

ПУЛЬСУРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.В. Шалаев^{1,2*}, Л.В. Кремнева², О.В. Абатурова²

¹ Областной кардиологический диспансер Областной клинической больницы №1 625023, Тюмень, ул. Одесская, 46А

² Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Рассматриваются вопросы пульсурежающей терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с применением блокатора I_f-каналов ивабрадина. Представленная доказательная база по использованию ивабрадина раскрывает его преимущества, недостатки и место в лечении кардиологических пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пульсурежающая терапия, ивабрадин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):79-84

Heart rate-lowering therapy in the treatment of chronic heart failure

S.V. Shalaev^{1,2*}, L.V. Silicic², O.V. Abaturova²

¹Regional Cardiology Clinic of Tyumen Regional Hospital №1. Odesskaya ul. 46A, Tyumen, 625023 Russia

²Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 46A, Tyumen, 625023 Russia

Aspects of heart rate-lowering therapy in patients with chronic heart failure using I_f-channel blocker ivabradine are discussed. The evidence-based data on ivabradine use reveal its advantages, disadvantages and place in the treatment of cardiac patients.

Key words: chronic heart failure, heart rate-lowering therapy, ivabradine.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):79-84

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shalaev@tokb.ru

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции в структуре смертности взрослого населения России. Исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Несмотря на существенные достижения последних лет в лечении ХСН, прогноз больных остается неблагоприятным. Показатели годовой смертности для пациентов с клинически выраженной ХСН в России достигают 12%. Прогрессирование заболевания зависит от степени активности нейрогормональных систем. Показатели выживаемости больных ХСН тесно связаны с содержанием в крови гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (САС). В исследовании J.H. Sohn и соавт. было показано, что имеется обратно пропорциональная зависимость между концентрацией катехоламинов крови и выживаемостью пациентов с ХСН [1].

Надежным маркером активности САС является частота сердечных сокращений (ЧСС). Повышение ЧСС при ХСН носит компенсаторный характер и направлено на поддержание минутного объема крови. Однако в условиях длительной гиперсимпатикотонии повыше-

ние ЧСС гемодинамически не выгодно. Увеличение ЧСС до 90-100 уд/мин при ХСН может приводить к парадоксальному снижению ударного объема [2]. В эксперименте было показано, что увеличение частоты стимуляции полосок папиллярных мышц сердца у пациентов с IV ФК ХСН приводит к резкому снижению сократимости и расслабления миокарда в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц [3]. Увеличение ЧСС сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде, уменьшением времени диастолической перфузии, перераспределением коронарного кровотока с обкрадыванием субэндокардиальных слоев миокарда, что в итоге приводит к ишемии миокарда. В условиях гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий увеличение ЧСС сопровождается повышением нагрузки на артериальную стенку, увеличением скорости турбулентного кровотока в месте стеноза, что повышает риск разрыва атеросклеротической бляшки.

Частота сердечных сокращений как фактор риска

В эпидемиологических и обсервационных исследованиях последних лет установлена взаимосвязь между ЧСС и продолжительностью жизни пациентов. Высокая ЧСС является независимым фактором риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смерти как у здоровых лиц, так и у больных ИБС, ХСН, сахарным диабетом [2, 4].

В исследовании A. Diaz и соавт., включавшем 24913 больных ИБС, установлено, что пациенты с ЧСС свыше 83 уд/мин имели более высокий риск общей [отно-

Сведения об авторах:

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель Областного кардиологического диспансера ОКБ №1; зав. кафедрой кардиологии ТюмГМА

Кремнева Людмила Викторовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ТюмГМА

Абатурова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор той же кафедры

шение рисков (ОР) 1,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-1,47; $p < 0,0001$] и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31; 95% ДИ 1,15-1,48; $p < 0,0001$) [5].

В исследовании BEAUTIFUL [6] ЧСС более 70 уд/мин являлась предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и была ассоциирована с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 34% ($p = 0,0041$), частоты госпитализаций по поводу ХСН – на 53% ($p < 0,001$), госпитализаций в связи с фатальными и нефатальными инфарктами миокарда (ИМ) – на 46% ($p = 0,0066$).

Подобные результаты были получены в исследовании EVEREST [4] с участием 1947 пациентов с ХСН [фракция выброса (ФВ) $< 40\%$]. Было показано, что прирост ЧСС на каждые 5 уд/мин у пациентов, имеющих ЧСС ≥ 70 уд/мин, приводит к повышению общей смертности (ОР 1,13; 95% ДИ 1,05-1,22; $p = 0,002$).

Детальный анализ взаимосвязи ЧСС и риска смерти выполнен Nabal M.V. и соавт. [7]. В зависимости от ЧСС 9097 пациентов ХСН были разделены на 5 групп: ЧСС 40-60 ($n = 1333$), 61-70 ($n = 2170$), 71-80 ($n = 2631$), 81-90 ($n = 1700$) и > 90 уд/мин ($n = 1263$). Показатели общей и сердечно-сосудистой смерти через год наблюдения были достоверно выше у пациентов, имеющих ЧСС > 90 уд/мин в сравнении с референтной группой (ЧСС 40-60 уд/мин).

В национальных и европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2012) ЧСС рассматривают как самостоятельный показатель, определяющий алгоритм выбора терапии. Однако безопасность урежения ЧСС < 50 уд/мин в специально спланированных исследованиях не изучали. Согласно российским рекомендациям по лечению хронической ИБС (2013), при лечении бета-адреноблокаторами (ББ) оптимальными считают значения ЧСС 55-60 уд/мин, а при рефрактерной стенокардии возможно урежение ЧСС до 50 уд/мин. Однако указанные значения ЧСС выбраны эмпирически и не имеют строгой доказательной базы. Безопасность урежения ЧСС менее 55-60 уд/мин у больных ИБС в настоящее время изучают в исследовании SIGNIFY. Для пациентов с ХСН нижние значения ЧСС не установлены. В российских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2012) не указаны целевые показатели ЧСС при ХСН.

Для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время используют 3 группы пульсурежающих препаратов: ББ, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ингибиторы I_f -каналов синусового узла.

ББ занимают ведущие позиции в лечении ХСН. Согласно международным и российским рекомендациям назначение ББ при ХСН относится к I A классу вмешательств. Данные рекомендации основаны на ре-

зультатах крупных рандомизированных исследований, в которых доказано снижение смертности пациентов со II-IV ФК ХСН для трех ББ: метопролола сукцинат (MERPHIT-HF, COMET), карведилола (COPERNICUS, COMET), бисопролола (GIBIS, GIBIS II, GIBIS III). Лечение больных ХСН ББ приводит к урежению ЧСС на 9-14 уд/мин, увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем на 5-9%, уменьшению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 46%, снижению риска общей и внезапной смерти на 34 и 43%, соответственно.

Мета-анализ 4 крупных рандомизированных исследований (MERPHIT-HF, GIBIS II, U.S. Carvedilol, SENIOR) подтвердил высокую эффективность ББ у больных ХСН с синусовым ритмом: снижение риска общей смерти в сравнении с плацебо составило 37% (95% ДИ 0,54-0,73; $p < 0,00001$), частота госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности снизилась на 32% (95% ДИ 0,49-0,68; $p < 0,001$) [8].

Следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях при лечении больных ХСН ББ использовали высокие дозы ББ. Целевые дозы ББ получали 43, 64 и 65% пациентов в исследованиях GIBIS II, MERPHIT-HF, COPERNICUS, соответственно [9-11]. В реальной клинической практике назначаемые дозы ББ, как правило, значительно ниже. По данным международного регистра IMPACT RECO рекомендуемые дозы ББ получают только 18% пациентов. Использование субмаксимальных доз ББ не сопровождается достаточным урежением ЧСС. По данным исследований PULSAR и ПРЕСТИЖ частота назначения ББ у больных ИБС составляет 68-70%, при этом почти у половины лиц ЧСС в покое превышает 70 уд/мин, а целевых значений ЧСС достигают около 6% пациентов [12]. Регистр «инфаркт миокарда», выполненный в США в 2013 г. показал, что только 1/3 пациентов при выписке из стационара получают ББ, а через год целевые дозы ББ принимают только 12% больных [13].

Увеличение дозы ББ не всегда приводит к дополнительному снижению ЧСС. В исследовании MERIT-HF при сравнении эффективности высоких (192 мг/сут, $n = 1202$) и низких (76 мг/сут, $n = 604$) доз метопролола XR/SL выявлено одинаковое урежение ЧСС и равнозначное снижение риска смерти (на 44% в группе низких и на 45% в группе высоких доз) [10]. Полученные результаты объясняют значительной индивидуальной чувствительностью пациентов к ББ.

При мета-анализе 22 исследований ($n = 19209$) обнаружено, что влияние ББ на смертность определяется не дозой ББ, а степенью урежения ЧСС [14]. Снижение ЧСС на 15 уд/мин было ассоциировано с уменьшением риска смерти больных с ХСН на 36%, в то время как менее выраженное урежение ЧСС (на 8 уд/мин) приводило только к 9% снижению риска смерти. Около тре-

ти пациентов ($n=5936$), включенных в данный мета-анализ, получали ББ, не влияющие на риск смерти при ХСН (атенолол, метопролол тартрат, буциндолол, небиволол). С учетом индивидуальных различий в чувствительности пациентов к ББ и отсутствия дозозависимого влияния ББ на смертность в настоящее время вопрос о назначении высоких доз ББ, превышающих максимально рекомендованные дозы, с целью более выраженного урежения ЧСС требует дальнейшего изучения. Более целесообразным считают назначение ивабрадина – препарата, относящегося к другой группе пульсурежающей терапии.

Новые возможности пульсурежающей терапии

Ивабрадин – единственный разрешенный в клинической практике представитель нового класса пульсурежающей терапии – блокаторов I_f -каналов синусового узла. I_f -канал состоит из 4 трансмембранных единиц, активируется цАМФ в период гиперполяризации мембраны, проницаем как для ионов Na^+ , так и ионов K^+ . Место связывания ивабрадина расположено на внутренней стороне канала, поэтому блокирование последнего возможно только при открытом состоянии канала, а эффективность ивабрадина зависит от исходной ЧСС: чем выше ЧСС, тем эффект ивабрадина выше [15]. Препарат селективно блокирует I_f -каналы синусового узла и не вызывает нарушения других электрофизиологических параметров миокарда [16].

Ивабрадин не влияет на активность симпатно-адреналовой системы, не вызывает снижения сократительной способности миокарда, вазодилатации и гипотензии. За счет урежения ЧСС препарат увеличивает длительность диастолы, дозозависимо снижает потребность миокарда в кислороде, не влияет на тонус коронарных артерий. Это обеспечивает адекватную перфузию миокарда как в покое, так и при физической нагрузке [17]. Эффективность ивабрадина у больных с ХСН оценена в крупных рандомизированных исследованиях.

В исследовании BEAUTIFUL [6] оценивали влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка [фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<40\%$]. Все пациенты имели синусовый ритм (ЧСС ≥ 60 уд/мин), стабильное течение стенокардии и сердечной недостаточности на протяжении, как минимум, 3 мес до включения в исследование. Средняя ЧСС при включении в исследование была 71,6 уд/мин, ФВ ЛЖ = 32,4%. Средняя продолжительность наблюдения составила 19 мес. Первичная конечная точка была комбинированной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации в связи с острым ИМ и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

Все пациенты принимали стандартную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 90% пациентов, ББ – 87%, статины – 74%, антитромбоцитарные препараты – 94%, диуретики – 59%, нитраты – 43% больных. После рандомизации ивабрадин был назначен 5479 пациентам, 5438 получали плацебо. Начальная доза ивабрадина составляла 5 мг 2 р/сут, через 2 нед проводили титрацию дозы. При ЧСС ≥ 60 уд/мин дозу препарата увеличивали до 7,5 мг 2 р/д. При ЧСС <50 уд/мин или появлении симптомов, связанных с брадикардией, дозу ивабрадина уменьшали с 7,5 мг до 5 мг. Препарат отменяли, если при приеме ивабрадина в дозе 10 мг/сут ЧСС была <50 уд/мин или имелись признаки симптомной брадикардии.

Средняя доза ивабрадина через 1 мес лечения составила 6,18 мг 2 р/д. Урежение ЧСС через 6, 12, 18 и 24 мес в сравнении с плацебо составило 7,2; 6,4; 6,0; 5,6 уд/мин, соответственно. У пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд/мин снижение ЧСС было более выраженным и составило 9,0; 7,9; 7,5; 6,9 уд/мин, соответственно.

При терапии ивабрадином не произошло статистически значимого снижения первичной комбинированной конечной точки (ОР 1,00; 95% ДИ 0,91-1,1; $p=0,94$). Не установлено различий между анализируемыми группами в частоте сердечно-сосудистой (ОР 1,07; $p=0,32$), сердечной (ОР 0,98; $p=0,33$) смертности, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,99; $p=0,85$), частоте инфаркта миокарда (ОР 0,87; $p=0,16$), инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии (ОР 0,95; $p=0,5$), операций по реваскуляризации миокарда (ОР 0,83; $p=0,078$).

Среди больных с ЧСС ≥ 70 уд/мин различий в частоте развитии первичной конечной точки между группами больных также не выявлено (ОР 0,91; $p=0,17$). Сопоставимой была частота развития сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,02; $p=0,82$). Вместе с тем достоверно уменьшилась частота госпитализаций по поводу ИМ, ИМ и нестабильной стенокардии, снизилась потребность в реваскуляризации миокарда (на 36, 22%, 30%, соответственно; $p<0,01$).

При дополнительном анализе результатов исследования BEAUTIFUL показано, что наибольшее снижение частоты госпитализаций по поводу ИМ (на 42%; $p<0,01$) происходит среди больных, имеющих симптомы стенокардии. Этот эффект был наиболее выражен в подгруппе больных с ЧСС ≥ 70 уд/мин, у которых снижение частоты госпитализаций по поводу ИМ составило 73%, а потребности в реваскуляризации миокарда – 59%.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили экспертам Европейского и Российского общества кардиологов рекомендовать использовать ивабрадин у больных ИБС с систолической дисфункцией миокарда при ЧСС ≥ 70 уд/мин для снижения риска коронарных со-

бытий (ИМ, нестабильной стенокардии, операций по реваскуляризации миокарда). Вместе с тем следует помнить, что в исследовании BEAUTIFUL ивабрадин назначали дополнительно к интенсивной медикаментозной терапии – 87% пациентов получали ББ.

Влияние ивабрадина на смертность у больных ХСН с ЧСС ≥ 70 уд/мин изучали в исследовании SHIFT [18]. В исследование было включено 6558 пациентов с ХСН II-III ФК (ФВ ЛЖ $< 35\%$ и синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 уд/мин). Средний возраст пациентов составил 60,4 года. Ишемическая этиология ХСН была у 4418 больных (68%). После рандомизации 3268 пациентам был назначен ивабрадин 5 мг 2 р/д с титрацией дозы до 7,5 мг 2 р/сут. При ЧСС менее 50 уд/мин или симптомной брадикардии дозу препарата уменьшали до 5 мг/сут. Средняя доза ивабрадина к концу исследования составила 6,5 мг 2 р/сут. Период наблюдения составил 22,9 мес.

Ивабрадин назначали дополнительно к традиционной терапии, включающей ИАПФ, 91% больных, ББ – 89%, диуретики – 84%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 61% пациентов.

Первичная конечная точка была комбинированной, и включала смерть по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу обострения ХСН.

Несмотря на прием ББ, исходная ЧСС была высокой и составила 79,5 уд/мин в группе ивабрадина и 80,1 уд/мин в группе плацебо. Назначение ивабрадина приводило к урежению ЧСС на 15,4 уд/мин на 28 день наблюдения, на 9,1 уд/мин – через 12 мес наблюдения и на 8,1 уд/мин – к завершению исследования.

Применение ивабрадина приводило к достоверному (на 18%) снижению первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу обострения ХСН (ОР 0,82; 95% ДИ 0,75-0,90; $p < 0,0001$). Снижение частоты развития первичной конечной точки происходило преимущественно за счет снижения риска смерти вследствие сердечной недостаточности (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,94; $p = 0,014$), уменьшения госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66-0,83; $p < 0,0001$) и госпитализаций по всем причинам (ОР 0,89; 95% ДИ 0,82-0,96; $p = 0,003$). Частота общей ($p = 0,092$) и сердечно-сосудистой ($p = 0,128$) смерти достоверно не различалась. Эффективность ивабрадина имела дозозависимый характер. При увеличении дозы препарата до 15 мг/сут наблюдали значимое снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 25-29% [19].

В последующие годы было проведено несколько субанализов исследования SHIFT. В субанализе, выполненном M. Voigt и соавт. [20], анализировали эффективность ивабрадина в зависимости от исходных значе-

ний ЧСС (в группах больных с ЧСС менее 75 уд/мин и более указанного значения). Установлено, что эффект препарата зависел от исходной ЧСС и был наиболее выражен в группе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин. На значение ивабрадина пациентам, имеющим ЧСС ≥ 75 уд/мин, приводило к достоверному снижению всех основных сердечно-сосудистых событий: общей смерти на 17% ($p = 0,011$), смерти от сердечно-сосудистых событий на 17% ($p = 0,016$), смерти от ХСН на 39% ($p = 0,0006$), частоты госпитализаций по любой причине на 18% ($p < 0,0001$), госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 30% ($p < 0,0001$).

В 2010 г. был опубликован субанализ Swedberg и соавт. [19]. Эффективность ивабрадина оценивали в зависимости от принимаемой дозы ББ. Были выделены 5 групп пациентов: не принимавшие ББ, принимавшие ББ в дозе $< 25\%$ от целевой ($n = 908$), 25-50% ($n = 1624$), 50-100% ($n = 1693$) и $\geq 100\%$ ($n = 1488$) от целевой дозы. Около четверти пациентов (26%) принимали целевые дозы ББ, 56% ($n = 3181$) больных получали, по крайней мере, 50% от целевой дозы ББ. Основными причинами недостижения целевых доз ББ были: артериальная гипертензия – 44%, слабость – 32%, одышка – 14%, головокружение – 13%, брадикардия – 6% случаев. 16% больных получали ББ, не оказывающие влияния на смертность. Исходная доза ББ не оказывала значимого влияния на ЧСС. Пациенты, получавшие дозу ББ $< 25\%$ от целевой, имели ЧСС 80,6 уд/мин, достижение целевой дозы ББ приводило к снижению ЧСС до 78,9 уд/мин. Достоверное снижение первичной конечной точки выявлено во всех подгруппах пациентов, принимавших ББ в дозе $< 50\%$ от целевых показателей. Назначение ивабрадина пациентам, получавшим $\geq 50\%$ от целевой дозы ББ, не снижало частоту комбинированной конечной точки (ОР 0,880; ДИ 85% 0,72-1,07; $p = 0,193$) и частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОР 0,83; ДИ 0,65-1,05; $p = 0,119$). Целесообразность назначения ивабрадина пациентам, принимающим ББ в дозе $\geq 50\%$ от целевых показателей, требует уточнения.

В 2013 г. выполнен субанализ эффективности и безопасности лечения ивабрадином пациентов с тяжелым течением ХСН. Назначение ивабрадина 272 пациентам с ФВ ЛЖ $< 20\%$ и ЧСС ≥ 75 уд/мин приводило к снижению на 25% ($p = 0,045$) риска развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу обострения ХСН), риск сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 32% ($p = 0,034$) и частота госпитализаций по поводу ХСН – на 30% ($p = 0,034$) [21].

Учитывая результаты исследования SHIFT и данные субанализов, эксперты рекомендуют назначать ивабрадин больным II-IV ФК ХСН в дополнение к ББ при си-

нусовом ритме и ЧСС ≥ 70 уд/мин (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

Показания к назначению ивабрадина продолжают обсуждать. В Национальных рекомендациях по лечению ХСН четвертого пересмотра ивабрадин рекомендован для снижения риска суммы смертей и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН. Европейское общество кардиологов рекомендует назначать ивабрадин для снижения частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, поскольку в исследовании SHIFT достоверного влияния ивабрадина на показатели общей смертности получено не было, но достоверно снижалась частота госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН. К настоящему времени нет единого мнения, при какой ФВ ЛЖ и ЧСС следует назначать ивабрадин в дополнение к ББ. В Национальных рекомендациях (2012) ивабрадин рекомендуют назначать пациентам ХСН при ФВ ЛЖ $< 40\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин. Европейское общество кардиологов использует показатели, соответствующие критериям исследования SHIFT – ФВ $< 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин. Европейское агентство по контролю за применением лекарственных препаратов, ориентируясь на данные субанализов, рекомендует назначать ивабрадин при ЧСС ≥ 75 уд/мин. Вместе с тем следует помнить, что, в отличие от ивабрадина, ББ достоверно снижают риск смерти. Поэтому, согласно отечественным и международным рекомендациям, терапию ХСН следует начинать с ББ, увеличивая дозы до максимально переносимых, и только при невозможности дальнейшей титрации доз ББ присоединять к лечению ивабрадин.

В связи с высокой эффективностью ивабрадина в снижении риска коронарных событий у больных ХСН – частоты госпитализаций по поводу ИМ, нестабильной стенокардии, операций по реваскуляризации миокарда (BEAUTIFUL), а также риска сердечно-сосудистой смерти среди пациентов с ЧСС > 75 уд/мин (SHIFT), был поставлен вопрос о целесообразности его применения в лечении хронической ИБС без признаков ХСН. Решению этого вопроса посвящено недавно законченное исследование SIGNIFY.

В исследование включено 19102 пациента со стабильной стенокардией без признаков ХСН, из которых 9550 получали ивабрадин, 9552 – плацебо. Средняя ЧСС при включении в исследование составила 77,2 уд/мин. Все пациенты имели, как минимум, один большой неблагоприятный прогностический показатель: \geq II ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (63% от числа включенных), признаки ишемии миокарда или госпитализацию в стационар по поводу коронарных событий в предшествующий год или несколько малых факторов – холестерин липопротеидов высокой плотности < 1 ммоль/л

или холестерин липопротеидов низкой плотности > 4 ммоль/л, несмотря на липидснижающую терапию, сахарный диабет 1 или 2 типа, заболевания периферических артерий, возраст > 70 лет, курение. Антиагреганты и антикоагулянты получали 97,7%, ББ – 83,1%, ИАПФ – 59,3%, статины – 92,2% пациентов. В дополнении к указанной терапии был назначен ивабрадин, доза которого могла составлять 5,0 или 7,5 или 10 мг 2 р/д в зависимости от ЧСС. Длительность наблюдения составила 27,8 мес.

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ) значительно не различалась между группой ивабрадина (6,8%) и плацебо (6,4%; ОР 1,08; $p=0,2$), так же, как и риск смерти от любой причины (ОР 1,06; $p=0,35$). Среди пациентов со ФК II-IV ФК стенокардии зарегистрировано даже повышение достижения первичной конечной точки – частоты сердечно-сосудистых смертей и нефатального инфаркта миокарда (3,4% против 2,9% случаев в год; ОР 1,18; $p=0,02$), развития фибрилляции предсердий (4,86 против 4,08%) и брадикардии (17,9% против 2,1%).

Итак, согласно исследованию SIGNIFY, добавление ивабрадина к терапии, назначенной в соответствии с существующими рекомендациями больным стабильной стенокардией без признаков ХСН, не улучшает прогноз заболевания. В группе пациентов с высоким ФК стенокардии указанная терапия даже увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий ($p=0,02$).

Поэтому Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств объявило, что пересмотрит свое разрешение для ивабрадина.

К недостаткам данного исследования относят следующие факты. Часть пациентов в исследовании SIGNIFY получала верапамил и дилтиазем. У этих пациентов был выше риск первичной конечной точки (ОР 1,61) и смерти (ОР 1,93). Кроме того, часть пациентов принимала ивабрадин в дозе, превышающей максимально рекомендованную в инструкции (10 мг 2 р/д). Эксперты Европейского агентства по контролю за оборотом лекарственных средств считают, что не следует начинать терапию ивабрадином с высоких доз. Стартовая доза препарата у больных со стенокардией напряжения II-IV ФК не должна превышать 5 мг 2 р/сут, а максимальная – 7,5 мг 2 р/сут. Авторы исследования обращают внимание на тот факт, что у больных стабильной стенокардией без признаков ХСН повышенная ЧСС является лишь маркером сердечно-сосудистого риска, но не определяет прогноз заболевания.

Заключение

Таким образом, результаты законченных к настоящему времени исследований свидетельствуют, что ивабрадин следует назначать в дополнении к ББ боль-

ным II-IV ФК ХСН при синусовом ритме и ЧСС более 70 уд/мин (BEAUTIFUL, SHIFT). Больные со стабильной стенокардией без признаков ХСН и ЧСС более 70 уд/мин не получают пользы от добавления ивабрадина к терапии, назначенной в соответствии с существующими рекомендациями (SIGNIFY).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
- Hasenfuss G., Holubarsch C., Herman H.P. et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with nonfailing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994; 15: 164-70.
- Bohm M., Schwinger R.H., Koch A. et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* 1994;74:959-69.
- Green S.J., Vaduganathan M., Wilcox J.E. et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. *Heart Failure* 2013; 6: 488-06.
- Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradin for patient with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 807-16.
- Habal MV, Liu PP, Austin PC, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalization on patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7(1):12-20.
- Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *JACC: Heart Fail* 2013;1(1): 21-8.
- Lechart P., Hulot J.S., Escolano S. et al. Heart rate cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428-33.
- Gullestad L., Wikstrand J., Deedwania P., et al., MERIT – HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/ Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT – HF). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:252-9.
- Hartmann F, Katus HA. Beta blockers in heart failure therapy with special reference to the COPERNICUS Study. *Herz* 2002;27 Suppl 1:30-4.
- Lugai MI, Lysenko AF. Analysis of drug therapy for coronary heart disease in Ukraine: results of the PULSAR. *Ukrainskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2010; 3: 36-43. Ukrainian (Лугай М.И., Лысенко А.Ф., Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR. *Украинский Кардиологический Журнал* 2010;3: 36-43).
- Wood S. Right drugs, inadequate dose: do AMI performance measures need dosing data? Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/809807>. Accessed by 03.02.2015.
- McAlister F.A. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
- Bucchi A., Baruscotti M., DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node If channel by ivabradin. *J Gen Physiol* 2002;120:1-13.
- Camm A.J., Lau C.P. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S16257) in adult patient with normal electrophysiology. *Drug R D* 2003;4:83-9.
- Vilaine J.P., Bidouard J.P., Lesage L., et al. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:688-96.
- Borer J.S., Bohm M., Ford I., et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systole heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012;33 (22):2813-20.
- Swedberg K., Komajda M., Bihm M. et al. On behalf of the SHIFT investigators ivabradine and outcomes in chronic failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;275:875-85.
- Bohm M., Borer J.S., Ford I., et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):11-22.
- Borer J.S., Bohm M., Ford I., et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol* 2014; 113(3):497-503.

Поступила: 04.12.2014

Принята в печать: 06.12.2014