

# Влияние снижения ЧСС с помощью ивабрадина на функцию коллатералей у пациентов с хронической стабильной ИБС

По материалам статьи

Steffen Gloekler, Tobias Traupe, Michael Stoller, et al. «The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease» Heart. 2014 Jan; 100 (2): 160-6.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) первоочередным фактором, определяющим прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), является размер инфаркта. По этой причине главной стратегией, направленной на снижение кардиоваскулярной смертности, является уменьшение размера ИМ. Размер инфаркта, в свою очередь, зависит от длительности окклюзии коронарной артерии, размеров зоны ишемии с риском инфаркта, недостаточности коллатерального кровоснабжения зоны ишемии, отсутствия ишемического preconditionирования до инфаркта, а также от потребления кислорода миокардом во время инфаркта. Помимо сокращения периода окклюзии коронарной артерии, перспективным подходом к уменьшению размеров инфаркта является усиление роста коллатеральных артерий.

**Целью** настоящего исследования, проведенного с участием пациентов с хронической стабильной ИБС, была проверка гипотезы о том, что ивабрадин, принимаемый больными на протяжении 6 мес, улучшает коронарную коллатеральную функцию по сравнению с плацебо.

## Методы

В данном проспективном исследовании пациентов с хронической стабильной ИБС (n=46) рандомизировали для получения плацебо (n=23) или ивабрадина (n=23) на протяжении 6 мес. Первичной конечной точкой был индекс коллатерального кровотока (ИКК), полученный в течение последних 10 секунд 1-минутной баллонной окклюзии коронарной артерии, при включении в исследование и по завершении 6 мес терапии.

Вторичными конечными точками были степень смещения сегмента ST, по данным внутрикоронарной ЭКГ, и появление стенокардии во время 1-минутной окклюзии коронарной артерии.

Коронарную ангиографию пациентам проводили с диагностическими целями из-за наличия жалоб на загрудинную боль.

**Критериями включения** были: возраст старше 18 лет, хроническая стабильная ИБС с поражением 1-3 сосудов, поддающаяся лечению с помощью чрескожного интервенционного вмешательства. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** острый коронарный синдром; ИБС, успешно скорректированная аортокоронарным шунтированием; наличие значимых показаний к назначению β-блокаторов; ЧСС в покое <50 уд/мин без приема каких-либо препаратов; синдром больного синуса; атриоventрикулярная блокада 2 степени и выше или синусно-предсердная блокада; фибрилляция предсердий; синдром длинного QT; имплантированный водитель ритма; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин); гиперчувствительность к ивабрадину или вспомогательным веществам.

## Оценка во время инвазивной коронарной процедуры

ИКК определяли путем одновременного измерения среднего давления в аорте, давления в дистальном участке коронарной артерии во время окклюзии, центрального венозного давления. ИКК рассчитывали по формуле:  $ИКК = (P_{оккл.} - ЦВД) / (P_{аорт.} - ЦВД)$ , где  $P_{оккл.}$  = давление в дистальном участке коронарной артерии во время окклюзии,  $P_{аорт.}$  = среднее аортальное давление, ЦВД – центральное венозное давление.

## Результаты

По возрасту, полу, факторам кардиоваскулярного риска и принимаемым кардиоваскулярным препаратам группы не различались.

Исходно они не различались и по ЧСС покоя, АД, ФВ ЛЖ, показателям конечного диастолического давления ЛЖ.

**Первичная конечная точка.** В группе плацебо ИКК снизился с исходных  $0,140 \pm 0,097$  до  $0,109 \pm 0,067$  в конце наблюдения ( $p=0,12$ ); в группе ивабрадина он повысился с  $0,111 \pm 0,078$  до  $0,156 \pm 0,089$  ( $p=0,0461$ ).

Разница между исходным ИКК и соответствующим показателем, полученным после 6 мес наблюдения, составила  $-0,031 \pm 0,090$  в группе плацебо и  $+0,040 \pm 0,094$  в группе ивабрадина ( $p=0,0113$ ) (рис.).

На протяжении наблюдения частота сердечных сокращений (ЧСС) повысилась на  $0,2 \pm 7,8$  уд/мин в группе плацебо и снизилась на  $8,1$  уд/мин в группе ивабрадина ( $p=0,0089$ ).

**Вторичная конечная точка.** Смещение сегмента ST, оцениваемое с помощью внутрикоронарной ЭКГ, с поправкой на амплитуду R/S, в группе плацебо увеличилось с исходных  $0,241 \pm 0,324$  до  $0,291 \pm 0,303$  ( $p=13$ ) в конце наблюдения, в группе ивабрадина – уменьшилось с  $0,353 \pm 0,279$  до  $0,181 \pm 0,163$  ( $p=0,0196$ ).

Таким образом, в данном клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании впервые продемонстрирована эффективность ивабрадина в улучшении функции коронарных коллатералей, которое сопровождалось уменьшением эхокардиографических проявлений ишемии.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Более детальную информацию можно найти по адресу:

<http://heart.bmj.com/content/early/2013/11/01/heartjnl-2013-304880.full.html>

## Комментарий специалиста

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Александр Николаевич Пархоменко**:

Коллатеральный кровоток – одна из физиологических детерминант, определяющих возможности обеспечения достаточного кровоснабжения тканей в условиях стенозирующего атеросклеротического поражения артерий как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Несомненно, что развитая система коллатерального кровообращения у больных со стабильной ИБС, особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, является не только компенсаторным фактором приспособления к условиям хронической ишемии, но и благоприятным фактором ограничения размера ишемического поражения миокарда (и предупреждения фатальных аритмий) при внезапной окклюзии коронарной артерии – остром коронарном синдроме (ОКС).

**Наличие коллатерального кровотока в зону кровоснабжения стенозированной коронарной артерии и после перенесенного ОКС, наряду с размером инфаркта, гемодинамической состоятельностью сердца, также важно для дальнейшего течения заболевания и компенсации физических и психоэмоциональных нагрузок.**

При этом несостоятельность системы коллатерального кровотока (даже без увеличения степени стенозирования артерии) тоже может быть причиной дестабилизации течения ИБС с возрастанием тяжести стенокардии, увеличением аритмий и нарастанием сердечной недостаточности.

В качестве стимулов для развития системы коллатерального кровотока при нарушении тока крови по сосуду (фактически ангиогенеза и неоангиогенеза) выступают различные метаболические, физические факторы. Среди последних – известное напряжение сдвига (физиологический термин для характеристики ламинарности движения крови в сосуде). На фоне замедления ритма сердца, вызываемого использованием ивабрадина, авторы исследования получили достоверное влияние на коллатеральный кровоток – увеличение его индекса. При этом в группе плацебо подобных сдвигов обнаружено не было. Следует подчеркнуть несколько особенностей этого исследования. Оно построено методологически очень грамотно, с использованием инвазивных методов исследования коронарного кровотока. Для выяснения влияния индуцированного ивабрадином воздействия на ангиогенез выбран достаточный для этого срок – 6 мес.

**Экспериментальные исследования свидетельствуют, что замедление ритма сердца, вызываемое применением бета-блокаторов, не имеет подобного влияния на коллатеральное кровоснабжение миокарда ввиду способности препаратов этой группы повышать тонус коронарных сосудов и уменьшать их способность к вазодилатации при физической нагрузке. Именно уникальные свойства ивабрадина к замедлению ритма сердца без влияния на тонус сосудов, инотропизм сердца, наряду с улучшением коллатерального кровотока, у больных со стабильной ИБС создают предпосылки для улучшения клинических симптомов заболевания.**

В случае же развития острой окклюзии коронарной артерии тромбом при ОКС этот же механизм способен защитить миокард в зоне риска и сохранить его жизнеспособность до проведения реперфузионной терапии тромболитиком или интервенционным вмешательством, уменьшая окончательный размер некроза.

**Таким образом, применение ивабрадина (Кораксана) у пациентов с ИБС и наличием стенозирующего атеросклероза обеспечивает дополнительные преимущества по улучшению перфузии миокарда, что способствует более эффективному контролю клинических проявлений ИБС.**



А.Н. Пархоменко

## Кораксан улучшает функцию коллатералей

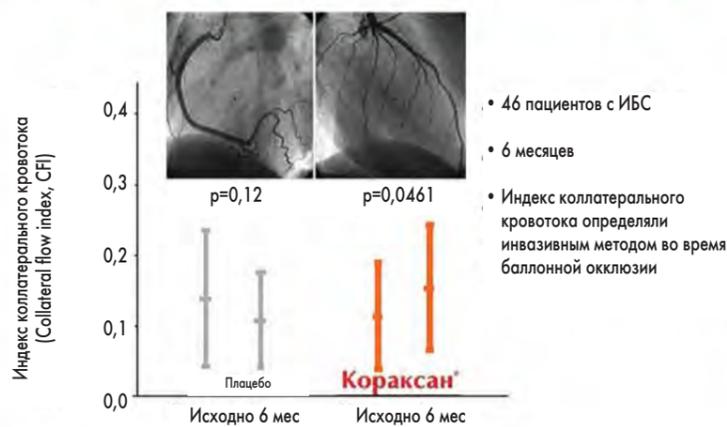


График построен по данным исследования S. Gloekler et al. (Heart, 2013)