

## Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Варгина Т. С., 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 концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами (БАБ) по сравнению с монотерапией БАБ.

**Материал и методы.** В рандомизированное сравнительное исследование были включены 90 пациентов, выписанных из стационара после острого периода COVID-19. Основная группа (n=60), получавшая в дополнение к стандартной терапии ивабрадин в монотерапии или в сочетании с БАБ, контрольная (n=30), получавшая стандартную терапию в сочетании с БАБ; срок наблюдения — 24 нед. Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа на первом и последнем визите (0 и 24 нед.). Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 8.0. Уровень статистической значимости —  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации NT-proBNP в обеих группах. Частота достижения максимально рекомендуемых доз БАБ составила: 9,1% в основной группе и 20% в контрольной группе. Среди лиц с недостижением максимально рекомендуемых доз БАБ показатель ЧСС и концентрация NT-proBNP оказались достоверно выше в контрольной группе: 72 [66; 75] vs 68 [66; 75] уд./мин ( $p=0,028$ ) и 55,5 [47,3; 88,8] vs 43,3 [31,0; 55,5] пг/мл, соответственно ( $p=0,041$ ).

**Заключение.** Показано, что терапия ивабрадином и БАБ способствует снижению уровня NT-proBNP на фоне уменьшения ЧСС у па-

циентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, причем ивабрадин позволяет достичь более выраженного снижения ЧСС и уровня NT-proBNP у пациентов при недостижении максимально рекомендуемых доз БАБ.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидная тахикардия, синусовая тахикардия, ивабрадин, NT-proBNP, натрийуретический пептид, ингибитор I<sub>r</sub>-каналов клеток синоатриального узла.

**Отношения и деятельность.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 17/11-2022

Принята к публикации 22/11-2022



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Варгина Т. С., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485. doi:10.15829/1728-8800-2022-3485. EDN NPMYQC

### Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19

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

**Aim.** To evaluate the changes of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration in patients with sinus tachycardia after coronavirus disease 2019 (COVID-19) during ivabradine monotherapy or in combination with  $\beta$ -blockers (BBs) compared to BB monotherapy.

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

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

[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 факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Тарзиманова А. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Варгина Т. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3076-4231, Огибенина Е. С. — зав. приемным отделением Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-2129-818X, Шведов И. И. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Быкова Е. Е. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-9738-1801].

in combination with BB. The follow-up period lasted 24 weeks. Serum NT-proBNP concentration was determined by enzyme immunoassay at the first and last visit (0 and 24 weeks). Statistical processing was performed using STATISTICA 8.0 software. The level of statistical significance was  $p < 0,05$ .

**Results.** A significant decrease in heart rate (HR) and NT-proBNP concentration was noted in both groups. The achievement rate of maximum recommended BB doses was 9,1% in the main group and 20% in the control group. Among individuals who did not achieve the maximum recommended doses of BB, the HR and NT-proBNP concentration were significantly higher in the control group as follows: 72 [66; 75] vs 68 [66; 75] bpm ( $p=0,028$ ) and 55,5 [47,3; 88,8] vs 43,3 [31,0; 55,5] pg/ml, respectively ( $p=0,041$ ).

**Conclusion.** We showed that therapy with ivabradine and beta-blockers helps to reduce the level of NT-proBNP against the background of HR decrease in patients after COVID-19, and ivabradine allows to achieve a more pronounced decrease in heart rate and NT-proBNP level in patients with failure to achieve the maximum recommended BB doses.

**Keywords:** novel coronavirus infection, COVID-19, post-covid tachycardia, sinus tachycardia, ivabradine, NT-proBNP, natriuretic peptide, sinoatrial cell If channel blocker.

**Relationships and Activities.** The publication was supported by the Gedeon Richter company, which did not affected the authors' own opinion.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A.E.\* ORCID: 0000-0002-2699-1610, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Vargina T.S. ORCID: 0000-0003-3076-4231, 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:** 16/11-2022

**Revision Received:** 17/11-2022

**Accepted:** 22/11-2022

**For citation:** Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vargina T.S., Ogibenina E.S., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3485. doi:10.15829/1728-8800-2022-3485. EDN NPMYCC

АД — артериальное давление, БАБ —  $\beta$ -адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Коронавирусная инфекция COVID-19 нередко сопровождается повышением N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и приводит к развитию постковидной тахикардии.
- Препаратами выбора при лечении синусовой тахикардии являются  $\beta$ -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, что сопровождается снижением уровня NT-proBNP.
- Ивабрадин способствует более выраженному снижению частоты сердечных сокращений и уровня NT-proBNP у пациентов с постковидной тахикардией и невозможностью титрования дозы БАБ до максимальной.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- COVID-19 is often accompanied by an increase in the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and leads to the development of post-COVID tachycardia.
- Drugs of choice in the treatment of sinus tachycardia are  $\beta$ -blockers (BB) and the blocker of  $I_f$ -channels of sinoatrial node cells ivabradine.

#### What might this study add?

- It has been shown that ivabradine and BB can be used to correct post-covid tachycardia, which is accompanied by a NT-proBNP decrease.
- Ivabradine contributes to a more pronounced decrease in heart rate and NT-proBNP levels in patients with post-covid tachycardia and the inability to titrate the BB dose to the maximum.

## Введение

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) 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. Среди наиболее частых сердечно-сосудистых проявлений

острого COVID-19 следует отметить синусовую тахикардию, которая регистрируется у 19,75% пациентов, госпитализированных в стационар (95% доверительный интервал (ДИ): 17,35–22,15). При этом высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрируется с одинаковой частотой у пациентов с артериальной гипертензией и без нее: 18,03% (95% ДИ: 14,92–21,14) и 21,91% (95% ДИ: 18,17–

25,65), соответственно [2]. Помимо этого, синусовая тахикардия является компонентом постковидного состояния, при котором встречается с частотой до 24% [3]. Именно поэтому предложен особый фенотип постковидного состояния — постковидная тахикардия [4]. В качестве механизмов ее развития предполагается вклад вирусной инфекции и воспалительных реакций, аутоиммунных процессов, в т.ч. затрагивающих компоненты вегетативной нервной системы, дисфункции автономной нервной системы, декондиционирования вследствие длительного постельного режима и иммобилизации, которое может сопровождаться уменьшением массы миокарда левого желудочка и ударного объема [2].

Одним из маркеров поражения миокарда при COVID-19 является повышение N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP). Показано, что увеличение его концентрации связано с повышением риска смерти (отношение шансов (ОШ) 1,28, 95% ДИ: 1,13-1,44) [5]. В качестве возможных механизмов повышения NT-proBNP при COVID-19 предлагаются повреждение миокарда, нейрогуморальная активация, воспаление и сердечно-сосудистое ремоделирование<sup>1</sup>. Помимо этого имеются данные о том, что сама синусовая тахикардия >75 уд./мин связана со значимым повышением уровня NT-proBNP [6].

Известно, что тахикардия >80 уд./мин представляет собой фактор риска развития ССЗ у больных артериальной гипертензией наравне с ожирением и дислипидемией<sup>2</sup>. Наличие синусовой тахикардии у пациентов с COVID-19 сопровождается достоверным увеличением риска смерти (ОШ 1,248; 95% ДИ: 1,038-1,499;  $p=0,018$ ), вероятности применения искусственной вентиляции легких (ОШ 1,451; 95% ДИ: 1,168-1,803;  $p<0,001$ ) и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,440; 95% ДИ: 1,166-1,778;  $p<0,001$ ) [7]. Это поднимает вопрос необходимости коррекции данного состояния у пациентов в острой стадии COVID-19 и после перенесенной инфекции.

Рекомендации по лечению нефизиологической синусовой тахикардии предусматривают применение у симптомных пациентов селективного ингибитора I<sub>1</sub>-каналов клеток синоатриального узла — ивабрадина в виде монотерапии или в комбинации с β-адреноблокаторами (БАБ) (уровень достоверности доказательств 4, уровень убедительности

рекомендации С) или монотерапии БАБ (уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендации С)<sup>3</sup>. Результаты применения ивабрадина у пациентов с постковидной синусовой тахикардией представлены нами ранее [8], а также в работе Jadhav K, et al. [3]. Авторами продемонстрирована эффективность ивабрадина по сравнению с карведилолом на протяжении 7 сут. лечения в отношении ЧСС и качества жизни пациентов, выписанных из стационара после подтвержденного COVID-19.

В связи с этим целью работы стала оценка динамики концентрации NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, 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 Университетской клинической больнице № 4 Сеченовского Университета по поводу COVID-19. Критериями включения в исследование были возраст пациента >18 лет, жалобы на сердцебиение, ЧСС >80 уд./мин, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: дисфункция щитовидной железы, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени или почек (креатинин плазмы крови >132 мкмоль/л), гиперкалиемия >5,0 мммоль/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 первой (Н1), четвертой (Н4), двенадцатой (Н12) и двадцать четвертой 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, электрокардиографию в 12 отведениях, суточное мониторирование электрокардиографии по Холтеру, эхокардиографию и определение уровня NT-proBNP. Наличие тахикардии оценивалось по данным электрокардиографии в 12 отведениях, которое проводилось в утренние часы в положении лежа на спине в комфортной обстановке при комнатной температуре после 5 мин отдыха.

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

<sup>1</sup> Abboud A, Januzzi J. Heart Failure Biomarkers in COVID-19. American College Of Cardiology. 2020. Washington, DC 20037: Available at <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/27/09/25/heart-failure-biomarkers-in-covid-19>. (30 Oct 2022).

<sup>2</sup> Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations RCS, 2020. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации РКО, 2020г. [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf). (30 Oct 2022).

<sup>3</sup> Клинические рекомендации "Наджелудочковые тахикардии" МЗ РФ/РКО/Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции/Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_NT.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_NT.pdf). (30 Oct 2022).

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики групп наблюдения

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	60 [57; 71]	61 [52; 70]	>0,05
Пол муж, n (%)	25 (41,7)	11 (36,7)	>0,05
САД, мм рт.ст.	120 [110; 130]	120 [120; 130]	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	70 [70; 80]	80 [70; 80]	>0,05
ЧСС, уд./мин	91 [85; 92]	92 [85; 93]	>0,05
Фракция выброса, %	62 [58; 63]	62 [61; 63]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	53,24 [35,55; 129,5]	64,7 [45,4; 104,7]	>0,05
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Дислипидемия	32 (53,3)	11 (36,7)	>0,05
Сахарный диабет	22 (36,7)	7 (23,3)	>0,05
Ожирение	32 (53,3)	17 (56,7)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	20 (33,3)	10 (33,3)	>0,05
Хроническая болезнь почек	21 (35,0)	9 (30,0)	>0,05
ХСН	35 (58,3)	18 (60,0)	>0,05
Артериальная гипертензия	52 (86,7)	25 (83,3)	>0,05
Тяжесть COVID-19			
КТ-тяжесть поражения легких, %	40 [35; 45]	35 [28; 45]	>0,05

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Частота достижения максимально рекомендуемых доз БАБ в обследованных группах пациентов, n (%)

Степень достижения максимальных доз БАБ, %	Лица, получавшие БАБ в основной группе (n=33)	Контрольная группа (n=30)
50-74	19 (57,6)	16 (53,3)
75-99	11 (33,3)	8 (26,7)
100	3 (9,1)	6 (20)

Примечание: БАБ — β-адреноблокаторы.

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, включающую 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 БАБ и ивабрадина.

Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови на первом и последнем визите (Н0 и Н24) при помощи иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия). Пороговым уровнем повышенной концентрации считали уровень NT-proBNP ≥125 пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], качественные — в виде процентов от общей группы. При сравнении данных использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) или критерий Манна-Уитни (для независимых

выборки), при сравнении качественных характеристик — критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления связей проводили корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основные клинические характеристики основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Группы достоверно не различались по тяжести течения COVID-19 и частоте сопутствующих заболеваний. Различия касались только частоты использования БАБ, которые получали все пациенты контрольной группы и 33 пациента (55%) из основной группы, что определялось протоколом исследования. Все пациенты получали БАБ по поводу ССЗ до начала исследования, в т.ч. 53 (83,3%) бисопролол и 10 (16,7%) метопролол тартрат в среднетерапевтических дозах. Помимо этого, все пациенты получали стандартную терапию для коррекции сопутствующей патологии, по частоте применения которой группы не различались.

# И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



## СПИРОНОЛАКТОН

# Верошпирон

Калийсберегающий диуретик

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ  
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ  
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ\*

#### ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

\*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

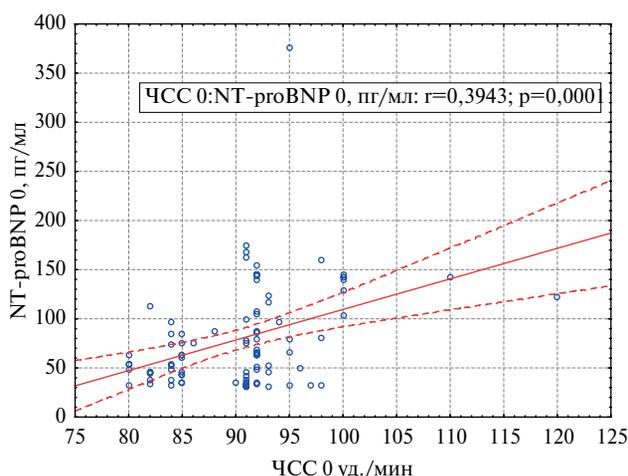
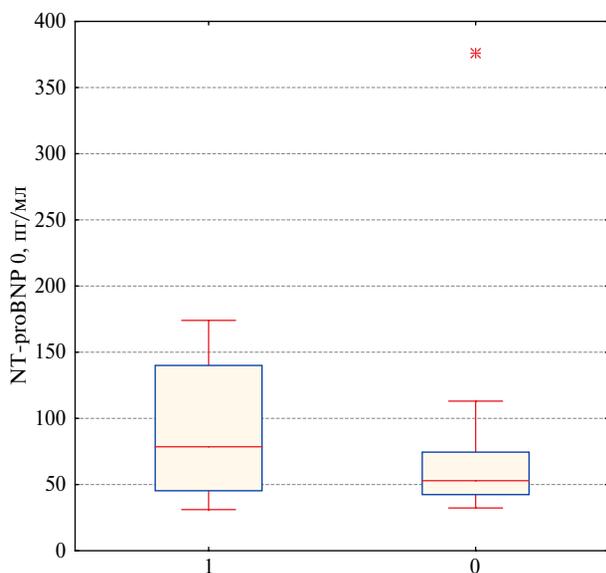


Рис. 1 Корреляционная связь ЧСС с концентрацией NT-проBNP в обследованной группе пациентов с синусовой тахикардией, перенесших COVID-19.

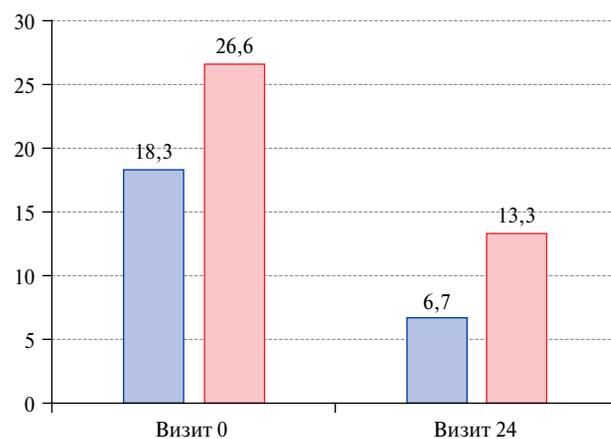


NT-proBNP 0, пг/мл: Кр-У Н(1;90) = 5,0464; p=0,0247

- Медиана
- 25%-75%
- ┆ Размах без выбр.
- Выбросы
- \* Крайние точки

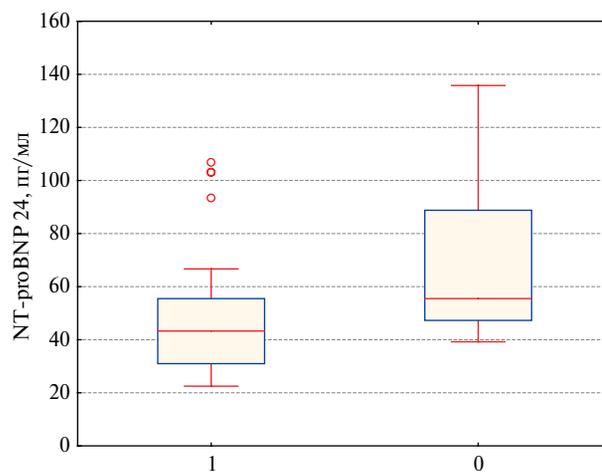
Рис. 2 Уровень NT-проBNP у пациентов с ЧСС >80 (1) и ЧСС <80 уд./мин (0), перенесших COVID-19 (p=0,025).

Средний уровень NT-проBNP в обследованной группе (n=90) на визите Н0 составил 63,95 [42,46; 104,7] пг/мл, повышенная концентрация >125 пг/мл была выявлена у 11 пациентов в основной группе (18,3%) и у 8 — в контрольной группе (26,6%) (p>0,05). Выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем NT-проBNP и ЧСС (r=0,39, p<0,05) (рисунок 1). При этом концентрация NT-проBNP у пациентов с ЧСС >80 уд./мин была достоверно выше, чем у лиц с ЧСС <80 уд./мин



- Основная группа
- Контрольная группа

Рис. 3 Динамика доли лиц с повышенным уровнем NT-проBNP >125 пг/мл в течение периода наблюдения в группах сравнения.



NT-proBNP 24, пг/мл: Кр-У Н(1;40) = 4,1202; p=0,0424

- Медиана
- 25%-75%
- ┆ Размах без выбр.
- Выбросы
- \* Крайние точки

Рис. 4 Уровни NT-проBNP на визите Н24 в подгруппах с недостаточным титрованием БАБ.

Примечание: 1 — основная группа (n=30), 0 — контрольная группа (n=24).

(рисунок 2). Достоверные связи концентрации NT-проBNP с тяжестью COVID-19 и величиной фракции выброса левого желудочка отсутствовали. Концентрации NT-проBNP в основной и контрольной группах на визите Н0 достоверно не различались (таблица 1).

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

Таблица 3

ЧСС и концентрация NT-proBNP в основной и контрольной группах на визите Н24

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
ЧСС, уд./мин	68 [66; 72]	72 [64; 75]	p=0,035
NT-proBNP, пг/мл	35,1 [31,6; 76,8]	49,4 [27,1; 55,5]	p>0,05

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 4

Уровни NT-proBNP и ЧСС на визите Н24 в подгруппах с недостаточным титрованием БАБ

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=24)	p
ЧСС, уд./мин	68 [66; 75]	72 [66; 75]	0,028
NT-proBNP, пг/мл	43,3 [31,0; 55,5]	55,5 [47,3; 88,8]	0,042

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

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 35 (58,3%) пациентов, 7,5 мг/сут. — у 4 (6,7%) и 10 мг/сут. — у 21 (35%). Повышения дозы БАБ в основной группе не потребовалось. Титрование дозы БАБ в контрольной группе проведено у 10 (33,3%) человек. Пациенты, получавшие БАБ, были разделены на визите Н24 по принципу достижения максимально рекомендуемых доз (бисопролол 10 мг/сут., метопролол тартрат 200 мг/сут.) на подгруппы с достижением и недостижением этих доз (таблица 2). Достоверные различия между обследованными группами по этому показателю отсутствовали ( $p>0,05$ ).

На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение ЧСС и концентрации NT-proBNP в обеих группах ( $p<0,05$ ). Средний уровень NT-proBNP в обследованной группе (n=90) на визите Н24 составил 43,75 [27,31; 70,15] пг/мл. Результаты ЧСС и уровня NT-proBNP в группах сравнения на визите Н24 представлены в таблице 3. Помимо снижения абсолютных значений концентрации NT-proBNP в обеих группах отмечено достоверное снижение доли лиц с повышенным уровнем NT-proBNP (рисунок 3). Достоверных межгрупповых различий на визите Н24 выявлено не было ( $\chi^2=0,146$   $p=0,703$ ).

Проанализированы величина ЧСС и уровень NT-proBNP на визите Н24 в подгруппе пациентов с недостигнутой максимально рекомендуемой дозой БАБ (таблица 4). Различия ЧСС и уровня NT-proBNP между группами сравнения оказались статистически значимы (рисунок 4).

Все пациенты обеих групп завершили участие в исследовании, пройдя визит Н24. Серьезные нежелательные явления отсутствовали в обеих группах.

## Обсуждение

В настоящей работе показана достоверная связь концентрации NT-proBNP с ЧСС у пациентов с синусовой тахикардией, выписанных из стационара, в котором они находились по поводу COVID-19. Эти данные согласуются с крупномасштабным исследованием Cao R, et al., проведенном в Китае и проанализировавшем данные 1567 пациентов (средний возраст 61 год). Авторами было показано увеличение уровня NT-proBNP у пациентов с ЧСС в покое  $\geq 75$  уд./мин. При этом наиболее сильная связь выявлена среди лиц старшей возрастной группы (>60 лет): коэффициент корреляции 1,28, 95% ДИ: 0,49-2,36 ( $p=0,031$ ) [6].

В качестве одного из потенциальных механизмов тахикардии при COVID-19 рассматривается гиперактивность симпатической нервной системы. В регистр Romero-Sánchez CM, et al. [9] был включен 841 пациент, госпитализированный по поводу COVID-19 в Испании. Из них нарушение функции вегетативной нервной системы (дисавтономия) было выявлено в 2,5% случаев и, наравне с другими неврологическими проявлениями, наиболее часто служило причиной неблагоприятного исхода заболевания.

В настоящем исследовании выявлено сопоставимое снижение ЧСС и уровня NT-proBNP в обеих группах сравнения: на фоне терапии ивабрадином и БАБ. Данные о снижении NT-proBNP у пациентов, получающих ивабрадин, продемонстрированы в ряде исследований. В работе Dogheim GM, et al. оценена динамика ЧСС, уровней NT-proBNP и неоптерина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших либо ивабрадин в сочетании со стандартной терапией, включавшей рамиприл, бисопролол, спиронолактон, фуросемид и аторвастатин, либо стандартную тера-

пию с плацебо. Показано, что в группе ивабрадина было достигнуто большее снижение ЧСС и концентраций биомаркеров по сравнению с группой стандартной терапии. Помимо этого, авторами выявлена аналогичная нашей корреляционная связь между ЧСС и NT-proBNP ( $r=0,475$ ,  $p<0,005$ ) [10].

Еще в одном крупном исследовании с участием 1956 пациентов с ХСН протестировано влияние ивабрадина на ЧСС, качество жизни и уровень NT-proBNP [11]. В исследовании проведено сравнение результатов лечения пациентов с использованием стандартной схемы, включавшей БАБ в 77,8%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II в 83%, диуретики в 61%, антагонисты минералокортикоидов в 18% и сердечные гликозиды в 8%, со схемой, включавшей помимо этого ивабрадин. Показано, что добавление к стандартному лечению ивабрадина способствовало улучшению качества жизни, снижало ЧСС и уровень NT-proBNP через 4 мес. наблюдения [11].

Нами показано, что в подгруппе с невозможностью увеличения дозы БАБ из-за чрезмерного снижения артериального давления (АД), что продемонстрировано в опубликованной ранее работе [8], у лиц, дополнительно получавших ивабрадин, достигнуто достоверно более выраженное снижение ЧСС и уровня NT-proBNP. Это свидетельствует о том, что ивабрадин позволяет достичь достоверно более значимого эффекта без влияния на уровень АД.

С полученными данными согласуются результаты ряда исследований эффективности ивабрадина при синусовой тахикардии. В работе Ptaszynski P, et al. на небольшой выборке пациентов с резистентной неадекватной синусовой тахикардией на фоне БАБ или верапамила было показано, что при перекрестном применении метопролола и ивабрадина отмечается сопоставимое снижение ЧСС. Тем не менее, авторами отмечена лучшая переносимость ивабрадина ввиду отсутствия при его приеме гипотонических реакций [12]. Еще в одной работе показана эффективность ивабрадина по сравнению с БАБ и антагонистами кальция в лечении неадекватной синусовой тахикардии [13].

## Литература/References

1. Shlyakho 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.
2. 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.

Синергизм ивабрадина с БАБ в сравнении с монотерапией БАБ показан на примере пациентов с ХСН. Через 4 мес. наблюдения ЧСС, тяжесть симптомов и уровень NT-proBNP оказались достоверно ниже, а фракция выброса левого желудочка достоверно выше в группе комбинированной терапии [14]. В качестве клинического случая описано наблюдение пациента с ХСН, у которого не было возможности оттитровать дозу БАБ вследствие низкого АД. Назначение ивабрадина способствовало снижению ЧСС, улучшению сердечного выброса, что позволило оттитровать дозу карведилола [15].

Полностью аналогичных нашему исследованию, в которых проводилось бы сопоставление ивабрадина с БАБ в лечении постковидной тахикардии и влияния на уровень NT-proBNP, не проводилось. Тем не менее, 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 vs 18,2%, соответственно), что сопровождалось уменьшением сердцебиения у достоверно большего количества пациентов (91,67 vs 66,67%, соответственно) [3]. К ограничениям этого исследования следует отнести его небольшую продолжительность (7 дней), отсутствие титрования доз используемых препаратов и небольшие размеры выборки (по 12 человек в каждой группе), что было преодолено в настоящем исследовании. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейших более глобальных исследований в данной области.

## Заключение

Показано, что терапия ивабрадином и БАБ способствует снижению уровня NT-proBNP на фоне уменьшения ЧСС, причем ивабрадин позволяет достичь более выраженного снижения ЧСС и уровня NT-proBNP у пациентов при невозможности достичь максимально рекомендуемых доз БАБ.

**Отношения и деятельность.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

- (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.
3. 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.
4. 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.

5. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):456-64. doi:10.1002/ejhf.2095.
6. Cao R, Bai Y, Xu R, et al. Association between resting heart rate and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a community-based population study in Beijing. *Clin Interv Aging.* 2014;10:55-60. doi:10.2147/CIA.S66971.
7. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова 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.
8. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. 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.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И. и др. 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.
9. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-70. doi:10.1212/WNL.0000000000009937.
10. Dogheim GM, Khairat I, Omran GA, et al. Clinical comparative study assessing the effect of ivabradine on neopterin and NT-Pro BNP against standard treatment in chronic heart failure patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78:943-54. doi:10.1007/s00228-022-03290-6.
11. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31(9):961-74. doi:10.1007/s12325-014-0147-3.
12. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace.* 2013;15(1):116-21. doi:10.1093/europace/eus204.
13. Calò L, Rebecchi M, Sette A, et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1318-23. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.034.
14. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalized with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHICAHF): A randomized study. *Int J Cardiol.* 2016;217:7-11. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.136.
15. Hori M, Imamura T, Nakamura M, et al. Implication of Ivabradine in Up-titrating Beta-blocker in a Patient with Advanced Heart Failure. *Intern Med.* 2021;60(6):897-900. doi:10.2169/internalmedicine.6061-20.