

# Сравнительная оценка влияния комбинации ивабрадина с метопрололом и монотерапии метопрололом на продольную систолическую и диастолическую функцию левого желудочка и плазменный уровень NT-proANP у больных с острым инфарктом миокарда передней локализации и ранней систолической дисфункцией



Е.Н. Амосова<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, Яо Сюй<sup>1</sup>,  
А.Б. Безродный<sup>1</sup>, И.В. Прудкий<sup>1</sup>, О.М. Герула<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Александровская клиническая больница г. Киева

**Цель работы** — оценить динамику продольной систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) по данным импульсной тканевой доплерографии и уровня NT-proANP у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) передней локализации и ранней систолической дисфункцией левого желудочка при достижении целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью комбинации ивабрадина с метопрололом по сравнению с монотерапией метопрололом.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 42 больных с ИМ с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 45 %, синусовым ритмом и ЧСС > 80 в 1 мин при поступлении. Пациенты 1-й группы (n = 18) получали метопролола тартрат в конечной дозе в среднем (115,4 ± 5,6) мг/сут; больные 2-й группы (n = 24) — метопролола тартрат в конечной дозе в среднем (64,3 ± 1,5) мг/сут и с 5-х суток — дополнительно ивабрадин в конечной дозе в среднем (11,7 ± 0,7) мг/сут. Пациенты обеих групп были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, терапии в стационаре в течение 25 сут наблюдения, которая была общепринятой. Всем больным проводили доплерэхокардиографию с оценкой конечнодиастолического индекса (КДИ) и ФВ ЛЖ на 2, 5–7 и 25-е сутки, определяли скорость раннего диастолического наполнения (Е), раннего (Е') и позднего (А') диастолического движения митрального кольца, время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ, пиковые систолические скорости межжелудочковой перегородки (S<sub>sept</sub>), бокового (S<sub>inf</sub>), переднего (S<sub>ant</sub>) и нижнего (S<sub>inf</sub>) отделов фиброзного кольца митрального клапана на 5-е

Стаття надійшла до редакції 17 жовтня 2012 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України,  
д. мед. н., проф., зав. кафедри  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

и 25-е сутки, плазменные уровни NT-proANP на 2-е и 25-е сутки. Также рассчитывали показатели  $E/A$ ,  $E'/A'_{lat}$ ,  $E'/A'_{ant}$ ,  $E'/A'_{inf}$ ,  $E'/E$ .

**Результаты и обсуждение.** ЧСС была одинаковой в обеих группах: на 5-е сутки —  $(68,4 \pm 1,5)$  и  $(68,1 \pm 1,4)$  в 1 мин, на 25-е —  $(60,7 \pm 1,7)$  и  $(61,8 \pm 1,6)$  в 1 мин соответственно (все  $p > 0,05$ ). Группы не отличались по исходным показателям КДИ, ФВ,  $S_{sept}$ ,  $S_{lat}$ ,  $S_{ant}$ ,  $S_{inf}$ ,  $E'/E$  и NT-proANP:  $(72,4 \pm 1,5)$  и  $(72,6 \pm 1,5)$  мл/м<sup>2</sup>,  $(38,5 \pm 1,5)$  и  $(38,7 \pm 1,4)$  %,  $(6,08 \pm 0,15)$  и  $(6,18 \pm 0,13)$  см/с,  $(7,28 \pm 0,17)$  и  $(7,43 \pm 0,15)$  см/с,  $(5,99 \pm 0,16)$  и  $(5,95 \pm 0,15)$  см/с,  $(9,24 \pm 0,13)$  и  $(9,31 \pm 0,12)$  см/с,  $(8,96 \pm 0,18)$  и  $(8,63 \pm 0,17)$ ,  $(3498,5 \pm 275,6)$  и  $(3512,8 \pm 285,3)$  пмоль/л соответственно (все  $p > 0,05$ ). На 25-е сутки по сравнению с исходным уровнем во 2-й группе КДИ увеличился до  $(76,4 \pm 1,3)$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), ФВ — до  $(46,5 \pm 1,4)$  % ( $p < 0,05$ ),  $S_{sept}$  — до  $(6,95 \pm 0,14)$  см/с ( $p < 0,05$ ),  $S_{lat}$  — до  $(7,93 \pm 0,16)$  см/с ( $p < 0,01$ ),  $S_{ant}$  — до  $(6,97 \pm 0,15)$  см/с ( $p < 0,01$ ), а  $E'/E$ , NT-proANP и  $S_{inf}$  снизились до  $(8,12 \pm 0,16)$ ,  $(2315,3 \pm 203,5)$  пмоль/л и  $(7,93 \pm 0,16)$  см/с ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). В то же время в 1-й группе все эти показатели, за исключением КДИ (увеличился до  $(81,2 \pm 1,5)$  мл/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) и  $S_{inf}$  (снижился до  $(8,41 \pm 0,11)$  см/с;  $p < 0,01$ ), по сравнению с исходными значениями не изменились: ФВ —  $(40,2 \pm 1,4)$  %,  $S_{sept}$  —  $(6,45 \pm 0,13)$  см/с,  $S_{lat}$  —  $(7,45 \pm 0,15)$  см/с,  $S_{ant}$  —  $(6,41 \pm 0,14)$  см/с,  $E'/E$  —  $(8,71 \pm 0,17)$  и NT-proANP —  $(3519,6 \pm 2197,3)$  пмоль/л; все  $p > 0,05$ . На 25-е сутки во 2-й группе показатели ФВ,  $S_{sept}$ ,  $S_{lat}$ ,  $S_{ant}$  и  $S_{inf}$  стали выше (соответственно  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), в то время как  $E'/E$  и NT-pro-ANP стали ниже (соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) по сравнению с 1-й группой. В обеих группах по сравнению со здоровыми определялись одинаково выраженные увеличение IVRT, DT и уменьшение  $E/A$ ,  $E'/A'_{sept}$ ,  $E'/A'_{lat}$ ,  $E'/A'_{ant}$  и  $E'/A'_{inf}$  (все  $p < 0,01$ ). К 25-м суткам показатель IVRT по сравнению с исходным достоверно уменьшился и нормализовался в обеих группах ( $p < 0,01$ ). Это сопровождалось положительной динамикой  $E/A$  ( $p < 0,01$ ). У больных 2-й группы отношение  $E/A$  оказалось на 6,7 % выше, чем у пациентов 1-й ( $p < 0,05$ ). Показатель DT в 1-й группе существенно не изменился на протяжении 1 мес наблюдения (все  $p > 0,05$ ), тогда как во 2-й группе к 25-м суткам достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшился и стал существенно ниже, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). У больных обеих групп к 25-м суткам отметили положительную динамику показателей  $E'/A'_{sept}$ ,  $E'/A'_{lat}$ ,  $E'/A'_{ant}$  и  $E'/A'_{inf}$  (все  $p < 0,01$ ), которые во 2-й группе стали выше, чем в 1-й ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** У больных с ИМ передней локализации с зубцом Q с ФВ ЛЖ  $< 45$  %, умеренной острой левожелудочковой недостаточностью и синусовым ритмом комбинация ивабрадина и метопролола к 25-м суткам лечения способствует улучшению глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции ЛЖ, по данным импульсной тканевой доплерографии. При монотерапии более высокими дозами метопролола, обеспечивающей сходный контроль ЧСС, такого влияния не отмечено. Раннее достижение целевой ЧСС у таких больных с помощью комбинированной терапии ивабрадином и метопрололом сопровождается снижением плазменного уровня NT-proANP к 25-м суткам на 34,1 % при отсутствии динамики этого показателя в ходе монотерапии более высокими дозами  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, систолическая и диастолическая функции левого желудочка, частота сердечных сокращений, метопролол, ивабрадин.

На сегодня основной группой препаратов, которые снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и рекомендованы Европейским обществом кардиологов [31] для лечения больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) в целях улучшения прогноза, являются  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ).

К сожалению, возможности существенного снижения ЧСС при терапии  $\beta$ -АБ больных с острым ИМ и в постинфарктный период значительно ограничиваются в связи с частым развитием побочных эффектов (артериальной гипотензии, общей слабости, бронхоспазма, нарушений атриовентрикулярной проводимости), а титрование доз до близких к целевым в ранние сроки заболевания даже у больных без выраженных клинических признаков сердечной недостаточности (СН) повышает риск кардиогенного шока [12].

В связи с этим особый интерес вызывает новый класс препаратов — ингибиторов If-каналов клеток синусового узла, обладающих специфическим селективным отрицательным хронотропным действием. Первый представитель этого класса — препарат ивабрадин — по сравнению с плацебо способствует снижению частоты кардиоваскулярных осложнений у больных с синусовым ритмом с ЧСС  $> 70$  в 1 мин, страдающих хронической ишемической болезнью сердца [15] и хронической СН [30] со сниженной фракцией выброса (ФВ). Такой эффект ассоциируется с уменьшением ЧСС, что неопровержимо доказало значимость этого показателя

как фактора сердечно-сосудистого риска, контроль которого до величины  $< 70$  в 1 мин является важной целью медикаментозного лечения больного с хронической СН (рекомендация уровня I, A в последнем пересмотре рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению СН [19]).

Исход из теоретических предпосылок, специфическое уменьшение ЧСС путем блокады If-каналов клеток синусового узла у больных со сниженной систолической функцией миокарда, особенно в острых случаях при ИМ и декомпенсации СН, может иметь преимущество перед блокадой  $\beta$ -адренорецепторов в отношении сохранения инотропизма миокарда и его диастолического расслабления. Наиболее распространенные методы оценки систолической и диастолической функции с помощью доплерэхокардиографии с определением соответственно общей ФВ и показателей трансмитрального кровотока имеют ряд существенных ограничений, связанных, в частности, с зависимостью от пред- и постнагрузки левого желудочка (ЛЖ) [7, 29]. Шагом вперед в этом отношении стал метод импульсной тканевой доплерографии (ИТД).

Оценка систолических амплитуды и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (МК) с помощью этого метода не зависит от качества визуализации эндокарда [16] и нарушений регионарной сократимости желудочка [8] и позволяет более точно, чем ФВ, оценить систолическую

функцію ЛЖ [1–4, 6, 7, 9, 14, 16, 24, 25, 33]. В отличие от показателей трансмитрального кровотока, показатели движения МК в диастолу не зависят от ЧСС, систолического артериального давления (САД) и ФВ ЛЖ [22]. Среди последних наиболее широкое использование приобретает отношение скорости раннедиастолического трансмитрального потока E и раннедиастолического движения латерального сегмента МК E', которое практически не зависит от преднагрузки, что было продемонстрировано D. Sohn [29]. Повышение E/E' > 8 в сочетании с дилатацией левого предсердия (индекс объема левого предсердия относительно площади поверхности тела  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>) свидетельствует о диастолической дисфункции ЛЖ и повышенном давлении в левом предсердии (повышении преднагрузки ЛЖ) независимо от того, ФВ в норме или снижена, и объема полости ЛЖ [21].

**Цель работы** — оценить динамику продольной систолической и диастолической функции левого желудочка по данным импульсной тканевой доплерографии и уровня NT-проANP у больных с острым инфарктом миокарда передней локализации и ранней систолической дисфункцией левого желудочка при достижении целевой частоты сердечных сокращений с помощью комбинации ивабрадина с метопрололом по сравнению с монотерапией метопрололом.

## Материалы и методы

В настоящее исследование включены 42 больных с острым первичным ИМ передней локализации с зубцом Q и ФВ ЛЖ < 45 % в 1-е сутки заболевания из 48 больных с острым ИМ, находившихся под нашим наблюдением. Диагноз острого ИМ устанавливали согласно критериям Европейского общества кардиологов на основе клинических, электрокардиографических и энзимологических данных [31]. Все больные были госпитализированы в первые 24 ч от начала заболевания (в среднем через  $5,8 \text{ ч} \pm 1,5 \text{ ч}$ ) в отделение кардиологической реанимации Александровской клинической больницы г. Киева — базы кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца в период 2008–2011 гг.

**Критерии включения больных:** острый первичный ИМ с зубцом Q, ФВ ЛЖ < 45 % в первые 24 ч от начала заболевания, синусовый ритм с ЧСС больше 70 в 1 мин на электрокардиограмме в состоянии покоя, острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) не выше II класса по Т. Killip.

**Критерии исключения:** ИМ с зубцом Q в анамнезе, сопутствующая эссенциальная артериальная гипертензия выше II стадии и II степени, постоянная форма фибрилляции предсердий, частая суправентрикулярная экстрасистолия и желудочковые эктопические аритмии высокой степени, атриовентрикулярная блокада II–III степени, САД < 90 мм рт. ст., сохранение к концу 1-х суток ангинозной боли и усугубление ОЛЖН, приобретенные пороки сердца, бронхиальная астма и тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких, тяжелый сахарный диабет 1 и 2 типов, тяжелые хронические заболевания почек и печени с нарушением их функции, уровень креатинина > 200 мкмоль/л и другие тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут осложнять течение ИМ.

Возраст больных колебался от 35 до 74 лет и в среднем составлял  $(62,5 \pm 2,3)$  года, среди них было 33 (78,6 %) мужчины и 9 (21,4 %) женщин. Для оценки риска смерти в течение 30 сут у больных использовали шкалу оценки риска TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [11]. Средний балл оценки риска по TIMI составил  $5,6 \pm 0,3$ .

Реперфузионная терапия проведена у 36 (85,7 %) больных, у которых были соответствующие показания, в том числе тромболитическая — у 24 (57,1 %), первичное перкутанное коронарное вмешательство — у 12 (28,6 %). Все больные получали ацетилсалициловую кислоту (325 мг, затем 75–100 мг/сут), а также клопидогрель (300 мг, затем 75 мг/сут), нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин до 8 сут, статины. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента использовали 37 (86,7 %) больных. При лечении пациентов с ОЛЖН II класса по Т. Killip дополнительно применяли фуросемид и длительную непрерывную инфузию нитратов.

Всем больным с первых суток ИМ назначали  $\beta$ -АБ — метопролола тартрат («Корвитол» компании «Берлин-Хеми»; «Эгилек» компании «Эгис» или «Метопролол» компании «Польфа») в начальной дозе 6,25 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием до 75 мг 2 раза.

В порядке госпитализации все больные, соответствовавшие критериям включения и исключения, независимо от локализации ИМ были рандомизированы на две группы. У больных 1-й группы титрование метопролола под контролем ЧСС, артериального давления, электрокардиограммы, симптомов и признаков ОЛЖН продолжали до 75 мг 2 раза в сутки и ЧСС до 60 в 1 мин или максимально переносимой дозы [18]. Больных с ИМ передней локализации в 1-й группе было 18. Конечная доза метопролола составила у них в среднем  $(112,5 \pm 6,0)$  мг/сут.

Больным 2-й группы с 5-х суток от начала заболевания титрование  $\beta$ -АБ прекращали и назначали ивабрадин («Кораксан» компании Servier) в начальной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с увеличением до 5 мг 2 раза и/или 7,5 мг 2 раза, до уменьшения ЧСС в пределах 60 в 1 мин. Больных с ИМ передней локализации во 2-й группе было 24. Средняя конечная доза метопролола у них составила  $(65,9 \pm 2,1)$  мг/сут, а ивабрадина —  $(12,6 \pm 0,8)$  мг/сут.

Всем больным проводили двухмерную эхокардиографию на ультразвуковом сканере Aloka Pro-Sound 5000 (Япония) с функцией импульсного тканевого доплера (датчик с частотой 2,5–4,0 МГц) с одновременной регистрацией электрокардиограммы. Обследование выполняли на 1–2, 5–7 и 25-е сутки ИМ. Измерения осуществляли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [21, 26, 27]. Конечнодиастолический и конечносистолический объемы ЛЖ и их индексы относительно площади поверхности тела (конечнодиастолический индекс – КДИ и конечносистолический индекс – КСИ) оценивали по методу Симпсона [26]. По этим данным определяли ФВ ЛЖ. С использованием 16-сегментной модели ЛЖ рассчитывали индекс регионарной сократимости (ИРС) как частное от деления суммы баллов (нормокинез – 1, гипокинез – 2, акинез – 3, дискинез – 4 балла) на количество изучавшихся сегментов ЛЖ [26]. В 1–2-е и 25-е сутки измеряли толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. С помощью импульсно-волнового доплера измеряли скорости трансмитрального кровотока в апикальной четырехкамерной позиции посредством установки пробного объема на уровне створок митрального клапана): скорость раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ, скорость позднего диастолического наполнения (А) ЛЖ. При этом определяли также время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ и время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ [5, 21].

ИТД проводили на 5-е и 25-е сутки. Систолической скоростью соответствующего сегмента МК считали максимальную скорость при движении МК в направлении верхушки сердца. Измерения проводили в трех последовательных сердечных циклах. Контрольный объем размером 2 мм устанавливали под контролем двухмерного изображения в 4-камерной апикальной стандартной позиции в зоне МК, прилегающей к базальным отделам межжелудочковой перегородки ( $S_{sept}$ ) и латеральной стенки ( $S_{lat}$ ) ЛЖ, в 2-камерной апикальной стандартной позиции – в зоне МК, прилегающей к базальным отделам передней ( $S_{ant}$ ) и нижней ( $S_{inf}$ ) стенок ЛЖ, после чего рассчитывали среднее из четырех значений ( $S_{mean}$ ). Также измеряли показатели диастолического, скорость раннего (Е') и позднего (А') диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. Использовали средние арифметические значения трех последовательных циклов, также рассчитывали показатели  $E/A$ ,  $E'/A'_{sept}$ ,  $E'/A'_{lat}$ ,  $E'/A'_{ant}$ ,  $E'/A'_{inf}$ ,  $E'/A'_{mean}$ ,  $E'/E'$  (соотношения скорости раннедиастолического трансмитрального потока Е и раннедиастолического движения латерального сегментов МК).

На 1–2-е и на 25-е сутки определяли плазменный уровень N-концевого предшественника предсердно-

го натрийуретического пептида (NT-proANP) иммуноферментным методом (Elisa) с использованием набора реагентов NT-proANP 1-96 (Biomedica, Австрия).

Нормативные величины исследуемых показателей морфофункционального состояния сердца и плазменного уровня NT-proANP были получены при обследовании 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с больными с ИМ.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием Microsoft Excel 2003 и пакета статистического анализа SPSS 19.0. Для оценки достоверности различий средних величин изучаемых показателей в группах сравнения использовали непараметрические критерии: для связанных выборок – критерий Вилкоксона, для независимых – Манна–Уитни.

Больные 1-й и 2-й групп были сопоставимы по возрасту, полу, частоте артериальной гипертензии и сахарного диабета в анамнезе, частоте ОЛЖН II класса по Т. Killip при поступлении, а также не отличались по характеру терапии ИМ в стационаре (все  $p > 0,05$ ; табл. 1).

## Результаты и обсуждение

В обеих группах летальных случаев за время исследования не было. Больные обеих групп существенно не отличались по частоте осложнений ИМ – увеличения ОЛЖН на один класс и более, фибрилляции желудочков и стойкой желудочковой тахикардии, персистирующей и пароксизмальной фибрилляции предсердий и рецидива ИМ, а также функционального класса по NYHA на момент выписки (все  $p > 0,05$ ; см. табл. 1).

При анализе ЧСС, САД, диастолического артериального давления (ДАД) и показателей глобальной систолической функции ЛЖ (КДИ, КСИ и ФВ) в 1-е сутки ИМ существенных различий между группами не выявлено (все  $p > 0,05$ ; табл. 2). По сравнению со здоровыми отмечали значительное увеличение ЧСС, САД, ДАД, а также КДИ и КСИ и уменьшение ФВ ( $p < 0,01$ ).

В ходе титрования  $\beta$ -АБ и ивабрадина у больных обеих групп одинаково уменьшалась исходно повышенная ЧСС в состоянии покоя, которая уже к 5–7-м суткам достигла соответственно ( $67,8 \pm 1,5$ ) и ( $68,3 \pm 1,6$ ) в 1 мин с дальнейшим снижением к 25-м суткам до ( $61,8 \pm 1,6$ ) и ( $60,7 \pm 1,7$ ) в 1 мин (все  $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными величинами. К 5–7-м суткам по сравнению с 1-ми существенно уменьшились также САД и ДАД без межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ), которые в последующем сохранялись стабильными (см. табл. 2).

В процессе титрования  $\beta$ -АБ в 1-й группе на 15-е сутки у 1 больного была зарегистрирована атрио-вентрикулярная блокада I степени и еще у 1 – за-

Т а б л и ц а 1

**Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование, частота основных осложнений ИМ и характер лечения**

Показатель	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 24)
Возраст (M ± m), годы	62,7 ± 2,3	62,3 ± 2,2
Мужчины	14 (77,8 %)	19 (79,2 %)
Артериальная гипертензия в анамнезе	15 (83,3 %)	21 (87,5 %)
Сахарный диабет в анамнезе	5 (27,8 %)	5 (20,8 %)
ОЛЖН II класса при госпитализации	8 (44,4 %)	11 (45,8 %)
Риск по TIMI (M ± m), баллы	5,59 ± 0,23	5,61 ± 0,30
Осложнения ИМ		
Увеличение ОЛЖН на один класс и больше <sup>1</sup>	2 (11,1 %)	3 (12,5 %)
Фибрилляция желудочков, стойкая желудочковая тахикардия <sup>1</sup>	1 (5,6 %)	1 (4,2 %)
Пароксизм фибрилляции предсердий <sup>1</sup>	2 (11,1 %)	2 (8,3 %)
Рецидив ИМ <sup>1</sup>	1 (5,5 %)	0
Аневризма ЛЖ <sup>2,3</sup>	7 (38,9 %)	9 (37,5 %)
I ФК по NYHA <sup>2</sup>	1 (5,5 %)	1 (4,2 %)
II ФК по NYHA <sup>2</sup>	14 (77,8 %)	20 (83,3 %)
III ФК по NYHA <sup>2</sup>	3 (16,7 %)	3 (12,5 %)
Лечение		
Тромболитическая терапия	10 (55,6 %)	14 (58,3 %)
Первичное перкутанное коронарное вмешательство	5 (27,8 %)	7 (29,2 %)
Нефракционированный или низкомолекулярный гепарин	18 (100 %)	24 (100 %)
Ацетилсалициловая кислота	18 (100 %)	24 (100 %)
Клопидогрель	18 (100 %)	24 (100 %)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	16 (88,9 %)	21 (87,5 %)
Статины	18 (100 %)	24 (100 %)
Петлевые диуретики	8 (44,4 %)	11 (45,8 %)
Нитраты	18 (100 %)	24 (100 %)

<sup>1</sup> В госпитальный период ИМ.<sup>2</sup> На момент выписки.<sup>3</sup> По данным электро- и эхокардиографин.

Различия между 1-й и 2-й группой статистически незначимы по всем показателям.

медление ЧСС до 50 в 1 мин на 20-е сутки, которые исчезли при уменьшении дозы препарата до предыдущей ступени по шкале титрования.

Во 2-й группе у 1 больного отмечено бессимптомное замедление ЧСС при синусовом ритме до 50 в 1 мин на 18-е сутки при дозе ивабрадина 7,5 мг 2 раза в сутки, вследствие чего дозу ивабрадина уменьшили до 5 мг 2 раза в сутки. Кроме этого, у 1 больного этой группы возникла фотопсия, которая была зарегистрирована при приеме ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в сутки и прошла самостоятельно через 1 сут без коррекции дозы. Ни в одном из случаев указанные побочные действия не привели к отмене метопролола и ивабрадина.

К 5–7-м суткам по сравнению с 1-ми в обеих группах наблюдали увеличение КДИ на 7,1 и 5,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). На 25-е сутки КДИ во 2-й группе стал достоверно меньше, чем в 1-й, на 5,9 % ( $p < 0,05$ ; см. табл. 2). При отсутствии существенной динамики КСИ на 5–7-е сутки на 25-е в 1-й

группе он увеличился на 9,0 % по сравнению с исходной величиной ( $p < 0,05$ ), тогда как во 2-й группе уменьшился и стал на 15,7 % меньше, чем в 1-й ( $p < 0,01$ ). В 1-й группе ФВ существенно не изменилась на протяжении 25 сут наблюдения (все  $p > 0,05$ ; см. табл. 2). В отличие от этого, во 2-й группе к 25-м суткам ФВ достоверно увеличилась (на 20,8 % по сравнению с исходной;  $p < 0,01$ ) и стала на 15,7 % превышать ее уровень в 1-й группе ( $p < 0,01$ ).

Динамика ИРС в двух группах была аналогична таковой ФВ ЛЖ (см. табл. 2): в 1-й группе он не изменился, тогда как во 2-й к 25-м суткам уменьшился в среднем на 12,5 % по сравнению с исходной величиной и стал на 10,6 % меньше, чем в 1-й ( $p < 0,01$ ).

Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ивабрадина в сочетании с метопрололом на систолическую функцию ЛЖ в ранний послеинфарктный период, в то время как монотерапия  $\beta$ -АБ такого эффекта не имела, несмотря на одинаковый контроль ЧСС.

Т а б л и ц я 2

## Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования ЛЖ у больных под влиянием лечения (M ± m)

Показатель	Здоровые (n = 20)	1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 24)			
		В 1-е сутки	На 5–7-е сутки	На 25-е сутки	В 1-е сутки	На 5–7-е сутки	На 25-е сутки
ЧСС, в 1 мин	64,8 ± 1,2	87,5 ± 1,6**	68,1 ± 1,4**	61,8 ± 1,6**&&	86,7 ± 1,7**	68,4 ± 1,5**	60,7 ± 1,7**&&
САД, мм рт. ст.	122,1 ± 2,5	143,2 ± 2,5**	125,3 ± 2,4**	120,6 ± 2,3**	144,5 ± 2,7**	123,6 ± 2,5**	120,3 ± 2,2**
ДАД, мм рт. ст.	78,5 ± 1,4	95,5 ± 1,9**	79,5 ± 1,5**	75,6 ± 1,6**	94,3 ± 1,8**	77,3 ± 1,6**	74,5 ± 1,5**&&
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	67,1 ± 1,7	72,6 ± 1,5*	77,8 ± 1,4**	81,2 ± 1,5**&&	72,4 ± 1,5*	76,7 ± 1,4**&&	76,4 ± 1,3**&&
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	26,2 ± 1,1	44,5 ± 1,3**	47,9 ± 1,4**	48,5 ± 1,5**	44,6 ± 1,4**	45,3 ± 1,5**	40,9 ± 1,6**&&
ФВ, %	60,8 ± 2,1	38,7 ± 1,4**	38,4 ± 1,5**	40,2 ± 1,4**	38,5 ± 1,5**	40,9 ± 1,5**	46,5 ± 1,4**&&
ТЗС, см	0,95 ± 0,08	1,12 ± 0,09	—	1,11 ± 0,09	1,12 ± 0,08	—	1,10 ± 0,08
ИРС, у.е.	1,00 ± 0,01	1,93 ± 0,07**	1,90 ± 0,08**	1,88 ± 0,06**	1,92 ± 0,06**	1,84 ± 0,06**	1,68 ± 0,06**&&
E/A	1,40 ± 0,10	0,85 ± 0,02**	0,89 ± 0,02**	1,04 ± 0,02**&&&	0,87 ± 0,02**	0,92 ± 0,02**	1,11 ± 0,02**&&&
IVRT, мс	87,00 ± 5,80	103,5 ± 2,1**	95,8 ± 2,0**	88,6 ± 1,9**&	102,2 ± 2,0**	93,7 ± 1,9**&	87,3 ± 1,9**&
DT, мс	184,1 ± 8,4	250,1 ± 4,5**	251,3 ± 4,6**	243,7 ± 4,5**	249,6 ± 4,6**	248,2 ± 4,5**	230,8 ± 4,5**&&
NT-proANP, пмоль/л	577,3 ± 61,4	3498,5 ± 275,6**	—	3519,6 ± 219,3**	3512,8 ± 285,3**	—	2315,3 ± 203,5**&&&

Различия с показателями здоровых статистически значимы: \* p < 0,05, \*\* p < 0,01. Различия с показателями в 1-е сутки статистически значимы: † p < 0,05, †† p < 0,01. Различия с показателями на 5–7-е сутки статистически значимы: ‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,01. Различия с показателями 1-й группы статистически значимы: § p < 0,05, §§ p < 0,01.

При анализе систолической функции ЛЖ с помощью ИТД на 5–7-е сутки ИМ средняя скорость движения фиброзного кольца МК ( $S_{\text{mean}}$ ) и его сегментов  $S_{\text{sept}}$ ,  $S_{\text{ant}}$ ,  $S_{\text{lat}}$  у больных обеих групп была одинаково сниженной по сравнению со здоровыми ( $p < 0,01$ ), тогда как  $S_{\text{inf}}$  не отличалась от таковой у здоровых и была одинаковой в обеих группах (табл. 3).

Эти изменения, очевидно, были обусловлены ИМ передней локализации с зубцом Q. В 1-й группе  $S_{\text{sept}}$ ,  $S_{\text{ant}}$ ,  $S_{\text{lat}}$  и  $S_{\text{mean}}$  существенно не изменились на протяжении наблюдения (все  $p > 0,05$ ; см. табл. 3), тогда как во 2-й группе они увеличились на 12,5, 17,1, 6,7 и 6,4 % соответственно ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ) и стали превышать таковые в 1-й группе ( $p < 0,01$ ). В то же время величины  $S_{\text{inf}}$  в обеих группах к 25-м суткам оказались ниже исходных и таковой у здоровых ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), однако во 2-й группе  $S_{\text{inf}}$  стала достоверно превышать и величину в 1-й группе ( $p < 0,01$ ; табл. 3). Такой характер изменений  $S_{\text{inf}}$  у больных с ИМ передней локализации, очевидно, обусловлен компенсаторной гиперфункцией интактного миокарда в ранние сроки после резкого уменьшения массы жизнеспособных кардиомиоцитов с последующим снижением инотропизма. Этому мог способствовать также негативный дозозависимый инотропный эффект терапии  $\beta$ -АБ.

Использование ИТД позволяет лучше, чем при визуальном анализе двухмерных эхокардиографических изображений, оценить региональную функцию миокарда, выявить нарушения региональной сократимости ЛЖ, которые остаются незамеченными при традиционном ультразвуковом исследовании [7, 32]. Полученные нами с помощью ИТД результаты свидетельствуют о преимуществах комбинированной терапии ивабрадином и  $\beta$ -АБ по сравнению с монотерапией  $\beta$ -АБ в отношении остаточной сегментарной систолической функции миокарда ЛЖ как в перинфарктной, так и в интактной зонах.

При индивидуальном анализе показателей трансмитрального кровотока в 1-е сутки выявлено, что у большинства пациентов (13, или 72,2 % в 1-й группе и 18, или 75 % во 2-й) отмечался релаксационный тип диастолической дисфункции ЛЖ по R.A. Nishimura, A.J. Tajik (1997) [23], а у остальных пациентов был псевдонормальный тип (все  $p > 0,05$ ).

При анализе средних величин в обеих группах по сравнению со здоровыми определялись одинаково выраженные увеличение IVRT, DT и уменьшение E/A ( $p < 0,01$ , см. табл. 2).

На 5–7-е сутки по сравнению с 1-ми показатель IVRT достоверно уменьшился в обеих группах ( $p < 0,05$ ), оставаясь значительно выше нормального уровня ( $p < 0,01$ ). Такая динамика могла быть, по крайней мере, отчасти обусловлена значительным уменьшением ЧСС.

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей миокардиальной функции ЛЖ по данным импульсной тканевой доплерографии

Показатель	Здоровые (n = 20)	1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 24)	
		На 5–7-е сутки	На 25-е сутки	На 5–7-е сутки	На 25-е сутки
S <sub>sept</sub> , см/с	8,48 ± 0,21	6,08 ± 0,15**	6,45 ± 0,13**	6,18 ± 0,13**	6,95 ± 0,14***&&@
S <sub>lat</sub> , см/с	9,78 ± 0,32	7,28 ± 0,17**	7,45 ± 0,15**	7,43 ± 0,15**	7,93 ± 0,16***&&@
S <sub>inf</sub> , см/с	9,15 ± 0,28	9,24 ± 0,13	8,41 ± 0,11***&&	9,31 ± 0,12	8,86 ± 0,14***&&@
S <sub>ant</sub> , см/с	9,18 ± 0,26	5,99 ± 0,16**	6,41 ± 0,14**	5,95 ± 0,15**	6,97 ± 0,15***&&@
S <sub>mean</sub> , см/с	9,17 ± 0,27	7,15 ± 0,15**	7,18 ± 0,13**	7,22 ± 0,14**	7,68 ± 0,13***&&@
E'/A' <sub>sept</sub>	1,16 ± 0,02	0,69 ± 0,01**	0,74 ± 0,01***&	0,71 ± 0,01**	0,79 ± 0,02***&&@
E'/A' <sub>lat</sub>	1,32 ± 0,03	0,79 ± 0,02**	0,85 ± 0,02***&	0,82 ± 0,02**	0,91 ± 0,02***&&@
E'/A' <sub>inf</sub>	1,41 ± 0,03	0,76 ± 0,02**	0,81 ± 0,02***&	0,74 ± 0,01**	0,86 ± 0,02***&&@
E'/A' <sub>ant</sub>	1,21 ± 0,02	0,77 ± 0,02**	0,84 ± 0,02***&	0,81 ± 0,02**	0,90 ± 0,02***&&@
E'/A' <sub>mean</sub>	1,28 ± 0,03	0,75 ± 0,02**	0,81 ± 0,02***&	0,77 ± 0,02**	0,87 ± 0,02***&&@
E/E'	7,85 ± 1,50	8,96 ± 0,18*	8,71 ± 0,17	8,63 ± 0,17*	8,12 ± 0,16&@

Различия с показателями здоровых статистически значимы: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

Различия с показателями на 5–7-е сутки статистически значимы: & p < 0,05; && p < 0,01.

Различия с показателями 1-й группы статистически значимы: @ p < 0,05; @& p < 0,01.

На 25-е сутки IVRT в обеих группах претерпел дальнейшее уменьшение (p < 0,01 по сравнению с 5–7-ми) и нормализовался. Это сопровождалось положительной динамикой показателя E/A. При этом у больных 2-й группы E/A оказалось на 6,7 % больше, чем у больных 1-й (p < 0,05), хотя и не нормализовалось. При анализе динамики DT обнаружено, что в 1-й группе этот показатель существенно не изменился на протяжении 1 мес наблюдения (все p > 0,05; см. табл. 2), тогда как во 2-й к 25-м суткам достоверно (p < 0,01) уменьшился и стал существенно ниже, чем в 1-й (p < 0,05). Показатель DT является важным параметром для оценки жесткости ЛЖ, особенно у пациентов с неизменённым IVRT [27].

Положительная динамика к 25-м суткам отмечена у больных обеих групп и при анализе показателей ИТД E'/A'<sub>sept</sub>, E'/A'<sub>lat</sub>, E'/A'<sub>ant</sub>, E'/A'<sub>inf</sub> и E'/A'<sub>mean</sub> (p < 0,01; см. табл. 3), которые, однако, оставались достоверно (p < 0,01) меньшими таковых у здоровых. При этом у больных 2-й группы динамика была более выраженной, в результате чего средние величины всех анализируемых показателей ИТД во 2-й группе стали выше, чем в 1-й (p < 0,01).

Соотношение E/E' в 5–7-е сутки было выше, чем у здоровых (p < 0,05), в обеих группах, что свидетельствует о повышении давления наполнения ЛЖ [7, 27]. E/E' у больных 1-й и 2-й групп были практически одинаковы (p > 0,05). К 25-м суткам E/E' в 1-й группе не изменился, тогда как во 2-й он уменьшился по сравнению с исходной величиной (p < 0,05) и стал существенно ниже, чем в 1-й (p < 0,05). Полученные результаты свидетель-

ствуют об улучшении диастолического расслабления миокарда ЛЖ в ходе лечения ИМ, возможно, вследствие уменьшения ишемии миокарда. Этому могло способствовать снижение ЧСС. Однако, несмотря на одинаковый контроль ЧСС, на фоне терапии ивабрадином и метопрололом улучшение расслабления достигло большей выраженности, чем при приеме более высоких доз метопролола, что могло быть связано с дозозависимостью отрицательного лузитропного эффекта блокады β-адренорецепторов.

В 1-е сутки средние величины плазменных уровней NT-proANP у больных обеих групп были значительно выше, чем у здоровых (p < 0,01; рисунок). Однако к 25-м суткам уровень NT-proANP у больных 2-й группы снизился и стал на 34,2 % ниже, чем в 1-й (p < 0,01), тогда как в 1-й группе он сущес-

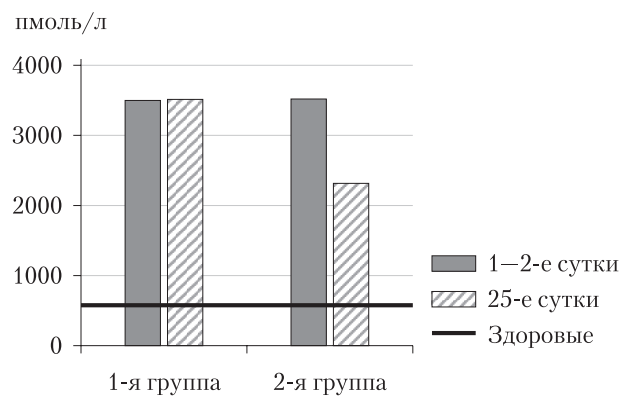


Рисунок. Сравнение плазменного уровня NT-proANP у больных обеих групп в динамике лечения

твенно не изменился. Такая динамика плазменных уровней NT-проANP, отражающая напряжение стенок миокарда желудочков, у больных обеих групп соответствует характеру динамики ФВ и E/E'.

Таким образом, терапия ивабрадином в сочетании с  $\beta$ -АБ по сравнению с монотерапией более высокими дозами  $\beta$ -АБ при одинаковом контроле ЧСС имела существенные преимущества в отношении раннего, к 1-му месяцу, улучшения регионарной систолической функции и диастолического расслабления ЛЖ, что можно объяснить несколькими причинами. К ним относятся: дозозависимость раннего отрицательного инотропного и лузитропного эффектов  $\beta$ -АБ и возможный неблагоприятный эффект блокады  $\beta$ -адренорецепторов на коронарный кровоток и перфузию миокарда.

Так, непосредственное измерение изменений напряжения стенок ЛЖ показало, что при одинаковой ЧСС у животных, которым вводили ивабрадин, длительность диастолы была больше, чем после введения атенолола [13]. Такой эффект объясняется большей скоростью изоволюмического расслабления миокарда в первом случае и удлинением периода изгнания во втором из-за отрицательного инотропного эффекта блокады  $\beta$ -адренорецепторов миокарда. Уменьшение коронарного кровотока при физической нагрузке после введения  $\beta$ -АБ и его увеличение, сходное с таковым при введении изотонического раствора натрия хлорида, после введения ивабрадина, отмечено в экспериментальном исследовании L. Simon [28]. Коронароконстрикторный эффект  $\beta$ -АБ может быть обусловлен блокадой  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов в стенке мелких коронарных артерий [20] и активацией  $\alpha$ -адренорецепторов циркулирующим норадреналином [17]. Результаты этих эксперименталь-

ных исследований соответствуют полученным нами ранее клиническим данным [10], показавшим увеличение толерантности к физической нагрузке по данным тредмилл-теста у больных хронической ишемической болезнью сердца с систолической дисфункцией ЛЖ, которым к половинной от целевой дозы  $\beta$ -АБ был добавлен ивабрадин, несмотря на значительный (на 17,9 %) прирост ЧСС на высоте физической нагрузки, тогда как увеличение дозы  $\beta$ -АБ до целевой в группе сравнения не приводило к существенному изменению пороговой мощности нагрузки и ЧСС на ее последнем этапе. В обеих группах больных ЧСС в состоянии покоя была одинаковой.

## Выводы

У больных с инфарктом миокарда передней локализации с зубцом Q с фракцией выброса левого желудочка  $< 45$  %, умеренной острой левожелудочковой недостаточностью и синусовым ритмом комбинация ивабрадина с метопрололом к 25-м суткам лечения способствует улучшению глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции левого желудочка, по данным импульсной тканевой доплерографии, чего не отмечается при монотерапии более высокими дозами метопролола, обеспечивающей сходный контроль частоты сердечных сокращений.

Раннее достижение целевой частоты сердечных сокращений у этих больных с помощью комбинированной терапии ивабрадином и метопрололом сопровождается снижением плазменного уровня NT-проANP к 25-м суткам на 34,1 % при отсутствии динамики этого показателя в ходе монотерапии более высокими дозами  $\beta$ -адреноблокаторов.

## Литература

1. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 2. Тканевой доплер фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 4. — С. 112—118.
2. Алехин М.Н., Ахунова С.Ю., Рафиков А.Ю. Воспроизводимость измерений скоростей фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевого доплера // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 1. — С. 105—112.
3. Амосова К.М., Руденко Ю.В., Ткачук Л.С. та ін. Поздовжня кінетика міокарда лівого шлуночка за даними імпульсної тканинної доплерокардіографії після первинних коронарних втручань у хворих на гострий інфаркт міокарда // Серце і судини. — 2008. — № 4. — С. 11—14.
4. Беленков Ю.Н., Агманова Э.Т. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплерокардиографии // Кардиол. — 2003. — № 11. — С. 58—65.
5. Бобров В.О., Антоненко Л.М., Стадник Л.А. та ін. Сучасна діагностика порушень діастолічної функції міокарда: Метод. рек. — К., 1995. — 14 с.
6. Долженко М.Н., Руденко А.В., Поташев С.В. и др. Изменение миокардиальной функции левого желудочка у больных с постинфарктным кардиосклерозом, по данным тканевой доплеровской визуализации после аортокоронарного шунтирования, комбинированного с аневризмэктомией левого желудочка // Серце і судини. — 2008. — № 2. — С. 34—41.
7. Поташев С.В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения // Серцева недостатність. — 2011. — № 2. — С. 20—31.
8. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. — М.: Видар, 2008. — 512 с.
9. Alam M., Wardell J. et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects // Heart Vessels. — 2007. — Vol. 22. — P. 67—72.
10. Amosova E., Andrejev E., Zaderay I. et al. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Uptitration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina // Cardiovasc. Drugs Ther. — 2011. — Vol. 25. — P. 531—537.
11. Braunwald E., Murphy A., James A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for



- Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 2031–2037.
12. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1622–1632.
  13. Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise // Am. J. Physiol.— Heart Circ. Physiol.— 2003.— Vol. 284.— P. 676–682.
  14. Elnoamany M.F., Abdelhameed A.K. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels // Eur. J. Echocardiography.— 2006.— Vol. 7, N 3.— P. 187–198.
  15. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet.— 2008.— Vol. 372.— P. 807–816.
  16. Gulati V.K., Katz W.E., Follansbee W.P. et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function // Am. J. Cardiol.— 1996.— Vol. 77.— P. 979–984.
  17. Heusch G., Baumgart D., Camici P. et al.  $\alpha$ -adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans // Circulation.— 2000.— Vol. 101.— P. 689–694.
  18. Lopez-Sendon J. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1341–1362.
  19. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2012.— Vol. 33.— P. 1787–1847.
  20. Miyashiro J.K., Feigl E.O. Feedforward control of coronary blood flow via coronary  $\beta$ -receptor stimulation // Circ. Res.— 1993.— Vol. 73.— P. 252–263.
  21. Nagueh S.F. et al. EAE/ASE Recommendations Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // Eur. J. Echocardiography.— 2009.— Vol. 10.— P. 165–193.
  22. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A. et al. Doppler tissue imaging: an noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // JACC.— 1997.— Vol. 30.— P. 1527–1533.
  23. Nishimura Rick A., Tajik A. Jamil. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone // J. Am. Coll. Cardiol.— 1997.— Vol. 30.— P. 8–18.
  24. Pai R.G., Bodenheimer M.M., Pai S.M. et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function // Am. J. Cardiol.— 1991.— Vol. 67.— P. 222–224.
  25. Pan C., Hoffman R., Kuhl H. et al. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function // Eur. J. Echocardiogr.— 2001.— Vol. 2.— P. 197–202.
  26. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // JASE.— 2005.— Vol. 18.— P. 1440–1459.
  27. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // J. Am. S. Echocardiography.— 2009.— Vol. 22.— P. 107–133.
  28. Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1995.— Vol. 275.— P. 659–666.
  29. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // J. Am. Coll. Cardiol.— 1997.— Vol. 30.— P. 474–480.
  30. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // Lancet.— 2010.— Vol. 376.— P. 875–885.
  31. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2008.— Vol. 29.— P. 2909–2945.
  32. Vinereanu D., Florescu N., Scuitthorpe N. et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of longaxis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes // Am. J. Cardiol.— 2001.— Vol. 88.— P. 53–58.
  33. Vinereanu D., Khokhar A., Tweddel A.C. et al. Estimation of global left ventricular function from the velocity of longitudinal shortening // Echocardiography.— 2002.— Vol. 19.— P. 177–185.

## Порівняльна оцінка впливу комбінації івабрадину з метопрололом та монотерапії метопрололом на поздовжню систолічну і діастолічну функцію лівого шлуночка й рівень NT-proANP в плазмі крові у хворих з гострим інфарктом міокарда передньої локалізації та ранньою систолічною дисфункцією

**К.М. Амосова, Ю.В. Руденко, Яо Сюй, А.Б. Безродний, І.В. Прудкий, О.М. Герула**

**Мета роботи** — оцінити динаміку поздовжньої систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) за даними імпульсної тканинної доплерографії і рівнем NT-proANP у хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ) передньої локалізації та ранньою систолічною дисфункцією ЛШ при досягненні цільової частоти серцевих скорочень (ЧСС) за допомогою комбінації івабрадину з метопрололом порівняно з монотерапією метопрололом.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 42 хворих з ІМ з фракцією викиду (ФВ) ЛШ < 45 %, синусовим ритмом і ЧСС > 80 за 1 хв на момент госпіталізації. Пацієнти 1-ї групи (n = 18) отримували метопрололу тартрат у кінцевій дозі в середньому (115,4 ± 5,6) мг/добу. Хворі 2-ї групи (n = 24) отримували метопрололу тартрат у кінцевій дозі в середньому (64,3 ± 1,5) мг/добу, з 5-ї доби — додатково івабрадин у кінцевій дозі в середньому (11,7 ± 0,7) мг/добу. Пацієнти обох груп були порівнювані за клініко-демографічними характеристиками, терапією в стаціонарі протягом 25 днів спостереження, яка була загальноприйнятною. Всім хворим проводили доплерокардіографію з оцінкою кінцеводіастолічного індексу (КДІ) та ФВ ЛШ на 2-гу, 5-ту—7-му і 25-ту добу, визначали швидкості раннього діастолічного наповнення (Е), раннього (Е') і пізнього (А') діастолічного руху мітрального кільця, час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) ЛШ, час ізвольомічного розслаблення (IVRT) ЛШ, пікову систолічну швидкість міжшлуночкової перегородки (S<sub>sept</sub>), бічного (S<sub>lat</sub>), переднього (S<sub>ant</sub>) і нижнього (S<sub>inf</sub>) відділів фіброзного кільця мітрального клапана на 5-ту і 25-ту добу, рівні NT-proANP у плазмі крові на 2-гу і 25-ту добу. Також розраховували показники E/A, E'/A'<sub>sept</sub>, E'/A'<sub>lat</sub>, E'/A'<sub>ant</sub>, E'/A'<sub>inf</sub>, E/E'.

**Результати та обговорення.** ЧСС була однаковою в обох групах: на 5-ту добу –  $(68,4 \pm 1,5)$  і  $(68,1 \pm 1,4)$  за 1 хв, на 25-ту –  $(60,7 \pm 1,7)$  і  $(61,8 \pm 1,6)$  за 1 хв відповідно (усі  $p > 0,05$ ). Групи не відрізнялися за початковими показниками КДІ, ФВ,  $S_{\text{sept}}$ ,  $S_{\text{lat}}$ ,  $S_{\text{ant}}$ ,  $S_{\text{inf}}$ ,  $E/E'$  і NT-proANP:  $(72,4 \pm 1,5)$  і  $(72,6 \pm 1,5)$  мл/м<sup>2</sup>,  $(38,5 \pm 1,5)$  і  $(38,7 \pm 1,4)$  %,  $(6,08 \pm 0,15)$  і  $(6,18 \pm 0,13)$  см/с,  $(7,28 \pm 0,17)$  і  $(7,43 \pm 0,15)$  см/с,  $(5,99 \pm 0,16)$  і  $(5,95 \pm 0,15)$  см/с,  $(9,24 \pm 0,13)$  і  $(9,31 \pm 0,12)$  см/с,  $(8,96 \pm 0,18)$  і  $(8,63 \pm 0,17)$ ,  $(3498,5 \pm 275,6)$  і  $(3512,8 \pm 285,3)$  пмоль/л відповідно (усі  $p > 0,05$ ). На 25-ту добу порівняно з початковим рівнем у 2-й групі КДІ збільшився до  $(76,4 \pm 1,3)$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), ФВ – до  $(46,5 \pm 1,4)$  % ( $p < 0,05$ ),  $S_{\text{sept}}$  – до  $(6,95 \pm 0,14)$  см/с ( $p < 0,05$ ),  $S_{\text{lat}}$  – до  $(7,93 \pm 0,16)$  см/с ( $p < 0,01$ ),  $S_{\text{ant}}$  – до  $(6,97 \pm 0,15)$  см/с ( $p < 0,01$ ), а  $E/E'$ , NT-proANP та  $S_{\text{inf}}$  знизилися до  $(8,12 \pm 0,16)$ ,  $(2315,3 \pm 203,5)$  пмоль/л та  $(7,93 \pm 0,16)$  см/с ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ ). Водночас, як у 1-й групі, всі ці показники, за винятком КДІ (збільшився до  $(81,2 \pm 1,5)$  мл/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) і  $S_{\text{inf}}$  (знизився до  $(8,41 \pm 0,11)$  см/с;  $p < 0,01$ ), порівняно з початковими значеннями не змінилися (ФВ –  $(40,2 \pm 1,4)$  %,  $S_{\text{sept}}$  –  $(6,45 \pm 0,13)$  см/с,  $S_{\text{lat}}$  –  $(7,45 \pm 0,15)$  см/с,  $S_{\text{ant}}$  –  $(6,41 \pm 0,14)$  см/с,  $E/E'$  –  $8,71 \pm 0,17$  та NT-proANP –  $(3519,6 \pm 2197,3)$  пмоль/л (усі  $p > 0,05$ ). На 25-ту добу в 2-й групі показники ФВ,  $S_{\text{sept}}$ ,  $S_{\text{lat}}$ ,  $S_{\text{ant}}$  та  $S_{\text{inf}}$  стали вищими (відповідно  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  і  $p < 0,05$ ), водночас як  $E/E'$  та NT-proANP знизилися (відповідно  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ ) порівняно з 1-ю групою. У процесі аналізу діастолічної функції в обох групах порівняно зі здоровими визначалося однаково виразне збільшення IVRT, DT і зменшення  $E/A$ ,  $E'/A'_{\text{sept}}$ ,  $E'/A'_{\text{lat}}$ ,  $E'/A'_{\text{ant}}$  та  $E'/A'_{\text{inf}}$  (усі  $p < 0,01$ ). До 25-ї доби показник IVRT порівняно з початковим достовірно зменшився і нормалізувався в обох групах ( $p < 0,01$ ). Це супроводжувалося позитивною динамікою  $E/A$  ( $p < 0,01$ ). При цьому у хворих 2-ї групи відношення  $E/A$  виявилось на 6,7 % вищим, ніж у хворих 1-ї ( $p < 0,05$ ). Показник DT в 1-й групі істотно не змінився протягом 1 міс спостереження (усі  $p > 0,05$ ), тоді як у 2-й групі до 25-ї доби достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшився і став істотно меншим, ніж у 1-й групі ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів обох груп на 25-ту добу спостерігали позитивну динаміку показників  $E'/A'_{\text{sept}}$ ,  $E'/A'_{\text{lat}}$ ,  $E'/A'_{\text{ant}}$  та  $E'/A'_{\text{inf}}$  (усі  $p < 0,01$ ), які у 2-й групі стали вищими, ніж у 1-й ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** У хворих з ІМ передньої локалізації із зубцем Q з ФВ ЛШ  $< 45$  %, помірною гострою лівошлуночковою недостатністю і синусовим ритмом комбінація івабрадину з метопрололом на 25-ту добу лікування сприяє поліпшенню глобальної та сегментарної систолічної і діастолічної функції ЛШ, за даними імпульсної тканинної доплерографії. У разі монотерапії вищими дозами метопрололу, що забезпечує подібний контроль ЧСС, такого впливу не відзначено. Раннє досягнення цільової ЧСС у цих хворих за допомогою комбінованої терапії івабрадином і метопрололом супроводжується зниженням рівня NT-proANP у плазмі крові на 25-ту добу на 34,1 % без динаміки цього показника під час монотерапії високими дозами  $\beta$ -адреноблокаторів.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка, частота серцевих скорочень, метопролол, івабрадин.

## Comparative impact assessment of ivabradine combination with metoprolol and metoprolol monotherapy on longitudinal systolic and diastolic function of the left ventricle and level of NT-proANP in plasma of patients with acute myocardial infarction of anterior localization and early systolic dysfunction

Ye.N. Amosova, Yu.V. Rudenko, Yao Suy, A.B. Bezrodnyi, I.V. Prudkii, O.M. Gerula

**The purpose** – to assess the dynamics of longitudinal systolic and diastolic function of the left ventricle (LV) according to pulsed tissue Doppler sonography and the level of NT-proANP in patients with acute myocardial infarction (MI) of anterior localization and early systolic dysfunction of LV in achieving the target heart rate (HR) using a combination of ivabradine with metoprolol compared with metoprolol monotherapy.

**Materials and methods.** The study involved 42 MI patients with ejection fraction (EF) of LV  $< 45$  %, sinus rhythm and heart rate  $> 80$  per 1 min at the time of hospitalization. Patients of group 1 ( $n = 18$ ) were treated with metoprolol tartrate in the average final dose of  $(115,4 \pm 5,6)$  mg/day. Patients of group 2 ( $n = 24$ ) were treated with metoprolol tartrate in the average final dose of  $(64,3 \pm 1,5)$  mg/day, from day 5 – with additional ivabradine in the average final dose of  $(11,7 \pm 0,7)$  mg/day. Patients of both groups were comparable for clinical and demographic characteristics, therapy in the hospital for 25 days of observation which was generally accepted. All patients underwent Doppler sonography with assessment of end-diastolic index (EDI) and LV EF on the 2nd, 5th, 7th and 25th days and had the following parameters measured: velocity of early diastolic filling (E), early (E') and late (A') diastolic mitral ring movement, deceleration time of early diastolic filling (DT) of LV, isovolumic relaxation time (IVRT) of LV, peak systolic velocity of interventricular septum ( $S_{\text{sept}}$ ), lateral ( $S_{\text{lat}}$ ), anterior ( $S_{\text{ant}}$ ) and inferior ( $S_{\text{inf}}$ ) departments of fibrous mitral valve ring on the 5th and 25th days, NT-proANP levels in plasma on the 2nd and 25th days. The following indexes were also calculated:  $E/A$ ,  $E'/A'_{\text{sept}}$ ,  $E'/A'_{\text{lat}}$ ,  $E'/A'_{\text{ant}}$ ,  $E'/A'_{\text{inf}}$ ,  $E/E'$ .

**Results and discussion.** Heart rate was similar in both groups: 5th day –  $(68,4 \pm 1,5)$  and  $(68,1 \pm 1,4)$  per 1 min, 25th day –  $(60,7 \pm 1,7)$  and  $(61,8 \pm 1,6)$  per 1 min, respectively, (all  $p > 0,05$ ). Groups did not differ in initial indicators of EDI, EF,  $S_{\text{sept}}$ ,  $S_{\text{lat}}$ ,  $S_{\text{ant}}$ ,  $S_{\text{inf}}$ ,  $E/E'$  and NT-proANP:  $(72,4 \pm 1,5)$  and  $(72,6 \pm 1,5)$  ml/m<sup>2</sup>,  $(38,5 \pm 1,5)$  and  $(38,7 \pm 1,4)$  %,  $(6,08 \pm 0,15)$  and  $(6,18 \pm 0,13)$  cm/s,  $(7,28 \pm 0,17)$  and  $(7,43 \pm 0,15)$  cm/s,  $(5,99 \pm 0,16)$  and  $(5,95 \pm 0,15)$  cm/s,  $(9,24 \pm 0,13)$  and  $(9,31 \pm 0,12)$  cm/s,  $(8,96 \pm 0,18)$  and  $(8,63 \pm 0,17)$ ,  $(3498,5 \pm 275,6)$  and  $(3512,8 \pm 285,3)$  pmol/l, respectively, (all  $p > 0,05$ ). On the 25th day in group 2, EDI increased to  $(76,4 \pm 1,3)$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), EF – to  $(46,5 \pm 1,4)$  % ( $p < 0,05$ ),  $S_{\text{sept}}$  – to  $(6,95 \pm 0,14)$  cm/s ( $p < 0,05$ ),  $S_{\text{lat}}$  – to  $(7,93 \pm 0,16)$  cm/s ( $p < 0,01$ ),  $S_{\text{ant}}$  – to  $(6,97 \pm 0,15)$  cm/s ( $p < 0,01$ ), while  $E/E'$ , NT-proANP and  $S_{\text{inf}}$  decreased to  $(8,12 \pm 0,16)$ ,  $(2315,3 \pm 203,5)$  pmol/l and  $(7,93 \pm 0,16)$  cm/s ( $p < 0,05$  and  $p < 0,01$ ) compared to baseline. At the same time in the 1st group, all these parameters, except for the EDI (increased to  $(81,2 \pm 1,5)$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) and  $S_{\text{inf}}$  (decreased to  $(8,41 \pm 0,11)$  cm/s,  $p < 0,01$ ), did not change compared with the initial values (EF –  $(40,2 \pm 1,4)$  %,  $S_{\text{sept}}$  –  $(6,45 \pm 0,13)$  cm/s,  $S_{\text{lat}}$  –  $(7,45 \pm 0,15)$  cm/s,  $S_{\text{ant}}$  –  $(6,41 \pm 0,14)$  cm/s,  $E/E'$  –  $8,71 \pm 0,17$  and NT-proANP –  $(3519,6 \pm 2197,3)$  pmol/l (all  $p > 0,05$ ). On the 25th day in group 2, the values of EF,  $S_{\text{sept}}$ ,  $S_{\text{lat}}$ ,  $S_{\text{ant}}$  and  $S_{\text{inf}}$  were higher ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  and  $p < 0,05$ , respectively), while both  $E/E'$  and

NT-proANP decreased ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ , respectively,) compared with the 1st group. In an analysis of diastolic function in both groups, we determined equally marked increase in IVRT, DT and decrease in E/A, E'/A'<sub>sept</sub>, E'/A'<sub>lat</sub>, E'/A'<sub>ant</sub> and E'/A'<sub>inf</sub> (all  $p < 0.01$ ) compared with the healthy persons. By the 25th day, IVRT significantly decreased and returned to normal in both groups ( $p < 0.01$ ) compared to the initial value. This was accompanied by positive dynamics of E/A ( $p < 0.01$ ). In this case, the E/A ratio of patients in group 2 was 6.7 % higher than that of patients in group 1 ( $p < 0.05$ ). Indicator DT did not change significantly during 1 month follow-up in the 1st group (all  $p > 0.05$ ), while in the 2nd group it significantly ( $p < 0.01$ ) decreased to the 25th day and was significantly lower than in the 1st group ( $p < 0.05$ ). On the 25-th day, patients in both groups manifested positive dynamics of E'/A'<sub>sept</sub>, E'/A'<sub>lat</sub>, E'/A'<sub>ant</sub> and E'/A'<sub>inf</sub> indicators (all  $p < 0.01$ ) which in the 2nd group were higher than in the 1st one ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** According to the pulsed tissue Doppler sonography, ivabradine combination with metoprolol improves global and segmental systolic and diastolic left ventricular function on the 25th day of treatment of patients with anterior MI localization with the Q wave and LV EF < 45 %, moderate acute left ventricular failure and sinus rhythm. In case of monotherapy with higher doses of metoprolol providing similar control of heart rate such effects were not observed. Early achievement of the target heart rate in these patients by using combination therapy with ivabradine and metoprolol is accompanied by 34.1 % decrease of NT-proANP levels in plasma on 25th day. Such dynamics of this indicator during monotherapy with high doses of  $\beta$ -blockers is absent.

**Key words:** myocardial infarction, systolic and diastolic function of the left ventricle, heart rate, metoprolol, ivabradine.