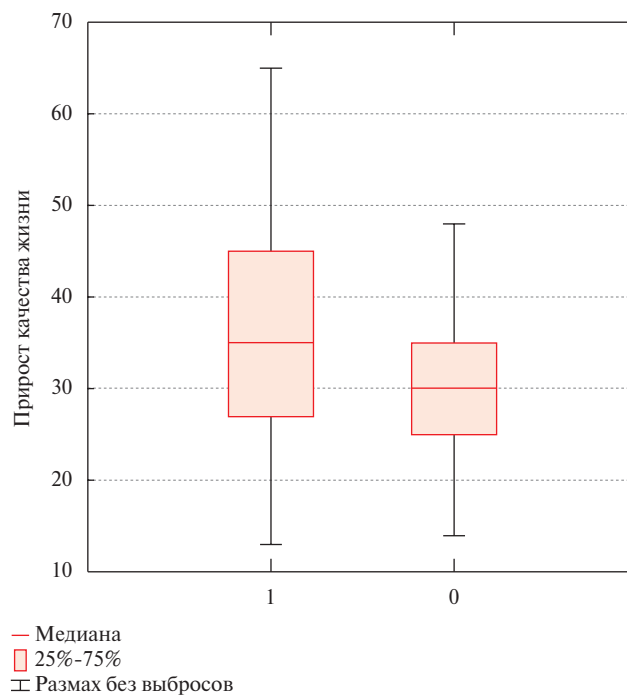


Рис. 3 Прирост показателя качества жизни через 24 нед. наблюдения.

Примечание: 1 — основная группа, 0 — контрольная группа, значимость для межгрупповых различий $p=0,005$.

Таблица 3

Динамика ТШХ на фоне лечения в группах наблюдения

Визит	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
H0	440 [350; 490]	450 [370; 510]	0,159
H12	500 [400; 560]	500 [400; 560]	0,756
H24	550 [450; 580]	550 [450; 580]	0,754

Таблица 4

Динамика качества жизни на фоне лечения в группах наблюдения

Визит	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
H0	33 [23; 37]	34 [28; 42]	0,172
H1	45 [38; 55]	47 [38; 56]	0,509
H4	57 [50; 68]	55 [48; 66]	0,298
H12	65 [55; 70]	60 [55; 65]	0,422
H24	67 [60; 75]	65 [60; 70]	0,204

Все пациенты обеих групп завершили участие в исследовании, пройдя визит H24. Серьезные нежелательные явления в обеих группах отсутствовали.

Обсуждение

Синусовая тахикардия представляет собой значимый прогностический фактор, повышающий риск сердечно-сосудистой и общей смерти. В ряде крупномасштабных рандомизированных клинических

исследований: SYST-EUR (The Systolic Hypertension in Europe Trial), INVEST (INternational Verapamil SR-Trandolapril Study), LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation), ONTARGET/TRANSCEND (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/The Telmisartan Randomized Assessment Study in

ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), показано, что ЧСС в покое является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с АГ [14]. Эти данные нашли подтверждение и в когортных исследованиях. В Chinese Kailuan cohort Study, включившем 46561 пациента со сроком наблюдения 9,25 лет, ОШ смерти в группе с ЧСС >82 уд./мин составило 1,31 по сравнению с группой с ЧСС <68 уд./мин [15]. В сравнительно недавно проведенном крупномасштабном исследовании, базирующемся на анализе данных 502534 пациентов из UK biobank, также было показано увеличение ОШ общей смертности на 22% и сердечно-сосудистой смертности на 17% при увеличении ЧСС в покое на каждые 10 уд./мин у мужчин и на 19 и 14% у женщин, соответственно [16]. И наконец, в метаанализе 46 исследований, включившем в общей сложности 1246203 пациента для анализа общей смертности и 848320 пациентов для анализа сердечно-сосудистой смертности нарастание относительного риска (relative risk, RR) с увеличением ЧСС на каждые 10 уд./мин составило 1,09 (95% ДИ: 1,07-1,12) для общей смертности и 1,08 (95% ДИ: 1,06-1,10) для сердечно-сосудистой смертности [17].

Сходные данные получены отечественными исследователями. В работе Шальной С.А. и др. показано, что даже после коррекции на все факторы лица с ЧСС >80 уд./мин имели достоверно более высокий относительный риск как общей смертности (RR 1,29, 95% ДИ: 1,17-1,41 и RR 1,30, 95% ДИ: 1,05-1,61 соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, 95% ДИ: 1,15-1,50 и ОР 1,63, 95% ДИ: 1,19-2,34) по сравнению с лицами с ЧСС <60 уд./мин. При этом выживаемость мужчин с ЧСС >80 уд./мин оказалась на 7 лет меньше, чем с ЧСС <60 уд./мин. Аналогичный показатель для женщин составил 3,2 года [18].

Таким образом, коррекция синусовой тахикардии представляет собой не только способ повышения качества жизни в случае симптомного течения, но и улучшения прогноза пациента.

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV2 представляет собой значимый фактор развития сердечно-сосудистых нарушений, в т.ч. тахикардии и сердцебиения. Предложен новый фенотип постковидного состояния — постковидная тахикардия [19]. К механизмам развития этих проявлений COVID-19 относят прямое поражение миокарда, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, патологический системный воспалительный ответ, гипоксию, непосредственное действие вируса на миокард с развитием миокардита, поражение сосудов микроциркуляторного русла, прямое повреждающее действие вируса в отношении эндотелия сосудов, в т.ч., коронарных артерий, тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффектов системного воспаления, а также дисфункцию ствола головного мозга смешанного генеза [20].

По нашему опыту частота синусовой тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19, составляет 19,75% (95% ДИ: 17,35-22,15) [9]. Сходные данные получены в ряде исследований. В работе индийских ученых Jadhav K и Jariwala P частота этого состояния среди лиц, исходно не имевших нарушений сердечного ритма, составила 24% [13]. В испанской когорте 200 пациентов после COVID-19 частота спонтанной синусовой тахикардии составила 20% и была связана с нарушением variability ритма сердца [21].

Коррекция синусовой тахикардии предусматривает применение двух классов препаратов: БАБ и селективного ингибитора I_f -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадина [12]. В настоящем исследовании проведено сопоставление эффективности этих двух классов препаратов в отношении симптомной тахикардии у пациентов после COVID-19. Оба класса препаратов вызвали достоверное уменьшение выраженности сердцебиения, ЧСС, как по данным осмотра, так и суточного мониторирования ЭКГ, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни. При сравнении результатов, полученных в двух группах, обнаружено, что у пациентов, принимавших ивабрадин, достигнуто достоверно более выраженное снижение ЧСС. Это может быть связано с тем, что в контрольной группе не представлялось возможным повышать дозу БАБ в связи с исходно невысокими цифрами АД у большинства пациентов. У 79,3% пациентов основной группы и 80% контрольной группы АД на момент включения в исследование было в пределах целевых значений. Более того, часть пациентов с симптомной тахикардией имела низкие цифры АД, в связи с чем назначение БАБ повлекло бы за собой риск развития гипотонических реакций. Это представляется существенным фактором, поскольку высокая ЧСС при COVID-19 может регистрироваться не только у пациентов с АГ, но и среди лиц с нормальным уровнем АД: 18,03% (95% ДИ: 14,92; 21,14) vs 21,91% (95% ДИ: 18,17; 25,65), соответственно [9].

Преимущество ивабрадина перед БАБ карведилолом у пациентов с постковидной тахикардией продемонстрировано в работе Jadhav K и Jariwala P. Авторами показано, что в группе, получавшей ивабрадин, степень снижения ЧСС достоверно больше, чем в группе карведилола — 31,51 и 18,2%, соответственно, что сопровождалось уменьшением сердцебиения у достоверно большего количества пациентов — 91,67 vs 66,67%, соответственно [13]. К ограничениям этого исследования следует отнести его небольшую продолжительность (7 сут.), отсутствие титрования доз используемых препаратов и небольшие размеры выборки (по 12 человек в каждой группе), что было преодолено в настоящем исследовании.



РАЕНОМ®

ивабрадин

УПРАВЛЕНИЕ РИТМОМ

Уверенность в контроле
ЧСС при стабильной
стенокардии и ХСН¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РАЕНОМ®

Торговое наименование: Раеном®. **Международное непатентованное название:** ивабрадин. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангинальный препарат

ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки 5 мг или 7,5 мг, покрытые пленочной оболочкой. По 14 таблеток в блистере.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

● **Симптоматическая терапия стабильной стенокардии** при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин:

1. При непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов
2. В комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

● **Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV ФК** по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ивабрадину; ЧСС в покое менее 70 уд/мин до начала лечения; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени, зависимость от электрокардиостимулятора, кардиогенный шок, нестабильная или острая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия; одновременное применение с верапамилом и дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС, одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (противогрибковые препараты группы азолов, антибиотики группы макролидов, ингибиторы ВИЧ-протеазы); беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Раеном®



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Раеном® следует принимать внутрь 2 раза в сутки во время приема пищи, утром и вечером. Начальная доза составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью со стабильным течением и у пациентов со стабильной стенокардией моложе 75 лет. Через 2-4 недели применения суточная доза может быть увеличена до максимальной 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Брадикардия (редкий пульс) и фосфены (изменение световосприятия) имеют дозозависимый характер и обусловлены механизмом действия препарата; головокружение. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: в защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Срок годности: 3 года.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Рег.уд. ЛП-003071 от 11.10.2021

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: +7(495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что селективный ингибитор I_f -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии. При сравнении этих двух классов препаратов складывается впечатление, что ивабрадин в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с моно-

терапией БАБ вызывает более выраженное снижение ЧСС, сопровождающееся достоверно более значимым улучшением переносимости физической нагрузки и качества жизни данной категории пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2020;20:5661. doi:10.7326/M20-5661.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. J. Am. Med. Assoc. 2020;324:603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.
- Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. medRxiv. 2021. doi:10.1101/2021.02.17.21251895.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e210830. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
- Lee AM, Wong JG, W. S., McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak Can. J. Psychiatry. 2007;52:233-40. doi:10.1177/070674370705200405.
- Lee SH, Shin HS, Park HY, et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. Psychiatry Investig. 2019;16(1):59-64. doi:10.30773/pi.2018.10.22.3.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27:601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):256-62. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):256-62. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):825-30. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: Предикторы развития неблагоприятного прогноза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):825-30. doi:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
- Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А. Л., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
- Jadhav K, Jariwala P. 'Ivabradin' versus 'Carvedilol' in the management of Post-COVID-19 palpitation with sinus tachycardia. Indian Heart J. 2020;72:S33. doi:10.1016/j.ihj.2020.11.092.
- Palatini P. Resting Heart Rate as a Cardiovascular Risk Factor in Hypertensive Patients: An Update. Am J Hypertension. 2021;34(4):307-17. doi:10.1093/ajh/hpaa187.
- Zhao MX, Zhao Q, Zheng M, et al. Effect of resting heart rate on the risk of all-cause death in Chinese patients with hypertension: analysis of the Kailuan follow-up study. BMJ Open. 2020;10:e032699. doi:10.1136/bmjopen-2019-032699.
- Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Judge R, et al. Age, sex and disease-specific associations between resting heart rate and cardiovascular mortality in the UK BIOBANK. PLoS One. 2020;15:e0233898. doi:10.1371/journal.pone.0233898.
- Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. CMAJ. 2016;188:E53-63. doi:10.1503/cmaj.150535.
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. The results of epidemiological studies. Kardiologiya. 2005;10:45-50. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;10:45-50.
- Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. Am J Med. 2021;134(12):1451-6. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.004.
- Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(3):261-8. (In Russ.) Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П., Синопальников А. И. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(3):261-8. doi:10.26442/20751753.2021.3.200805.
- Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. Sci Rep. 2022;12:298. doi:10.1038/s41598-021-03831-6.