

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ I_f-ИНГИБИТОРА ИВАБРАДИНА ПРИ СИНУСОВЫХ ТАХИКАРДИЯХ

Н. Загидуллин, доктор медицинских наук,
Е. Травникова,
Р. Зулкарнеев, доктор медицинских наук, профессор,
Ш. Загидуллин, доктор медицинских наук, профессор
БГМУ, Уфа
E-mail: znaufal@mail.ru

I_f-ингибитор Кораксан (ивабрадин) эффективен при синусовой тахикардии (СТ), так как он не только снижает среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС) и ЧСС в покое, но и предотвращает пароксизмы СТ разного генеза, например необычной и постуральной ортостатической.

Ключевые слова: синусовые тахикардии, ивабрадин, пейсмекерный канал.

Хроническое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью [1, 2], так и в популяции в целом [3–5]. В исследованиях Framingham Heart Study [6, 7] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью, а в других – даже со степенью развития атеросклероза [8, 9]. Снижение ЧСС и соответственно удлинение диастолы увеличивает время перфузии коронарных артерий, снижает метаболические затраты миокарда и улучшает миокардиальный ток крови.

Синусовые тахикардии (СТ) – достаточно частое нарушение сердечного ритма, но в клинической практике врачи на них нередко не обращают внимания. Между тем СТ часто приводят к значительному снижению качества жизни, нарушениям сократительной способности миокарда, ограничивают трудоспособность и могут со временем способствовать развитию морфологических изменений в сердце. В частности, описана так называемая тахикардиомиопатия, т.е. дилатация прежде всего левого желудочка (ЛЖ) и снижение фракции выброса (ФВ) в ответ на длительную тахикардию, которые могут регрессировать при восстановлении оптимальной ЧСС [10, 11].

К СТ может приводить целый ряд состояний организма: если в физиологических условиях это – повышение симпатической активности, гипоксия, ацидоз, повышение температуры, то патологическую тахикардию вызывают анемия, потеря крови, инфекции, шок, тиреотоксикоз и т.п. Кроме того, ее причинами могут быть передозировка некоторых лекарственных препаратов – адреналина, норадреналина, допамина, добутамина, атропина, доксирубицина – и нелекарственных средств, а также прием кофе, шоколада, чая и наркотических препаратов (амфетамины, каннабис). СТ часто проявляется как часть синдрома расстройства вегетативной нервной системы (так называемая нейрциркуляторная дистония), который весьма часто встречается у женщин до 30 лет и, по сути, является диагнозом исключения [12].

Существует несколько вариантов СТ, которые различаются по патогенезу, клиническим проявлениям и, соответственно, лечению. Принята следующая классификация СТ. Обычная (нормальная) синусная тахикардия (ОСТ) – адекватное повышение ЧСС до уровня >100 в минуту в ответ на физиологические, патологические и фармакологические стимулы или на их сочетания, что отличает ее от необычной СТ (НСТ), при которой ответ организма на триггер в виде тахикардии, наоборот, не соответствует его характеру и интенсивности (см. таблицу). Постуральная ортостатическая тахикардия (ПОТ) ассоциируется с непереносимостью ортостаза и характеризуется повышением ЧСС от базового уровня на 30 в минуту или превышает 120 в минуту, что происходит за 10 мин в положении стоя в отсутствие других факторов, таких как прием лекарств или длительное пребывание в постели [13]. И наконец, существует синусовая re-entrancy тахикардия (СРТ), вызываемая циркуляцией импульса в синоатриальном узле (САУ), пароксизмы которой обычно носят непродолжительный характер.

Одной из основных причин развития СТ является периферическая автономная нейропатия, характеризующаяся парезом периферических сосудов и мускулатуры и неспособностью поддержания сосудистой резистентности в положении стоя. Кроме того, имеют большое значение базальный высокий уровень ЧСС, снижение эфферентной кардиовегативной импульсации и повышение β-адренергической чувствительности. Потеря эффективного объема крови может приводить к компенсаторному увеличению ЧСС и снижению сократительной способности миокарда, что проявляется синкопальными или пресинкопальными состояниями.

Клинические проявления СТ значительно различаются и варьируют от ощущений сердцебиения до эпизодов тахи-

Характеристика СТ

Вариант СТ	Триггер	ЧСС, в минуту	Продолжительность	Прекращение СТ	Возможность применения I _f -блокаторов
ОСТ	Страх, испуг, радость и т.п.	>100	В зависимости от триггера	При успокоении	Да
НСТ	Может не быть	>100	Различная	Часто самостоятельно	Да
ПОТ	Ортостаз	>100	Кратковременная	Переход в лежачее положение	Да
СРТ	Может не быть	100–150	Обычно кратковременная	Часто самостоятельно	?

кардии, ассоциированных с одышкой, атипичной прекардиальной болью, болью в эпигастрии, депрессией, цефалгией, пресинкопе и синкопе.

Лечение СТ зависит в первую очередь от ее варианта и предусматривает комплекс мероприятий от обильного питья и приема соли при ПОТ, приема минералокортикоидов до непосредственно ЧСС-снижающей терапии, в которой традиционно использовали негидропиридиновые антагонисты кальция (АК) и β -блокаторы (ББ). На сегодня отсутствуют серьезные клинические исследования, посвященные СТ. Однако, по мнению S. Yusuf и J. Camm [14, 15], такие специфические I_f -ингибиторы, как ивабрадин, у которых отсутствуют отрицательный инотропный и гипотензивный нежелательные эффекты, например, при ПОТ, будут играть важнейшую роль в лечении СТ.

Особое значение ивабрадин, по-видимому, получит при НСТ и ПОТ, а вот при СРТ его роль, очевидно, будет ограничена. В клинической практике чрезвычайно важно дифференцировать СТ, так как при частом предсердном ритме, который может развиваться при предсердной тахикардии, трепетании и мерцании предсердий и атриовентрикулярной re-entrancy тахикардии назначение препаратов данной группы неэффективно.

Хотя крупномасштабных клинических исследований не проводилось, одновременно во многих странах мира регистрируются и публикуются случаи разных вариантов СТ, при которых прием ивабрадина оказывался эффективным. Ниже приведены данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся использования ивабрадина при СТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

A. Sette и соавт. [16] опубликовали клинический случай СТ. У 49-летнего мужчины, обратившегося с жалобами на дискомфорт, одышку и ограничение переносимости физической нагрузки, 24-часовое мониторирование ЭКГ выявило ЧСС в пределах 78–150 в минуту, среднесуточную ЧСС 105 в минуту и снижение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКГ, – 44%). Нагрузочные ишемические пробы оказались отрицательными. Терапия с рамиприлом (5 мг/сут) и бисопрололом (5 мг/сут) оказалась неэффективной – указанные симптомы сохранялись. Более того, проявились побочные эффекты в виде слабости, снижения либидо и сухого кашля. Была назначена монотерапия ивабрадином в дозе 5 мг 2 раза в день. Через 1 мес качество жизни больного значительно улучшилось, ЧСС в покое снизилась до 64 в минуту, а через 3 мес – до 57 в минуту. Через 3 мес мониторирование ЭКГ показало синусовый ритм с ЧСС 43–110 в минуту и среднесуточную ЧСС 70 в минуту. Более того, ФВ ЛЖ повысилась до 55%.

S. Voňoga и соавт. [17] сообщили о девочке 15 лет, у которой регистрировали приступы предсердной тахикардии и был поставлен диагноз тахикардиомиопатии в связи с расширением размеров ЛЖ и снижением сократительной способности сердца (ФВ – 40%). При приеме ББ и амиодарона на протяжении 3 мес улучшения не наблюдалось, ЧСС сохранялась на уровне 150 в минуту. Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) выявило раннюю предсердную активацию – на 26 мс раньше зубца Р. Радиочастотная

Кораксан 7,5 мг

Ивабрадин



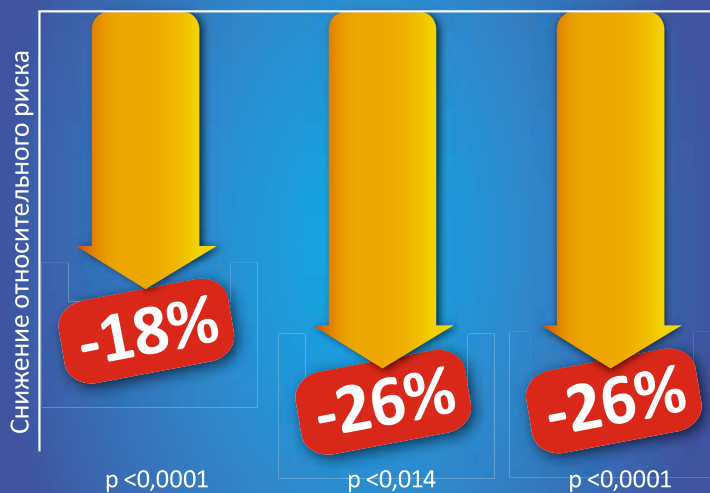
улучшает прогноз
пациентов с ХСН*

SHIFT

Комбинированная
первичная
конечная точка**

Смертность
от ХСН

Госпитализация
по поводу ХСН



** Сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу СН

6,5 тыс. пациентов

На фоне самой
современной терапии:
9 из 10 пациентов
получали ББ и иАПФ



* K.Swedberg, M.Komajda, M.Bohm, J.S Borer, I.FordLancet, A.Dubost-Brama, G.Lerebours, L.Tavazzi, on behalf of the SHIFT investigators, Lancet, Published online August 29, 2010.



Москва 113054, Павелецкая площадь д. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01

абляция предполагаемого очага тахикардии была неэффективной. Тогда был назначен I_r-ингибитор ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Через 2 дня ЧСС снизилась до 90 в минуту и вышеуказанные симптомы полностью исчезли. Пациентка имела тот же уровень ЧСС и через 1 мес, а повторная ЭхоКГ показала увеличение ФВ ЛЖ до 60%.

После прекращения приема препарата через 2 мес симптомы вновь возобновились и стала определяться дисфункция ЛЖ. При повторном ЭФИ была определена ранняя предсердная активация в области одной из легочных вен на 46 мс раньше зубца Р. Повторная абляция узла оказалась успешной, и симптомы полностью исчезли. Этот случай уникален тем, что ивабрадин показал свой эффект при тахикардии, исходящей не из САУ, о чем ранее не сообщалось.

В сообщении Е. Kaplinsky и соавт. [18] представлено описание 4 пациенток с СТ и ЧСС в покое >100 в минуту и среднесуточной ЧСС >90 в минуту. При проведении диагностического обследования были исключены симптоматические причины повышения ЧСС. Всем больным был назначен ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в день. Через 1 нед ЧСС в покое снизилась в среднем на 18 в минуту, через 2 нед – на 29 в минуту и через 3 нед – на 30 в минуту. Аналогичным образом уменьшилась и среднесуточная ЧСС, а переносимость физической нагрузки и качество жизни повысились.

S. Zellerhof и соавт. [19] наблюдали 10 женщин (средний возраст – 32,5 года) с НСТ, неэффективно леченной обычной ЧСС-снижающей терапией (ББ, негидропиридиновые АК и антиаритмические препараты группы Ic). Все они стали получать ивабрадин в дозе 5–7,5 мг 2 раза в день в комбинации с ББ (n=3) или в режиме монотерапии (n=7). Через 16 мес максимальная и среднесуточная ЧСС значительно снизилась (максимальная ЧСС – 176±45 против 137±36 в минуту после приема препарата; среднесуточная ЧСС – 84±11 против 74±8 в минуту; p<0,05).

O. Celebi и соавт. [20] описали случай НСТ у больного 39 лет с жалобами на сердцебиение при минимальной физической активности. Мониторирование ЭКГ выявило в дневное время суток тахикардию от 90 до 180 в минуту. При проведении тредмил-теста ЧСС возрастала с 100 до 160 в минуту уже на первых ступенях нагрузки. ЭФИ при стимуляции предсердий и желудочков очага тахикардии несинусового генеза не обнаружило. Метопролол в суточной дозе 50–200 мг и верапамил в дозе 240 мг, как и радиочастотная абляция области САУ, были неэффективны. Прием ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в день с титрацией до 7,5 мг 2 раза в день позволил снизить ЧСС (в покое – до 58 в минуту, во время физической нагрузки – до 120 в минуту) и способствовал исчезновению жалоб.

F. Aliyev и соавт. [21] наблюдали 30-летнего пациента с частыми синкопальными атаками и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Синкопе провоцировались эмоциональным стрессом, положением стоя и мочеиспусканием. На ЭКГ сразу после синкопе определялась фибрилляция предсердий с редким желудочковым ритмом. Предположили (при проведении 24-часового мониторирования ЭКГ это подтвердилось), что синкопе провоцировались ортостатической реакцией

с подъемом ЧСС до 140 в минуту с последующим кратковременным пароксизмом фибрилляции предсердий. Синкопе вызывалось также массажем каротидного синуса и положением стоя. Назначение метопролола в дозе 50 мг 2 раза в день привело только к учащению симптомов, а прием ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в день в течение последующих 6 мес – к исчезновению синкопальных эпизодов.

В нашей клинике также наблюдались 2 пациентки с НСТ в возрасте 17 и 34 лет, у которых были схожие жалобы и которым до этого был поставлен «дежурный» диагноз «расстройство вегетативной нервной системы». Жалобы заключались в приступах тахикардии, в основном – при психических и эмоциональных нагрузках, с головокружением и слабостью 1–2 раза в неделю. ЧСС в покое колебалась от 80 до 120 в минуту; обследование в объеме ЭКГ и ЭхоКГ по Холтеру, а также изучение функции щитовидной железы не дали каких-либо дополнительных находок, кроме эпизодов тахикардии. АД было в пределах нормы; у пациентки 17 лет часто определялась гипотензия до 90/60 мм рт. ст. Обе пациентки имели астеническое телосложение. До обращения в клинику 1-я лечения не получала, а 2-ю лечили метопрололом тартратом (25 мг 2 раза в день в течение 2 мес) без существенного эффекта. Назначение ивабрадина (Кораксана) в дозе 5 мг 2 раза в день (с последующим увеличением дозы у 2-й больной до 7,5 мг 2 раза в день) в сочетании с седативными легкими средствами через 1 мес привело к значительному урежению ритма сердца (по дневникам – на 20–35 в минуту), исчезновению указанных клинических симптомов у 1-й и уменьшению их частоты у 2-й пациентки.

СТ нередко встречаются в клинике внутренних болезней. Они могут значительно ухудшать качество жизни, переносимость физической нагрузки и даже приводить к симптомам сердечной недостаточности. Обычно пациентами с СТ являются молодые женщины, подверженные различного рода нарушениям вегетативного статуса и стрессам. Достаточно часто терапия ББ и негидропиридиновыми АК не дает эффекта, а иногда сопровождается гипотензией и другими побочными эффектами. Более того, радиочастотная абляция САУ или очагов, ответственных за раннюю деполяризацию предсердий, не всегда эффективна. За последние несколько лет в научной литературе стали появляться сообщения (в основном – в виде описаний клинических случаев) об эффективности I_r-ингибитора ивабрадина (Кораксана) при лечении СТ, в том числе НСТ, ПОТ и даже несинусовой предсердной тахикардии. Комбинированная терапия или монотерапия Кораксаном весьма часто способствует исчезновению или урежению неблагоприятных симптомов, улучшению качества жизни, снижению ЧСС в покое и среднесуточной ЧСС. Несмотря на то что к настоящему времени отсутствуют крупные рандомизированные клинические исследования эффективности ивабрадина у пациентов с такими СТ, доступные данные, приведенные в этом обзоре, наблюдения, а также мнения некоторых ведущих специалистов в рассматриваемой области (Yusuf S. и Samm J., 2005) позволяют сделать вывод о возможности применения I_r-ингибитора ивабрадина при лечении и профилактике указанных вариантов СТ.

Литература

- Hjalmarson A., Gilpin E., Kjekshus J. et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 1990; 65: 547–553.
- Jouven X., Empana J-P., Schwartz P. Heart Rate Profile during Exercise e as a Predictor of Sudden Cardiac Death // *N. Eng. J. Med.* – 2005; 352: 1951–1958.
- Kannel W., Kannel C., Paffangarger R. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingem study // *Am. H. J.* – 1987; 113; 1489–1494.
- Kristal-Boneh E., Silber H., Harari G. et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up Of 3257 male Israel employees // *Eur. Heart J.* – 2000; 21: 115–124.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // *Кардиология.* – 2005; 10: 45–50.
- Gilman M., Kannel W., Belanger A. et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension The Framingham study // *Am. H. J.* – 1993; 125: 1148–1154.
- Gillum R., Makus D., Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study // *Am. H. J.* – 1991; 121: 172–177.
- Shell W., Sobel B. Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog // *Am. J. Cardiol.* – 1973; 31: 474–479.
- Perski A., Hamsten A., Lindvall K. et al. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients // *Am. Heart J.* – 1988; 116: 1369–1373.
- Packer D., Bardy G., Worley S. et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of LV dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 1986; 57: 563–570.
- Umana E., Solares A., Alpert M. Tachycardia-induced cardiomyopathy // *Am. J. Med.* – 2003; 114 (1): 51–55.
- Morillo C., Klein G., Thakur R. et al. Mechanism of «inappropriate» sinus tachycardia: the role of sympathovagal balance // *Circulation.* – 1994; 90: 873–877.
- Grubb B. Postural tachycardia syndrome // *Circulation.* – 2008; 117: 2814–2817.
- Yusuf S., Camm J. Sinus tachyarrhythmias and the specific bradycardic agents: a marriage made in heaven? // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2003; 8 (2): 89–105.
- Yusuf S., Camm J. The sinus tachycardias // *Nat. Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2005; 2 (1): 44–52.
- Sette A., Martino A., Lioy E. Efficacy of Ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009; 2: 815–817.
- Bohora S., Lokhandwala Y., Papekh P. et al. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010 [Epub ahead of print].
- Kalpinsky E., Comes F., Urono L. et al. Efficacy of ivabradine in four patients with inappropriate sinus tachycardia: a three month long experience based on electrographic, Holter monitoring, exercise tolerance and quality of life assessment // *J. Cardiol.* – 2010; 17 (2): 166–171.
- Zellerhof S., Hintersser M., Krull B. et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2010 [Epub ahead of print].
- Celebi O., Canbay A., Celebi S. et al. Inappropriate sinus tachycardia – successful treatment with ivabradine // *Kardiologia Polska.* – 2010; 68 (8): 935–937.
- Aliyev F., Celiker C., Turoglu C. et al. Successful use of ivabradine in a case of exaggerated autonomic dysfunction // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2010; 38 (4): 285–289.

POSSIBILITIES OF USING THE If INHIBITOR IVABRADINE IN SINUS TACHYCARDIAS

N. Zagidullin, MD; E. Travnikova; Professor R. Zulkarneev, MD; Professor Sh. Zagidullin, MD

Bashkir State Medical University, Ufa

The If inhibitor Coraxan (ivabradine) is effective in the treatment of sinus tachycardia (ST) as it not only reduces average daily heart rate (HR) and resting HR, but also prevents ST paroxysms of varying genesis, such as unusual and postural orthostatic ST.

Key words: sinus tachycardias, ivabradine, pacemaker channel.

БОЛЬ: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

О. Есин¹, Р. Есин¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Наприенко², кандидат медицинских наук

¹КГМА, Казань,

²Клиника головной боли академика Александра Вейна, Москва

E-mail: maprienko@veinclinic.ru

Рассматриваются актуальность проблемы головной боли напряжения, особенности лечения острого приступа, лекарственное и нелекарственное профилактическое лечение.

Ключевые слова: головная боль напряжения, лечение, профилактика.

Изучение головной боли (ГБ) показывает, что инвалидизация и затраты на лечение при головной боли напряжения (ГБН) значительно выше, чем при мигрени [10]. В 2 исследованиях, проведенных в Дании, показано, что число рабочих дней, потерянных из-за ГБН, в 3 раза больше, чем из-за мигрени [8]; в США потеря рабочих дней из-за ГБН весьма значительна [11].

ГБН характеризуется как двусторонняя давящая и сжимающая ГБ чаще умеренной интенсивности в виде коротких эпизодов разной длительности (эпизодическая форма) или постоянная (хроническая форма). ГБН не сопровождается такими типичными мигренозными симптомами, как рвота, тяжелая фото- или фонофобия. Поскольку сопутствующие симптомы выражены незначительно и интенсивность боли умеренная, пациенты редко испытывают из-за нее значительные неудобства. Течение ГБН, особенно ее хронических форм, осложняется коморбидными расстройствами, такими как тревога, депрессия и болевыми синдромами, требующими курации. ГБН имеет мало характерных особенностей, многие вторичные ГБ могут имитировать ГБН, в связи с чем при диагностике ГБН следует исключить органические заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА ГБН

Лечение острого приступа ГБН состоит в терапии отдельных атак ГБ у пациентов как с эпизодической, так и с хронической ГБН. Для определения эффективности анальгетика Международная ассоциация головной боли рекомендует оценивать анальгетический эффект через 2 ч после приема лекарства.

Парацетамол в дозе 1000 мг оказался значительно эффективнее плацебо в большинстве, но не во всех исследованиях [1], а в 3 работах установлено отсутствие значимого эффекта парацетамола в дозах 500 и 650 мг в сравнении с плацебо.

Аспирин дал больший эффект, чем плацебо, в дозах 1000, 650, 500 и 250 мг. Различий в эффективности между обычной и растворимой формами аспирина не выявлено [12].

Доказана эффективность диклофенака (25 и 12,5 мг), напроксена (375 и 550 мг), метамизола (500 и 1000 мг) [5] и внутримышечных инъекций кеторолака при неотложной помощи [3]. Результаты исследований, в которых сравнивали преимущества нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) перед парацетамолом, противоречивы. Следует помнить о хорошо известных гастроинтести-