

# Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия

О.Ф.Иванова<sup>✉</sup>, П.А.Лебедев, И.П.Введенская, М.В.Комарова, Е.В.Паранина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет «Минздрава России». 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

<sup>✉</sup>doc\_olga@bk.ru

**Актуальность.** Оценка диастолических свойств миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с гипертоническим сердцем актуальна в связи с тем, что они, формируясь на фоне увеличения массы миокарда ЛЖ, способны прогрессировать, манифестируя клиническим синдромом хронической сердечной недостаточности преимущественно в пожилом возрасте.

**Цель** – определение эффективности периндоприла и ивабрадина в коррекции артериального давления и темпа сердечных сокращений, а также функциональных параметров миокарда ЛЖ, вазорегулирующей функции эндотелия периферических артерий у пациентов с гипертонической болезнью.

**Объект и методы.** В исследование включены 43 мужчины в возрасте от 52 до 64 лет с диагнозом «гипертоническая болезнь» без систематического приема гипотензивных препаратов в прошлом, не имеющие клинических признаков хронической сердечной недостаточности, с синусовым ритмом в покое более 75 в минуту. Группу контроля составил 21 мужчина, сопоставимый по возрасту, без отклонений на электрокардиографии и физических признаков болезней сердца. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось эхокардиографическое обследование, с помощью которого определялись основные параметры в покое. Также использовались методы импульсно-волновой доплерографии пути притока ЛЖ, а в режиме тканевой доплерографии оценивались скорость движения латеральной части кольца митрального клапана и индекс производительности миокарда ЛЖ. Проводилось нагрузочное тестирование на велоэргометре по 2 мин с мощностью 25, 50 и 75 Вт. Функция эндотелия и жесткость системных артерий оценивали методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии. Исследование было разделено на 3 визита: на 1-м пациентам назначался периндоприл (Престариум А, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 10 мг/сут; на 2-м добавлялся ивабрадин (Кораксан, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 7,5 мг 2 раза в день в течение месяца; 3-й визит был завершающим этапом исследования.

**Результаты.** По данным измерения артериального давления на последнем визите группа больных с гипертонической болезнью не отличалась от контрольной по систолическому и диастолическому давлению лежа, сидя, при нагрузке 25 Вт. Добавление ивабрадина к периндоприлу усилило брадикардический эффект, значительно выровняв группу пациентов с контрольной по частоте сердечных сокращений во всем диапазоне физиологических состояний. Показатель функции эндотелия периферических артерий в ходе наблюдения полностью нормализовался. При исследовании индекса производительности миокарда ЛЖ нами показано, что совершение физической нагрузки и изменение положения тела способны значительно влиять в сторону его увеличения как у здоровых, так и у пациентов с гипертоническим сердцем.

**Заключение.** Продемонстрированы существенный гипотензивный эффект периндоприла в покое, при динамической нагрузке и эффективность ивабрадина в нормализации темпа сердечных сокращений. Показаны высокая чувствительность фазового миокардиального индекса ЛЖ как маркера левожелудочковой дисфункции, динамические изменения индекса в ответ на нормализацию артериального давления и пульса независимо от массы миокарда ЛЖ, а также возможность нормализации сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия периферических артерий, что создает основу для улучшения параметров сосудистой ригидности в последующем.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, фазовый миокардиальный индекс, хроническая сердечная недостаточность, периндоприл, ивабрадин.

**Для цитирования:** Иванова О.Ф., Лебедев П.А., Введенская И.П. и др. Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 31–37.

## Original Article

### Possibilities of perindopril and ivabradin in patients with hypertensive disease in the normalization of hemodynamics, myocardial dysfunction and vascular endothelium

O.F.Ivanova<sup>✉</sup>, P.A.Lebedev, I.P.Vvedenskaya, M.V.Komarova, E.V.Paranina

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89

<sup>✉</sup>doc\_olga@bk.ru

#### Abstract

**Topicality.** Evaluation of diastolic characteristics of the left ventricle (LV) in patients with hypertensive heart is important due to the fact that they are formed at a time of increasing myocardial mass of LV, able to progress, manifesting the clinical syndrome of chronic heart failure mainly in old age.

Aim is to determine the efficacy of perindopril and ivabradine in the correction of blood pressure and contraction heart rate, as well as the functional parameters of LV myocardial function, vasoregulating function of the endothelium of peripheral arteries in patients with hypertensive disease.

**Object and methods.** The study included 43 men aged 52–64 years with diagnosis of "hypertensive disease" without systematic application of antihypertensive drugs in the past, who had no clinical signs of chronic heart failure, had sinus rhythm more than 75 per minute at rest. The control group included 21 men, comparable in age, without deviation in electrocardiogram and physical signs of heart disease. Echocardiography was performed in all patients included in the study with the help of which the main parameters at rest were defined. We also used Pulse-wave Doppler LV inflow and tissue Doppler mode where we evaluated the movement of the lateral part of the mitral valve ring and phase index of LV. Endurance cycle test was conducted for 2 minutes at 25, 50 and 75 Watts. The function of the endothelium and arterial stiffness were examined by the method of computer based finger-photoplethysmography. The study was divided in-

to 3 visits: on the first visit patients were appointed perindopril (Prestarium® A, Servier) in a dose of 10 mg/day; on the second visit ivabradine (Coraxan®, Servier) in a dose of 7.5 mg twice a day was added for a month; and the third visit was the final stage of the study.

**Results.** The systolic and diastolic pressure during lying down position, sitting position and under load of 25 watts during the last visit of the group of patients with hypertensive disease did not differ from the control group, according to the results of blood pressure measurement. Ivabradine in addition to perindopril significantly increased the bradycardia effect and the results in investigated group of patients and in the control one were practically the same taking into account heart rate in a wide range of physiological states. Peripheral vascular endothelial function indicator during the observation completely normalized. In the study of phase index of LV we showed that physical activity and changing body position could significantly influence towards the increase, both in healthy people and in patients with hypertensive heart.

**Conclusion.** We demonstrated significant hypotensive effect of perindopril at rest, and at dynamic load and the efficacy of ivabradine in heart rate normalization. We showed the high sensitivity of phase index of LV as a marker of left ventricular dysfunction, the dynamic changes of the index in response to normalizing the blood pressure and heart rate, regardless of LV myocardial mass, as well as the ability to normalize vasculomotor function of endothelium of peripheral artery, that provided the basis for improving vascular stiffness parameters later.

**Key words:** diastolic dysfunction, phase myocardial index, chronic heart failure, perindopril, ivabradine.

**For citation:** Ivanova O.F., Lebedev P.A., Vvedenskaya I.P. et al. Possibilities of perindopril and ivabradin in patients with hypertensive disease in the normalization of hemodynamics, myocardial dysfunction and vascular endothelium. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 31–37.

Клиническое значение диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) определяется участием этого феномена в формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Патогенетические особенности данного актуального вида ХСН до сих пор мало изучены, хотя известно, что возраст и артериальная гипертензия (АГ) являются основными предрасполагающими факторами. Морфологической основой диастолической дисфункции является гипертрофия миокарда ЛЖ, которая может быть эффективно уменьшена при должной гипотензивной терапии. Сами параметры диастолы, измеряемые эхокардиографически, трудны для интерпретации в силу их зависимости от параметров давления заполнения, темпа сердечных сокращений и постнагрузки ЛЖ. Представляет интерес изучение их динамики под воздействием препаратов, снижающих артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) как в покое, так и под воздействием физической нагрузки (ФН). Нормализация хронотропной функции синусового узла под влиянием ивабрадина – препарата, не влияющего на сократительную функцию миокарда [7], а также АД в этих физиологических условиях предоставляет возможность оценки собственных глобальных свойств миокарда, характеризующих его лузитропную и сократительную функцию.

**Цель** – определение эффективности периндоприла и ивабрадина в коррекции АД и темпа сердечных сокращений, а также функциональных параметров миокарда ЛЖ, вазорегулирующей функции эндотелия периферических артерий у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

### Объект и методы

В исследование включены 43 мужчины в возрасте от 52 до 64 лет с диагнозом ГБ без систематического приема гипотензивных препаратов в прошлом, не имеющие клинических признаков ХСН, прошедшие клиническое обследование, с синусовым ритмом в покое более 75 в минуту.

Критерием исключения были величина АД < 140 и 90 мм рт. ст., частота сердечного ритма в покое менее 75 в минуту, несинусовый ритм, частые экстрасистолы. Группу контроля составил 21 мужчина, сопоставимый по возрасту, без жалоб на состояние здоровья, отклонений на электрокардиографии и физикальных признаков болезней сердца. Исследование одобрено этической комиссией Самарской областной клинической больницы им В.Д.Середавина. Все обследованные дали информированное согласие.

Исследование было разделено на три этапа: на 1-м визите определялись исходные эхокардиографические параметры в положении лежа – конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывались параметры: индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м<sup>2</sup>; ин-

декс гипертрофии (ИГ) ЛЖ: ИГ = (ТЗС+ТМЖП)/КДР, индекс предсердно-желудочкового отношения равен ЛП/КДР. Все пациенты, включенные в исследование, имели гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ), ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup>. Поскольку ИГ у каждого больного основной группы был выше 0,42, при ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> это соответствовало концентрической ГЛЖ. Нами также использовались методы импульсно-волновой доплерографии пути притока ЛЖ, а также в режиме тканевой доплерографии оценивалась скорость движения латеральной части кольца митрального клапана.

Несмотря на ГЛЖ, выявленную у каждого пациента основной группы, признаки диастолической дисфункции, оцененные в соответствии с современными рекомендациями [8], наблюдались не у всех. Увеличение передне-нижнего размера ЛП > 42 мм выявлено у 18 (43%) из них, скорость смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения менее 10 см/с – у 16 (37%), соотношение скоростей трансмитрального потока и движения кольца митрального клапана E/Em > 14 – только у 1 пациента, хотя у 15 (35%) человек это соотношение было больше 8, т.е. выше нормы. Методом импульсной тканевой доплерографии латеральной части кольца митрального клапана на аппарате Vivid 7 (GE Healthcare) оценивался индекс производительности миокарда (ИПМ) ЛЖ как сумма фаз изоволюмического сокращения и изоволюмического расслабления, отнесенная к продолжительности периода изгнания ЛЖ. Допплерография с определением данного параметра проводилась также сидя и при выполнении ступенчатой ФН на велоэргометре по 2 мин с мощностью 25, 50 и 75 Вт. Далее всем пациентам в течение 1 мес назначался периндоприл (Престариум А, «Лаборатории Сервьё», Франция) в дозе 10 мг/сут с целью нормализации АД. На 2-м визите обследование совершалось в том же объеме. Далее продолжалось лечение препаратом периндоприл в той же дозе 10 мг/сут с добавлением ивабрадина (Кораксан, «Лаборатории Сервьё», Франция) в дозе 7,5 мг 2 раза в день в течение месяца. Третий визит был завершающим этапом исследования, объем которого соответствовал 1 и 2-му визитам.

Функция эндотелия и жесткость системных артерий оценивали методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ). Регистрацию и обработку объемной пульсовой волны выполняли с помощью сертифицированного фотоплетизмографа «Элдар» [1]. В автоматическом режиме производилась детекция отраженной волны, определялось время ее появления на кривой объемного пульса. Индекс жесткости (ИЖ) определялся как отношение роста обследуемого ко времени отражения пульсовой волны.

Показатель функции эндотелия (ПФЭ) определялся как потокзависимая вазодилатация, выявляемая методом ФПГ, в ходе пробы с ишемией верхней конечности. За показатель функции сосудистого эндотелия принимали

**Таблица 1. Параметры ФПГ и эхокардиографии в группе контроля и пациентов с ГБ в динамике**

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ИЖ, м/с	10,68±0,21	12,58±0,33	12,75±0,28	12,42±0,30
ПФЭ, %	15,05±0,73	4,09±0,45***	9,18±1,07**	15,00±1,11
КДР, см	4,80±0,11	4,85±0,08	4,77±0,07	4,71±0,07
Конечно-систолический размер, см	3,16±0,14	3,14±0,07	3,05±0,07	3,00±0,06
ФВ, %	64,89±2,44	66,75±1,62	67,91±1,42	68,46±1,42
ТМЖП, см	1,11±0,02	1,47±0,03***	1,43±0,03***	1,42±0,03***
ТЭС ЛЖ, см	0,96±0,02	1,07±0,02	1,08±0,02	1,09±0,02
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	107,05±3,76	143,59±4,23***	140,38±4,37***	135,03±4,24***
ИГ ЛЖ	0,44±0,02	0,53±0,01***	0,53±0,01***	0,54±0,01***
Диаметр ЛП, см	3,73±0,06	4,41±0,07***	4,31±0,07**	4,28±0,07**
Индекс предсердно-желудочкового отношения	0,79±0,03	0,92±0,02***	0,91±0,02***	0,92±0,02***

\*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,01$  – достоверность различия с группой контроля.

**Таблица 2. Параметры трансмитрального потока и скорости движения латеральной части кольца митрального клапана в обследованных группах**

Параметры, см/с	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
Sm ЛЖ	0,10±0,005	0,10±0,004	0,10±0,004	0,10±0,004
E ЛЖ	0,64±0,03	0,64±0,02	0,61±0,02	0,64±0,02
A ЛЖ	0,62±0,02	0,75±0,03**	0,69±0,02	0,68±0,02
E/A ЛЖ	1,04±0,07	0,88±0,04*	0,88±0,03	0,93±0,02
Em ЛЖ	0,11±0,007	0,10±0,004	0,10±0,003	0,11±0,003
Am ЛЖ	0,12±0,006	0,13±0,005	0,13±0,005	0,13±0,004
Em/Am ЛЖ	0,97±0,09	0,78±0,04	0,81±0,03	0,81±0,03
E ЛЖ/Em ЛЖ	6,39±0,49	7,14±0,36	6,42±0,25	6,11±0,21

\* $p<0,01$ ; \*\* $p<0,001$   
Примечание. Sm ЛЖ – пиковая систолическая скорость, E ЛЖ – волна быстрого наполнения трансмитрального кровотока, A ЛЖ – волна медленного наполнения трансмитрального кровотока, Em ЛЖ – пиковая скорость раннего диастолического расслабления, Am ЛЖ – пиковая скорость в фазу систолы предсердий.

**Таблица 3. Параметры САД у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)**

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
САД лежа, мм рт. ст.	115,00±0,96	147,07±0,89*	123,58±0,91*	116,62±0,62
САД сидя, мм рт. ст.	117,62±1,00	149,16±0,81*	125,11±0,88*	118,84±0,60
САД 25 Вт, мм рт. ст.	124,90±1,33	164,20±0,59*	134,67±0,85*	126,91±0,84
САД 50 Вт, мм рт. ст.	132,52±1,47	173,71±0,55*	145,82±0,76*	137,02±1,05**
САД 75 Вт, мм рт. ст.	139,52±1,54	189,18±1,01*	156,42±1,07*	148,27±1,37*
ΔСАД 25 Вт, %	8,68±1,13	11,84±0,62	9,13±0,78	8,87±0,67
ΔСАД 50 Вт, %	15,30±1,19	18,33±0,69	18,22±0,90	17,53±0,78
ΔСАД 75 Вт, %	21,39±1,25	28,88±0,73*	26,68±0,69*	27,12±0,94**

Здесь и в табл. 4: \* $p<0,001$ ; \*\* $p<0,05$  – достоверность различия с группой контроля.

уменьшение амплитуды отраженной волны, в процентах от амплитуды основной волны, на 3-й минуте постокклюзионного кровотока [3].

## Результаты и обсуждение

Средний возраст в группе контроля составил 59,10±0,93 года, достоверно не отличаясь от возраста в основной группе – 58,18±0,64. Индекс массы тела в контрольной группе был ниже: 26,12±0,66 кг/м<sup>2</sup> против 28,98±0,61 кг/м<sup>2</sup>,  $p<0,01$ , так же как и окружность талии: 87,29±0,84 и 93,04±1,33 см,  $p<0,01$ , что отражает распространенность хорошо известных метаболических нарушений у пациентов с ГБ.

Эхокардиографические параметры в основной группе, определенные на 1-м визите, также выявили предсказуемые отличия в ИММЛЖ, ИГ, увеличении предсердно-желудочкового соотношения, связанного с увеличением размера ЛП, что очевидно отражает увеличенное диастоличе-

ское АД (ДАД). Типичным также является отсутствие изменений линейных размеров ЛЖ, как в диастолу, так и в систолу в сравнении с контролем, что обеспечило сопоставимую фракцию изгнания. Это подтверждается также отсутствием каких-либо изменений параметра Sm, характеризующего скорость смещения кольца митрального клапана в систолу (табл. 1, 2).

Из табл. 2 следует, что эхокардиографические параметры, отличавшие основную группу от контрольной в начале исследования, хотя и имели некоторую тенденцию к улучшению, изменялись недостоверно как под действием терапии периндоприлом (2-й визит), так и после его комбинации с ивабрадином. Поскольку общий срок терапии не превышал 2 мес, тенденция к уменьшению ИММЛЖ не имела возможности достигнуть достоверных различий, несмотря на значительный гипотензивный эффект в отношении систолического АД – САД (табл. 3) и ДАД (табл. 4).

**Таблица 4. Параметры ДАД у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)**

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ДАД лежа, мм рт. ст.	73,33±0,93	91,93±0,71*	79,78±0,74*	75,67±0,67
ДАД сидя, мм рт. ст.	75,95±0,82	92,11±0,58*	81,31±0,75*	76,78±0,71
ДАД 25 Вт, мм рт. ст.	79,05±0,66	98,27±0,56*	83,91±0,55*	79,40±0,54
ДАД 50 Вт, мм рт. ст.	83,57±0,70	101,11±0,46*	86,73±0,68**	83,67±0,58
ДАД 75 Вт, мм рт. ст.	86,43±0,92	103,89±0,67*	89,18±0,71	84,96±0,69
ΔДАД 25 Вт, %	8,07±1,42	7,09±0,54	5,49±1,02	5,18±0,93
ΔДАД 50 Вт, %	14,25±1,47	10,17±0,62	9,01±1,07**	10,87±1,07
ΔДАД 75 Вт, %	18,25±2,00	13,19±0,96	12,09±1,15**	12,58±1,20**

**Таблица 5. Параметры ЧСС у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)**

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ЧСС лежа	62,24±1,37	77,25±0,71*	73,93±0,70*	66,47±0,79**
ЧСС сидя	67,10±1,63	80,78±0,80*	77,96±0,74*	68,02±0,84
ЧСС 25 Вт	74,62±1,37	89,13±0,86*	87,20±0,65*	75,93±1,00
ЧСС 50 Вт	82,90±1,00	102,13±1,32*	95,24±0,87*	83,56±1,01
ЧСС 75 Вт	92,86±1,12	115,11±1,21*	105,69±0,97*	91,84±1,25
ΔЧСС 25 Вт, %	10,51±2,30	10,90±1,20	11,25±1,11	10,34±1,39
ΔЧСС 50 Вт, %	24,35±3,08	26,86±1,86	22,14±1,38	22,03±1,39
ΔЧСС 75 Вт, %	39,53±3,64	42,68±1,82	34,27±1,46	35,39±1,48

\* $p<0,01$ ; \*\* $p<0,001$

**Таблица 6. Параметры ИПМ ЛЖ у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)**

Параметры ИПМ	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ИПМ лежа	0,34±0,01	0,57±0,02**	0,47±0,02**	0,41±0,02
ИПМ сидя	0,55±0,02	0,71±0,02**	0,62±0,02	0,56±0,02
ИПМ 25 Вт	0,69±0,03	0,75±0,03	0,62±0,02	0,53±0,02**
ИПМ 75 Вт	0,87±0,04	0,92±0,04	0,75±0,03	0,64±0,02
ΔИПМ 25 Вт, %	100,91±11,16	35,24±5,68**	35,39±6,19**	33,28±5,23**
ΔИПМ 75 Вт, %	154,85±13,30	64,12±6,13**	63,24±6,79**	62,39±6,34**

\*\* $p<0,001$

Эти данные документируют хорошо известную гипотензивную эффективность периндоприла как ингибитора ангиотензинпревращающего фермента как в покое, так и при ФН, причем гипотензивная эффективность, достигнутая через 1 мес лечения периндоприлом (2-й визит), продолжала увеличиваться в последующий месяц комбинированной терапии с ивабрадином по всем измеренным параметрам АД ( $p<0,001$ ). В результате по данным измерения АД на последнем визите группа больных с ГБ не отличалась от контрольной по систолическому давлению лежа, сидя, при нагрузке 25 Вт и во всем спектре измерений ДАД. САД при нагрузке 50 и 75 Вт в основной группе было достоверно несколько выше ( $p<0,05$ ), чем контрольные значения, несмотря на достоверное уменьшение в сравнении с предыдущим визитом (см. табл. 3).

В плане нормализации темпа сердечных сокращений также отмечалась последовательная положительная динамика, причем в результате монотерапии периндоприлом (2-й визит). Интересно, что урежение ЧСС отмечалось не только в покое, но и при выполнении ФН. Это подчеркивает плеотропность блокады системы ренин-ангиотензин и косвенное влияние на симпатический тонус. В результате уменьшается нагрузка на миокард и потребность в кислороде при физическом усилии не только за счет гипотензивного эффекта, но и за счет уменьшения избыточной хронотропной активности, на что указывают данные табл. 5. Значения ЧСС в конце каждой ступени нагрузки – 25, 50, 75 Вт хотя и были больше соответствующих показателей

здоровых, но по степени прироста не отличались. Так, у пациентов основной группы исходно (1-й визит) ЧСС во всем диапазоне измерений, выполненных в покое и в ходе велоэргометрии, было выше соответствующих значений группы контроля ( $p<0,01$ ). Добавление ивабрадина к периндоприлу усилило брадикардический эффект, значительно выровняв группу пациентов с контрольной по ЧСС во всем диапазоне физиологических состояний. В положении лежа ЧСС в группе пациентов оставалось достоверно несколько выше (3-й визит). Следует отметить, что выраженный брадикардический эффект ивабрадина, выразившийся в достоверном абсолютном уменьшении ЧСС при мощности 25, 50 и 75 Вт на 3-м визите относительно 2-го визита не сопровождался изменением степени его прироста с каждой ступенью нагрузки. По параметру ΔЧСС 25 Вт (%), ΔЧСС 50 Вт (%), ΔЧСС 75 Вт (%) в течение всего периода исследования основная группа не отличалась от контрольной, что говорит о физиологической нормализации ЧСС и безопасности применения ивабрадина в суточной дозе 15 мг, не вызывающей хронотропной недостаточности по данным нагрузочного тестирования.

Двойное произведение – классический параметр, отражающий работу миокарда ЛЖ и, соответственно, степень потребления миокардом кислорода во время ФН. Он определяется как произведение ЧСС×САД/100. В контрольной группе этот параметр составил на высоте нагрузки 75 Вт: 129,61±2,25 усл. ед., у пациентов исходно 217,97±2,95 усл. ед. (1-й визит),  $p<0,001$ , с последователь-

ным уменьшением до  $165,31 \pm 2,12$  усл. ед.,  $p < 0,001$  (2-й визит) и  $136,27 \pm 2,25$  усл. ед. без достоверных различий с контролем (3-й визит). Таким образом, этот параметр в основной группе уменьшился на 32% от исходного на 2-м визите и на 60% от исходного – на 3-м, иллюстрируя эффект гемодинамической разгрузки периндоприлом в плане уменьшения постнагрузки ЛЖ как в покое, так и при умеренной ФН. Добавление ивабрадина следует оценить как эффективную стратегию, что позволило получить дополнительное снижение двойного произведения на 28% главным образом за счет уменьшения темпа сердечных сокращений во время ФН.

Параметр сосудистой жесткости (ИЖ) в основной группе был существенно выше группы контроля и, несмотря на значительный гипотензивный эффект, не претерпел достоверных динамических изменений (см. табл. 1), обнаруживая положительную тенденцию. Как показано в ряде работ, изменения структуры стенки аорты требуют значительного времени, обратное развитие неочевидно в течение 2 мес настоящего наблюдения. Интерпретацию ИЖ затрудняет еще и его зависимость от величины АД, т.е. при снижении АД его величина уменьшается.

ПФЭ периферических артерий, значительно сниженный исходно в основной группе, в ходе наблюдения полностью нормализовался. Эти данные вполне согласуются с возможностью периндоприла улучшать функцию сосудистого эндотелия и отчасти способны объяснить снижение АД как в покое, так и при ФН. Учитывая многочисленные данные о связи свойств сосудистого эндотелия периферических артерий со свойствами эндотелия артерий мозга и сердца, этот эффект является основой кардио- и церебропротекции [1].

Анализ динамики доплеровских показателей в основной группе (см. табл. 2) выявил достоверное уменьшение скорости трансмитрального потока в систолу ЛП (А) у пациентов на 2 и 3-м визитах ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными параметрами. Этот же параметр был единственным, обнаружившим достоверные отличия на 1-м визите от контрольной группы. Вероятно, это свидетельствует об определенном улучшении лузитропной функции ЛЖ, уменьшении предсердного вклада. Все же наиболее значимые параметры, например  $E_m$  и  $E/E_m$ , никакой динамики не имели. Поэтому совершенно обоснованным может быть вывод о низкой чувствительности общепринятых доплеровских параметров в оценке внутрисердечной гемодинамики в ответ на лечение гипотензивными средствами в течение раннего периода – нескольких месяцев при отсутствии достоверного уменьшения массы миокарда ЛЖ.

В 1995 г. С. Теи [10] был предложен параметр, характеризующий длительность фаз сердечного цикла, в течение которых не происходит перемещения крови, – фазы извольюмического сокращения и фазы извольюмического расслабления к продолжительности фазы изгнания крови в аорту. Данный показатель получил значительное распространение, учитывая его связь с систолической и диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ. В последнее время стало ясно, что традиционное определение ФВ не является чувствительным параметром, способным охарактеризовать небольшое ухудшение сократительной способности ЛЖ, которое распространено среди пациентов с ХСН с сохраненной ФВ [5]. Использование ИПМ ЛЖ как универсального в ситуации, когда способность к сокращению ЛЖ в определенной степени скомпрометирована, имеет преимущества. Например, при систолической дисфункции снижается скорость нарастания внутрижелудочкового давления, увеличивается период извольюмического сокращения, к тому же укорачивается период изгнания. С другой стороны, при ухудшении свойств релаксации увеличивается фаза извольюмического расслабления, что опять-таки приводит к увеличению этого показателя. В целом данный

индекс оценивается как высокочувствительный, способный выявить даже изменения функции ЛЖ при старении [9], а также те, что связаны с метаболическим синдромом как таковым, даже у пациентов без АГ, гипертрофии миокарда. Действительно, наши пациенты имели избыточную массу тела и ожирение в сравнении с группой контроля, и, возможно, метаболический синдром вносил вклад в патогенез диастолических расстройств как таковой. Тем не менее мы можем уверенно говорить, что снижение АД, также как и нормализация темпа сердечных сокращений, благоприятно влияет на приближение этого показателя к нормальным величинам, как это следует из табл. 6. Однако даже при нормализации ЧСС и АД этот индекс, измеренный в положении лежа, был значимо выше (на 20%) на 3-м визите в сравнении с контролем.

В литературе подтверждено значение этого индекса в оценке диастолических свойств у пациентов с АГ [4], доказана его связь с ИММЛЖ. Нами также подтверждено его значительное увеличение в состоянии покоя у гипертензивных пациентов основной группы исходно. Так же, как в работе Ю.А.Васюк и соавт. [2], при снижении АД нами отмечено уменьшение ИПМ ЛЖ. Авторы объясняют этот эффект тем, что улучшаются диастолические свойства миокарда. Другим объяснением может быть влияние постнагрузки на фазы сердечного цикла, т.е. самого АД. Клиническую значимость обсуждаемого показателя демонстрирует объемное проспективное исследование с участием 1915 пациентов с АГ, в котором было впервые установлено независимое прогностическое значение на сердечно-сосудистые осложнения и исходы [6]. Наши результаты подтверждают точку зрения авторов о том, что патологические значения индекса могут быть выявлены у пациентов с неизменными классическими эхокардиографическими параметрами трансмитрального потока.

Особенностью нашей работы было исследование этого параметра сидя, лежа и при выполнении ФН. Нами показано, что совершение ФН и изменение положения тела способны значительно влиять в сторону его увеличения как у здоровых, так и у пациентов с гипертензивным сердцем. Это значит, что при учащении работы данного органа происходит увеличение суммарных фаз сокращения и ослабления относительно продолжительности изгнания крови из ЛЖ. Очень важно и то, что здоровое сердце имеет значительный резерв, и в покое этот параметр составляет всего 34%, а при нагрузке возрастает в 2,5 раза, достигая 87% от длительности изгнания. Следует обратить внимание на то, что резерв прироста этого показателя у пациентов с ГБ снижен исходно и не увеличивается ни при эффективном снижении АД, ни при эффективном замедлении темпа сердечных сокращений, находясь на удивительно стабильном уровне 35–33% при нагрузке 25 Вт и 64–63% при выполнении нагрузки 75 Вт против увеличения на 100 и 150% соответственно в группе контроля. Этот феномен выявлен нами впервые и требует объяснения. С нашей точки зрения, данный параметр характеризует собственные свойства миокарда ЛЖ, преимущественно лузитропные, не отрицая вклада недостаточного прироста сократимости вследствие увеличения темпа сердечных сокращений. На ранних стадиях гипертензивного сердца нарушения релаксации и жесткости миокарда вряд ли способны привести к значительному увеличению ДАД в полости ЛЖ, но при выполнении ФН, ускорении ЧСС эти изменения становятся выраженными. Очевидно, гемодинамическая разгрузка способна улучшить фазовые показатели в покое, но не имеет решающего влияния на процессы расслабления миокарда при нагрузках, что может говорить об отсутствии изменения в кинетике ионов кальция, определяющих скорость релаксации миокарда ЛЖ. Результаты нашей работы и данные литературы свидетельствуют о возрастающей клинической ценности ИПМ, спо-

собствуют стимуляции его изучения в динамике, а также поиску новых эффективных маркеров миокардиальной дисфункции.

## Выводы

1. Применение препарата периндоприл является эффективным в коррекции АГ как в покое, так и во время ФН у пациентов с ГБ. Эффективность гемодинамической разгрузки под влиянием периндоприла также связана с его способностью урежать темп сердечных сокращений как в покое, так и во всем диапазоне ФН.
2. Добавление ивабрадина к терапии периндоприлом характеризуется эффективным брадикардическим эффектом без нарушения хронотропной активности при ФН у пациентов с ГБ.
3. ИПМ является высокочувствительным параметром, характеризующим глобальные свойства миокарда ЛЖ независимо от наличия диастолической дисфункции у пациентов с ГБ, не имеющих клинических проявлений ХСН. В положении сидя и при ФН характерным является его прирост пропорционально выраженности ФН как у здоровых, так и у больных с ГБ.
4. Гипотензивная терапия и замедление темпа сердечных сокращений под влиянием ивабрадина оказывают нормализующее влияние на ИПМ у пациентов с ГБ, не влияя на его степень прироста в положении сидя и при ФН. Степень прироста ИПМ в ходе выполнения ФН остается величиной, характеризующей собственные динамические свойства гипертрофированного миокарда, не тождественные его лузитропной функции.
5. Традиционные доплерографические показатели являются низкочувствительными в выявлении изменений параметров внутрисердечной гемодинамики под воздействием гипотензивной и пульсурежающей терапии у пациентов с АГ при отсутствии выраженной диастолической дисфункции.
6. В ходе кратковременной терапии периндоприлом и ивабрадином выявлена нормализация сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия периферических артерий, что создает основу для улучшения параметров сосудистой ригидности в последующем.

## Литература/References

1. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Монография. Под ред. П.А.Лебедева. Самара: Офорт, 2010. / Vlasova S.P., Il'chenko M.Yu., Kazakova E.B. et al. Disfunktsiia endoteliia i arterial'naia gipertenziia. Monografiia. Pod red. P.A.Lebedeva. Samara: Ofort, 2010. [in Russian]
2. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. Возможности использования индекса производительности миокарда левого желудочка в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии. Сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 162–6. / Vasiuk Yu.A., Khadzegova A.B., Ivanova S.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniia indeksa proizvoditel'nosti miokarda levogo zheludochka v otsenke effektivnosti lecheniia arterial'noi gipertenzii. Serdechnaia nedostatochnost'. 2012; 13 (3): 162–6. [in Russian]
3. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2004; 1: 31–6. / Lebedev P.A., Kalakutskii L.I., Vlasova S.P., Gorlov A.P. Fotopletizmografiia v otsenke elasticheskikh svoistv i reaktivnosti perifericheskikh arterii. Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2004; 1: 31–6. [in Russian]
4. Besli F, Basar C, Ekinozu I, Turker Y. Relationship between Tei index and PEP-derived myocardial performance index in sinus rhythm. Medicine 2015; 94 (29): 1112.
5. Biering-Sorensen T, Mogelvang R., de Knecht VC et al. Cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode: normal values and association with established echocardiographic and invasive measures of systolic and diastolic function. PLoS One 2016; 11 (4): 1–14.
6. Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Schnohr P, Jensen JS. Cardiac time intervals measured by tissue Doppler imaging M-mode: association with hypertension, left ventricular geometry and future ischemic cardiovascular diseases. J Am Heart Assoc 2016; 5: 1–14.
7. Muller-Werdan U, Stockle G, Werdan K. Advances in the management of heart failure: the role of ivabradine. Vasc Health Risk Management 2016; 12: 453–70.

8. Nagueh F, Smiseth OA, Appleton CP. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16 (3): 233–71.
  9. Sreenivasa Rumar ML, Ragaesekher D, Vanajakshamma V, Latheef K. Impact of metabolic syndrome on global left ventricular function. J Saudi Heart Assoc 2014; 26: 145–51.
  10. Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic function. J Cardiol 1995; 26: 135–6.
- 

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Иванова Ольга Федоровна** – аспирант каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: doc\_olga@bk.ru

**Лебедев Петр Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

**Введенская Ирина Петровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

**Комарова Марина Валериевна** – науч. сотр. лаб. систем анализа и обработки медицинских данных ФГБОУ ВО СамГМУ

**Паранина Елена Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ