

ПУЛЬСУРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ)

Крылова Н. С.^{1,2}, Ковалевская Е. А.^{1,2}, Потешкина Н. Г.^{1,2}, Мершина Е. А.³, Синицын В. Е.³, Соничева Н. А.⁴, Monserrat L.⁴

Представлены 2 клинических наблюдения больных с гипертрофической кардиомиопатией с индивидуальным подбором пульсурежающей терапии. Пациентам последовательно назначались бисопролол и ивабрадин (Кораксан®; “Лаборатории Сервье”, Франция) с проведением сравнительной оценки эффективности препаратов с помощью комплексного обследования, включающего ЭхоКГ, тесты с физической нагрузкой, суточное мониторирование ЭКГ и АД.

лог, заведующая 2-м кардиологическим отделением, Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, Мершина Е. А. — к.м.н., доцент, зав. отделением томографии, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Соничева Н. А. — врач-кардиолог, сотрудник научного комитета, Monserrat L. — директор.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 104–112
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-104-112>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
krylova_n@list.ru

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, бисопролол, ивабрадин, стрессэхокардиография.

БАБ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВЭМ — велоэргометрия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ESC — Европейское общество кардиологов.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, Москва, Россия; ³ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Генетическая лаборатория HealthInCode, Ля Корунья, Испания.

Рукопись получена 21.09.2017
 Рецензия получена 22.09.2017
 Принята к публикации 25.09.2017

Крылова Н. С.* — к.м.н., доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, Ковалевская Е. А. — врач-кардио-

PULSE REDUCTION IN MANAGEMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (TWO CLINICAL CASES)

Krylova N. S.^{1,2}, Kovalevskaya E. A.^{1,2}, Poteshkina N. G.^{1,2}, Mershina E. A.³, Sinitsyn V. E.³, Sonicheva N. A.⁴, Monserrat L.⁴

Two clinical cases presented, of the patients with hypertrophic cardiomyopathy and individualized pulse reduction therapy approach. Patients were prescribed consequently bisoprolol and ivabradine (Coraxan®, “Les Laboratoires Servier”, France) with comparative efficacy assessment by a complex investigation that included EchoCG, exercise tests, 24-hour monitoring of ECG and BP.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, bisoprolol, ivabradine, stress echocardiography.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia; ³Center of Treatment and Rehabilitation of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ⁴Genetics Laboratory HealthInCode, La Corugna, Spain.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 104–112
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-104-112>

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически детерминированным заболеванием, обусловленным наличием мутаций в генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда. Фенотипическое проявление данных мутаций — асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с почти обязательным вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки (МЖП) и гистологическим феноменом “disarray” — хаотическое, неправильное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) от 2014г и рекомендациям Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2011г, основу медикаментозной терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным хронотропным эффектом — бета-адреноблокаторы (БАБ) и недигидропиридиновые антагонисты каль-

ция (верапамил) (IB) [1-3]. В начале 2000-х годов в клинической практике появился препарат ивабрадин, который благодаря блокаде I_f-каналов синусового узла также уменьшает ЧСС. В 2008г по результатам исследования BEAUTIFUL ивабрадин был включен в российский перечень лекарственных средств, рекомендуемых при хронической ИБС, а после публикации результатов исследования SHIFT появился в рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) с доказательной базой ПаВ [4-9]. Ввиду отсутствия видимых противопоказаний к назначению ивабрадина при ГКМП, исследование его влияния на кардиогемодинамику у больных ГКМП представляет несомненный интерес, что особенно актуально в связи с ограниченным списком лекарственных препаратов, разрешенных к применению при данной патологии.

Представляем два клинических случая с назначением ивабрадина (Кораксан[®], “Лаборатории Сервье”, Франция) больным ГКМП.

Больной Б., 40 лет, предъявлял жалобы на одышку при значительной физической нагрузке (ФН), ноющие боли в левой половине грудной клетки. В анамнезе синкопальное состояние на фоне занятий в тренажерном зале. Эпизодов повышения АД не отмечал. Семейный анамнез не отягощен, случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) среди родственников не зафиксировано. При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 185 см, вес 81 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Ритм правильный с ЧСС 87 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Отеков нет. На ЭКГ синусовый ритм. Признаки гипертрофии ЛЖ с нарушением фазы реполяризации — наличием отрицательных Т в I, aVL, V4-V6, двухфазный Т в V2-V3 (рис. 1).

При эхокардиографии (ЭхоКГ) — асимметричная гипертрофия ЛЖ с утолщением МЖП до 19 мм. Толщина задней стенки ЛЖ 10 мм (рис. 2). Полость ЛЖ нормальных размеров с конечно-диастолическим объемом 112 мл. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 60%. Нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Переднезадний размер левого предсердия (ЛП) 35 мм. Признаков внутрижелудочковой обструкции не выявлено. Начальные признаки диастолической дисфункции: E/A 1,1; DT 139 мсек; IVRT 78 мсек.

Генетический тест с исследованием слюны пациента выявил наличие двух мутаций в генах саркомерных белков миокарда. Мутация Arg1712Gln в гене тяжелых цепей бета-миозина (*MYH7*) является патогенной и, по данным литературы, ассоциирована с развитием ГКМП. Мутация Gly490Arg в гене миозинсвязывающего протеина С встречается у <1% контрольной группы и считается недостаточной для того, чтобы самостоятельно вызвать болезнь, но рассценивается как генетический модифицирующий фактор. Таким образом, на основании клинико-инструментального и генетического обследования диагностирована необструктивная ГКМП с признаками ХСН I ст., I-II ФК по NYHA. Пациенту был назначен бисопролол 2,5 мг утром, который в данном случае рассматривается как препарат выбора для уменьшения клинических симптомов заболевания. Через 4 недели проведена оценка эффективности терапии по данным комплексного обследования, включающего ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД), стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на велоэргометре. В связи с наличием жалоб на снижение эмоциональной активности, некоторое снижение либидо, мышечную слабость при приеме бисо-

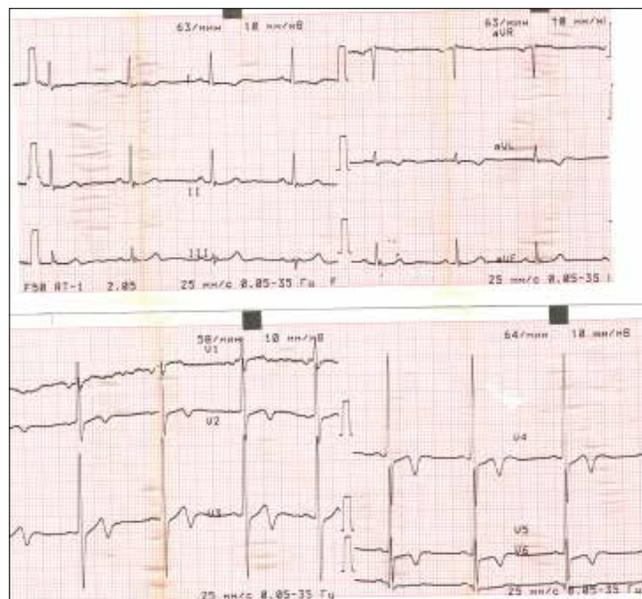


Рис. 1. ЭКГ больного Б., 40 лет.

Примечание: E/e' 3,2. Систолическое давление ПЖ 30 мм рт.ст.

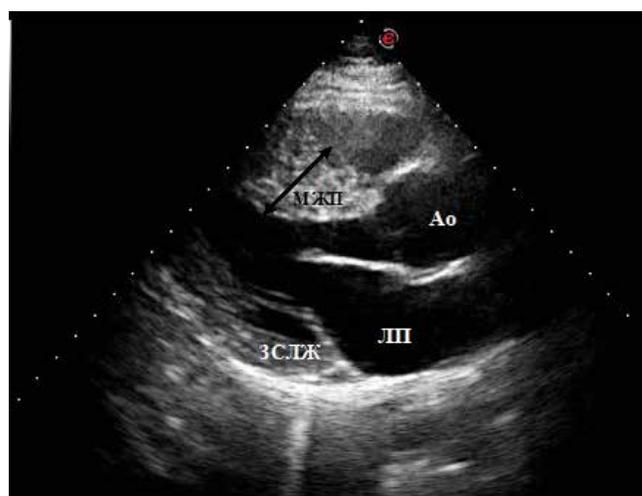


Рис. 2. ЭхоКГ больного Б., 40 лет. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ.

пролола, пациент переведен на прием ивабрадина (Кораксан[®]) в дозе 5 мг 2 раза в день с повторением обследования через 4 недели. Представляем сравнительную оценку эффективности двух препаратов на основании инструментального комплекса обследований.

При ЭхоКГ на фоне пульсурежающей терапии значимой динамики со стороны объемов сердца и толщины миокарда не зафиксировано. Отмечено улучшение параметров диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ до нормальных значений как при приеме бисопролола, так и ивабрадина. Выявлено улучшение показателей продольной диастолической и систолической функции обоих желудочков по данным ТДИ:

Таблица 1

ЭхоКГ больного Б., 40 лет

Параметр	Без терапии	Бисопролол 2,5 мг	Ивабрадин 10 мг
Диастолическая функция ЛЖ			
E/A	0,7	1,4	1,7
IVRT	72	78	72
DT	156	200	156
E/e'	2,8	3,1	3,1
Диастолическая функция ПЖ			
E/A	0,9	1,7	2,1
IVRT	60	56	76
DT	139	278	206
E/e'	3,3	4,0	4,0
Показатели ТДИ			
e' перегородочного отдела ФКМК	10	17	11
a' перегородочного отдела ФКМК	11	22	12
s' перегородочного отдела ФКМК	11	15	15
e' бокового отдела ФКМК	15	22	24
a' бокового отдела ФКМК	8	15	13
s' бокового отдела ФКМК	11	16	14
e' бокового отдела ФКТК	13	17	17
a' бокового отдела ФКТК	17	25	24
s' бокового отдела ФКТК	15	19	17

Таблица 2

Данные ХМ-ЭКГ больного Б., 40 лет

Препарат	Макс. ЧСС, уд./мин	Мин. ЧСС, уд./мин	Средняя ЧСС, уд./мин	НЖЭС, число за сутки	ЖЭС, число за сутки	Депрессия ST
Нет	171	49	66	40	0	-
Бисопролол 2,5 мг	124	43	58	13	0	-
Ивабрадин 10 мг	139	38	59	11	0	-

Таблица 3

Данные ВЭМ больного Б., 40 лет

Препарат	Исх. ЧСС, уд./мин	Исх. АД, мм рт.ст.	Макс. мощность (Вт)	Время нагрузки, мин:сек	Макс. ЧСС, уд./мин	Макс. АД, мм рт.ст.	Болевой синдром
Нет	87	120/80	125	13:57	158	160/100	-
Бисопролол 2,5 мг	56	115/80	150	18:00	133	180/100	-
Ивабрадин 10 мг	60	110/70	150	17:50	153	150/80	-

значимый прирост скоростей диастолического наполнения e' и a', а также систолической скорости s' движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов. Таким образом, несмотря на отсутствие изменений структурных показателей сердца и глобальной сократимости ЛЖ обнаружена положительная динамика со стороны диастолической функции ЛЖ, а также продольной систолической и диастолической функции обоих желудочков, измеренной с помощью более чувствительной методики ТДИ (табл. 1).

При ХМ-ЭКГ исходно у больного не выявлено значимых нарушений ритма и проводимости, а также

признаков ишемии миокарда. Терапия бисопрололом и ивабрадином сопровождалась сопоставимым пульсурежающим эффектом (табл. 2).

По данным велоэргометрии (ВЭМ) исходно у пациента выявлена высокая толерантность к ФН с прекращением пробы по причине достижения субмаксимальной ЧСС без клинической симптоматики. Терапия бисопрололом и ивабрадином сопровождалась повышением толерантности к ФН более чем на 1 ступень с увеличением продолжительности ФН примерно на 4 минуты. При этом реакция ЧСС на фоне терапии бисопрололом была замедлена и больной прекратил нагрузку по причине усталости, не достиг-

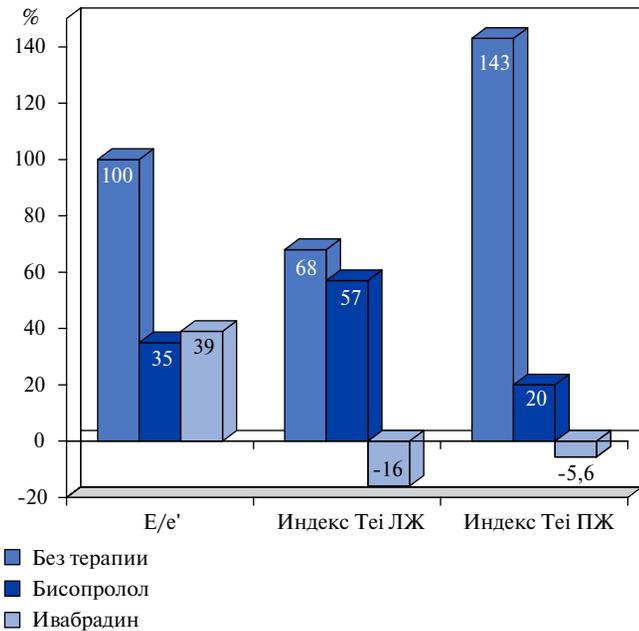


Рис. 3. Динамика показателей при стресс-ЭхоКГ больного М., 40 лет.



Рис. 4. ЭКГ больной П., 21 год.

нуж субмаксимального пульса. Во время всех трех ВЭМ-проб у больного наблюдалась адекватная реакция АД на ФН. На фоне приема ивабрадина прирост диастолического АД был наименьшим (табл. 3).

При стресс-ЭхоКГ на фоне пульсурежающей терапии бисопрололом и ивабрадином отмечалось снижение прироста показателя E/e' при ФН, что косвенно свидетельствует о менее выраженном увеличении КДД в ЛЖ при нагрузке (рис. 3). Прирост индекса Tei при ФН без терапии свидетельствует о нарастании глобальной дисфункции ЛЖ и ПЖ у больного. На фоне терапии бисопрололом данный прирост был существенно ниже, а терапия ивабрадином сопровождалась даже снижением индекса Tei обоих желудочков. Такая динамика свидетельствует о положительном влиянии обоих препаратов на глобальную функцию желудочков сердца при ФН у больного ГКМП.

Хотя средние суточные показатели АД по данным СМАД на фоне медикаментозной терапии значимо не различались — 120/69 мм рт.ст. на фоне бисопролола и 125/74 мм рт.ст. на фоне ивабрадина, лечение бисопрололом сопровождалось более низкими значениями АД в течение суток с эпизодами понижения диастолического АД до 55 мм рт.ст. в дневное время. При этом пациент отмечал слабость на фоне приема бисопролола, снижение физической и эмоциональной активности, некоторое снижение либидо. Терапия ивабрадином (Кораксан®) не сопровождалась вышеперечисленными побочными эффектами, однако были зарегистрированы явления фотопсии: пациент жаловался на изменение цветоощущения при взгляде на источники света, не влияющее на качество жизни. Субъективно пациент отметил лучшую

переносимость Кораксана® вследствие сохранения высокого уровня физической и эмоциональной активности и отсутствия эпизодов гипотонии. Несмотря на наличие фотопсии пациентом сделан выбор в пользу продолжения дальнейшей терапии Кораксаном® в суточной дозе 10 мг.

Пациентка П., 21 год. С 15-летнего возраста отмечает давящие боли за грудиной и одышку при умеренной ФН. В 21 год при прохождении диспансеризации на ЭКГ обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайона 55 мм) с нарушением процессов реполяризации в виде двухфазных зубцов Т в I, aVL, V4-V6 (рис. 4).

При ЭхоКГ выявлена асимметричная гипертрофия ЛЖ с толщиной МЖП 22 мм, задней стенки ЛЖ — 9 мм. Полость ЛЖ уменьшенных размеров с конечно-диастолическим объемом 48 мл. Предсердия не увеличены. Переднезадний размер ЛП 31 мм. ФВЛЖ 72%. Признаков внутрижелудочковой обструкции не выявлено. Диастолическая функция не нарушена: E/A 1,5; DT 139 мсек; IVRT 80 мсек; E/e' 4,1. Систolicкое давление в ПЖ 28 мм рт.ст. По данным МРТ сердца с гадолинием подтверждено наличие асимметричной формы ГКМП. Участков накопления контрастного препарата не выявлено, что свидетельствует об отсутствии фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда (рис. 5). Таким образом, у больной диагностирована необструктивная ГКМП. Синдром стенокардии напряжения. ХСН I ст., II ФК по NYHA.

Пациентке был назначен бисопролол 2,5 мг утром. На фоне терапии бета-адреноблокатором зафиксированы эпизоды слабости и гипотонии и больная через

Таблица 4

Параметры ЭхоКГ больной П., 21 год

Параметр	Без терапии	Бисопролол 2,5 мг	Ивабрадин 10 мг	Ивабрадин 15 мг
КДО ЛЖ, мл	48	55	46	67
УО ЛЖ, мл	35	37	34	52
ФВ ЛЖ, %	72	68	75	77
Диастолическая функция ЛЖ				
Пик E, см/с	79	87	80	110
Пик A, см/с	52	64	40	66
E/A	1,5	1,4	2,0	1,6
IVRT	80	56	72	67
DT	139	145	160	133
E/e'	4,1	3,6	2,1	4,7
Диастолическая функция ПЖ				
Пик E, см/с	62	76	73	75
Пик A, см/с	67	81	66	54
E/A	0,9	0,9	1,1	1,4
IVRT	76	78	89	78
DT	133	133	172	150
E/e'	3,3	4,0	4,6	4,4
Индекс Tei ЛЖ	0,51	0,37	0,41	0,52
Индекс Tei ПЖ	0,37	0,36	0,18	0,22
Показатели ТДИ				
E' перегородочного отдела ФКМК	8	15	10	10
A' перегородочного отдела ФКМК	6	10	7	7
S' перегородочного отдела ФКМК	9	13	10	11
E' бокового отдела ФКМК	19	24	38	23
A' бокового отдела ФКМК	9	18	20	14
S' бокового отдела ФКМК	17	19	32	15
E' бокового отдела ФКТК	19	19	16	17
A' бокового отдела ФКТК	17	15	11	12
S' бокового отдела ФКТК	19	17	17	14

4 недели переведена на прием ивабрадина (Кораксан®) в дозе 5 мг 2 раза в день, с увеличением дозы до 7,5 мг 2 раза в день через 4 недели. Оценка эффективности каждого из препаратов проводилась через 4 недели приема.

При ЭхоКГ на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг и ивабрадином 15 мг/сут. зафиксирован прирост КДО и ударного объема ЛЖ за счет улучшения его диастолического наполнения с приростом скорости пика E трансмитрального потока, наиболее выраженный на терапии ивабрадином (табл. 4).

У пациентки исходные параметры функции ПЖ были в норме. Повышение индекса Tei ЛЖ свидетельствовало о глобальной ЛЖ дисфункции, которая подтвердилась данными ТДИ в виде существенного снижения диастолических и систолической скоростей движения перегородочного отдела ФКМК. На фоне пульсурежающей терапии ивабрадином и бисопрололом выявлено улучшение показателей продольной диастолической и систолической функции ЛЖ по данным ТДИ: значимый прирост скоростей диастолического наполнения e' и a', а также систолической скорости s' движения перегородочной

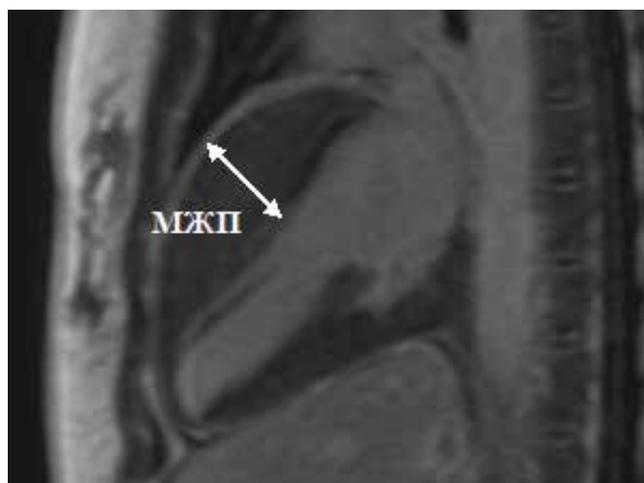


Рис. 5. МРТ с контрастированием пациентки П., 21 год.

и боковой части фиброзного кольца митрального клапана, наиболее выраженный на фоне приема бисопролола. Отмечалось значимое улучшение диастолической функции ПЖ на фоне терапии ивабра-

Таблица 5

Данные ХМ-ЭКГ больной П., 21 год

Препарат	Макс. ЧСС, уд./мин	Мин. ЧСС, уд./мин	Средняя ЧСС, уд./мин	НЖЭС, число за сутки	ЖЭС, число за сутки	Депрессия ST
Нет	184	45	90	0	2	-1,5 мм
Бисопролол 2,5 мг	143	39	65	2	0	-0,8 мм
Ивабрадин 10 мг	179	41	76	0	0	-1,2 мм
Ивабрадин 15 мг	152	41	76	18	0	-1,1 мм

Таблица 6

Данные ВЭМ больной П., 21 год

Препарат	Исх. ЧСС, уд./мин	Исх АД, мм рт.ст.	Макс. мощность (Вт)	Время нагрузки, мин:сек	Макс. ЧСС, уд./мин	Макс. АД, мм рт.ст.	Депрессия ST
Нет	101	120/80	50	05:55	168	130/80	-1,1 мм в V4-V6
Бисопролол 2,5 мг	80	120/80	75	07:51	151	110/70	-1,1 мм в V4-V6
Ивабрадин 10 мг	89	120/80	100	10:09	158	120/70	-0,4 мм в V4-V6
Ивабрадин 15 мг	75	110/65	100	10:25	152	120/80	-0,4 мм в V4-V6

дином 15 мг/сут. Терапия бисопрололом сопровождалась улучшением глобальной миокардиальной производительности ЛЖ (снижение индекса Tei), а ивабрадином — ПЖ.

При ХМ-ЭКГ исходно у больной не выявлено значимых нарушений ритма и проводимости, однако регистрировалась преходящая депрессия сегмента ST на фоне тахикардии. Терапия бисопрололом и ивабрадином сопровождалась существенным пульсурежающим эффектом, более выраженным на фоне бисопролола. Степень депрессии сегмента ST оказалась четко взаимосвязанной с уровнем максимальной ЧСС за сутки (табл. 5).

По данным ВЭМ исходно у пациентки выявлена низкая толерантность к ФН. Тест прекращен в связи с депрессией сегмента ST до -1,1 мм, сопровождающейся тяжестью за грудиной на фоне достижения субмаксимальной ЧСС. Терапия ивабрадином сопровождалась значимым приростом толерантности к ФН: продолжительность теста возросла практически в 2 раза, при этом, диагностически значимой депрессии сегмента ST не достигнуто. На максимуме ФН пациентка испытывала тяжесть за грудиной и одышку. Обращало на себя внимание отсутствие прироста АД при ФН, реакция которого была расценена как неадекватная, однако при увеличении дозы ивабрадина до 15 мг появилась тенденция к его увеличению. Терапия бисопрололом также сопровождалась повышением толерантности к ФН, однако в значительно меньшей степени, чем на фоне приема ивабрадина. Кроме того, терапия бисопрололом не продемонстрировала такой эффективности в отношении ишемических изменений на ЭКГ при ФН, хотя депрессия сегмента ST развилась на 2 минуты позднее (табл. 6).

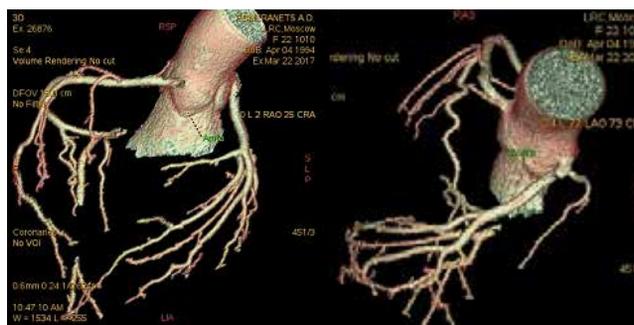


Рис. 6. КТ сердца с трехмерной реконструкцией коронарных артерий пациентки П., 21 года.

Учитывая, что основным клиническим проявлением заболевания у пациентки была стенокардия напряжения, для исключения обструкции коронарного кровотока и врожденных аномалий коронарных артерий проведена компьютерная томография сердца с контрастированием и трехмерной реконструкцией коронарных артерий (рис. 6).

По данным обследования коронарная патология была исключена. Таким образом, синдром стенокардии напряжения у данной больной можно связать с явлениями относительной коронарной недостаточности за счет массивной гипертрофии ЛЖ.

При стресс-ЭхоКГ на фоне пульсурежающей терапии бисопрололом и ивабрадином отмечался прирост ударного объема ЛЖ, более выраженный на фоне приема ивабрадина 15 мг/сут. Медикаментозная терапия сопровождалась снижением прироста индекса Tei при ФН и даже его уменьшением на фоне терапии ивабрадином 15 мг/сут. Такая динамика свидетельствует о положительном влиянии обоих препаратов

на глобальную функцию желудочков сердца при ФН у больной (рис. 7).

На фоне терапии бисопрололом пациентка жаловалась на слабость и сонливость на фоне эпизодов гипотонии (снижение дневного АД до 93/64 мм рт.ст.). В то же время терапия ивабрадином не сопровождалась подобными явлениями и уровень АД не опускался ниже 100/70 мм рт.ст. по данным СМАД. На основании данных инструментального обследования — наиболее значимый прирост толерантности к ФН, а также по субъективным ощущениям пациентки, был сделан выбор в пользу дальнейшей терапии ивабрадином в дозе 15 мг/сут.

Обсуждение

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина (Кораксан®) является специфическое, дозозависимое уменьшение ЧСС. Данное свойство может использоваться для лечения больных с ГКМП с целью урежения синусового ритма и увеличения продолжительности диастолы. Уменьшение полости ЛЖ при ГКМП играет отрицательную роль, приводя к снижению ударного объёма ЛЖ и сердечного выброса. Препараты с отрицательным хронотропным эффектом способствуют увеличению времени заполнения ЛЖ, приводя к увеличению ударного объёма ЛЖ в покое и при ФН [1-3]. Ранее нами было представлено исследование, демонстрирующее положительное влияние Кораксана® на показатели внутрисердечной гемодинамики при ФН у больных ГКМП [10]. Урежение ЧСС и увеличение наполнения ЛЖ сопровождались тенденцией к нормализации параметров стресс-ЭхоКГ, в частности, выявлен значимый прирост ударного объёма ЛЖ. В настоящее время рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности применения ивабрадина у больных ГКМП нет [1-3]. Опыт назначения Кораксана® при ГКМП представлен в литературе в виде отдельных клинических наблюдений и на примерах экспериментальных животных моделей [11, 12]. Так, Sprenger T, et al. описывают молодую женщину 24 лет, страдающую семейной формой ГКМП, у которой назначение ивабрадина спровоцировало учащение приступов мигрени с появлением ауры в виде зрительных нарушений [13].

Поскольку ГКМП является классической моделью развития ХСН на фоне высоких показателей глобальной сократимости ЛЖ, интересным представляется опыт применения ивабрадина у больных с ХСН с сохранной ФВЛЖ. В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании EDIFY изучались эффекты ивабрадина в дозе от 5 до 15 мг/сут. у 179 пациентов с ХСН с сохранной ФВЛЖ [14]. Результаты продемонстрировали, что урежение ЧСС при терапии ивабрадином не сопровождалось значимыми изменениями давления наполнения ЛЖ (E/e'), продолжи-

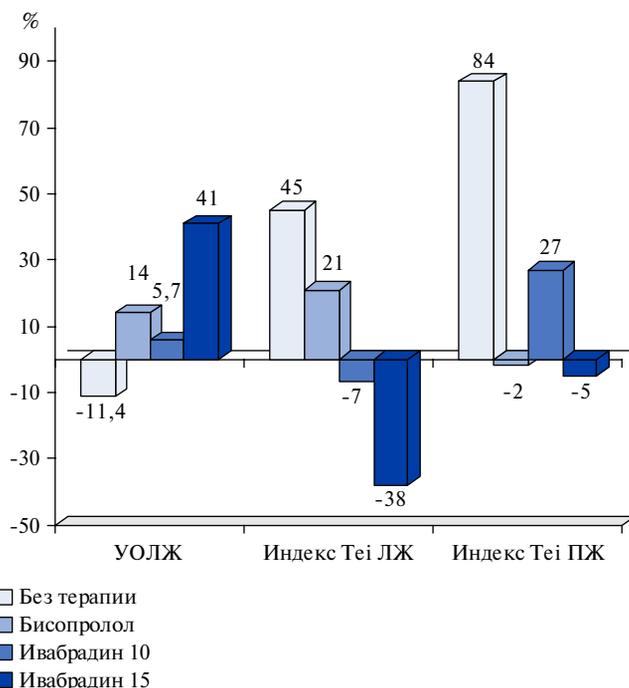


Рис. 7. Показатели стресс-ЭхоКГ больной П., 21 год

тельности теста с 6-минутной ходьбой и уровня NT-proBNP, выбранных в качестве первичных конечных точек 8-месячного периода терапии. Таким образом, в исследовании EDIFY не получено данных в поддержку назначения ивабрадина больным с ХСН на фоне сохранной ФВЛЖ. Однако важно обратить внимание, что наличие ГКМП являлось критерием исключения из исследования. В более раннем исследовании Kosmala W, et al. 7-дневная терапия ивабрадином у больных с ХСН с сохранной ФВЛЖ сопровождалась увеличением толерантности к ФН по данным тредмил-теста ($4,2 \pm 1,8$ METs vs. $5,7 \pm 1,9$ METs, $p=0,001$) со значимым уменьшением прироста среднего E/e' при ФН ($3,1 \pm 2,7$ vs. $1,3 \pm 2,0$, $p=0,004$). Терапия ивабрадином сопровождалась менее выраженным приростом ЧСС в ходе ФН, чем на фоне плацебо и была независимо связана с увеличением переносимости ФН ($\beta=0,34$, $p=0,04$) и повышением потребления кислорода ($\beta=0,32$, $p=0,007$). В свою очередь, толерантность к ФН продемонстрировала независимую корреляцию с приростом E/e' во время ФН ($\beta=0,32$, $p=0,007$) [15]. В представленных нами случаях также продемонстрирован значимый прирост продолжительности ВЭМ-теста на фоне терапии Кораксаном®, причем у пациентки 21 года толерантность к ФН при лечении ивабрадином оказалась выше, чем на фоне бисопролола. В обоих случаях зарегистрирована положительная динамика со стороны индекса Tei обоих желудочков при ФН с уменьшением прироста E/e' у мужчины и приростом ударного объёма ЛЖ у женщины. Выявлена антиишемическая активность

ивабрадина у больной 21 года с относительной коронарной недостаточностью, что представляет актуальность в связи с распространенностью стенокардии напряжения у больных ГКМП даже без сопутствующего коронарного атеросклероза [1, 3, 16, 17]. Важно отметить, что у молодых пациентов с ГКМП ивабрадин продемонстрировал свое преимущество перед биспрололом в виде отсутствия эпизодов гипотонии, сохранения более активного физического и эмоционального статуса.

Литература

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284. (29 August 2014).
- Gersh B, Maron B, Bonow R, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124: 783-831. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182223e230.
- Ageev FT, Gabrusenko SA, Posnov AY. Clinical guidelines for diagnostics and treatment of cardiomyopathy (hypertrophic). *Evrzaiskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014; 3: 5-23. (In Russ.) http://cardioweb.ru/files/Eurasian_Journal/3-2014.pdf Ageev Ф.Т., Габрусенко С.А., Постнов А.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). *Евразийский кардиологический журнал* 2014; 3: 5-23.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP. National guidelines for diagnostics and treatment of chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaja nedostatochnost*, 2013; 14, 7 (81): 378-472. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013; 14, 7 (81): 378-472.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2008; 372, 9641: 807-16.
- Swedberg K, Komajda M, Behm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376 (9744): 875-85.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2013; 34: 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf296.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2016; 6: 1476-88. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016; 37: 2129-200. DOI: 10.1002/ehfj.592.
- Krylova NS, Demkina AE, Khashieva FM. The influence of medication therapy with negative chronotropic effectiveness on cardio dynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lechebnoe delo*, 2015; 1: 41-8. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_23925271_70354440.pdf Крылова Н.С., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М. Влияние медикаментозной терапии с отрицательным хронотропным эффектом на кардиогемодинамику у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Лечебное дело*, 2015; 1: 41-8.
- Blass KA, Schober KE, Li X, et al. Acute effects of ivabradine on dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 2014 May-Jun; 28 (3): 838-46. DOI: 10.1111/jvim.12331. Epub 2014 Mar 5.
- Riesen SC, Schober KE, Smith DN, et al. Effects of ivabradine on heart rate and left ventricular function in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Vet Res*, 2012 Feb; 73 (2): 202-12. DOI: 10.2460/ajvr.73.2.202.
- Sprenger T, Suprunsinchai W, Goadsby PJ. New onset migraine with aura after treatment initiation with ivabradine. *J Headache Pain*, 2013 May 29; 14: 45. DOI: 10.1186/1129-2377-14-45.
- Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Apr 30. DOI: 10.1002/ehfj.876.
- Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8; 62 (15): 1330-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.043.
- Krylova NS, Demkina AE, Khashieva FM. The case of the diagnosis of a handicap apical hypertrophic cardiomyopathy in a patient with progressive angina clinic. *Klinizist*, 2014; 2: 39-44. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_22955196_26848580.pdf Крылова Н.С., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М., и др. Случай диагностики атипичной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии. *Клиницист*, 2014; 2: 39-44.
- Krylova NS, Poteshkiva NG, Demkina AE. Diagnostical exploration on the disease presented as acute coronary syndrome, at the age of genetics. *Clinical case. Russian Journal of Cardiology*. 2016; 10 (138): 75-9. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-75-79. Крылова Н.С., Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., и др. Диагностический поиск при заболевании, манифестировавшем под маской острого коронарного синдрома, в эру генетических исследований. *Клиническое наблюдение. Российский кардиологический журнал* 2016, 10 (138): 75-9.

Заключение

Терапия биспрололом и ивабрадином (Кораксан®) у больных ГКМП сопровождалась увеличением толерантности к ФН с улучшением параметров внутрисердечной гемодинамики. Терапия ивабрадином может иметь преимущество перед лечением бета-адреноблокаторами у пациентов с ГКМП молодого возраста с исходно нормальными цифрами АД, так как не вызывает эпизодов гипотонии и субъективно лучше переносится.