

## Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2

Ю.А. Карпов<sup>1</sup>, М.Г. Глезер<sup>2</sup>, Ю.А. Васюк<sup>3</sup>, Р.Т. Сайгитов<sup>2</sup>, Е.Л. Школьник<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Российский кардиологический научно-производственный комплекс; <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; <sup>3</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

### Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results

Yu.A. Karpov<sup>1</sup>, M.G. Glezer<sup>2</sup>, Yu.A. Vasyuk<sup>3</sup>, R.T. Saygitov<sup>2</sup>, E.L. Shkolnik<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>3</sup>Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

**Цель.** Оценить эффективность комбинированной терапии ивабрадином и β-адреноблокаторами (β-АБ) в сравнении с тактикой титрования доз β-АБ.

**Материал и методы.** В многоцентровое, открытое, контролируемое исследование включены 1104 пациента со стабильной стенокардией (СтС) II-III функционального класса (ФК), синусовым ритмом при частоте сердечных сокращений (ЧСС) ≥60 уд/мин на фоне регулярной терапии β-АБ, доза которого не должна быть максимальной. Больных включали в группу (гр.) «обычной» терапии (терапия β-АБ с титрацией дозы до максимально переносимой) – 228 (20,7%) пациентов и в гр. ивабрадина – 876 (79,3%) больных.

**Результаты.** Исходно гр. не различались по основным клинико-демографическим характеристикам. Добавление ивабрадина к стабильной терапии β-АБ привело к более существенному снижению ЧСС, чем в гр. обычной терапии к 16 нед. лечения – 61±6 и 63±8 уд/мин (p=0,001). К окончанию лечения в гр. ивабрадина было достоверно большее количество пациентов с I ФК стенокардии – 37,1% vs 28% (p=0,017). При учете приступов стенокардии за период с 8 по 16 нед. в гр. ивабрадина было отмечено существенно меньшее число приступов стенокардии по сравнению с гр. обычной терапии – 4 (2;10) vs 6 (2;15), соответственно (p=0,015). В гр. обычной терапии достоверно чаще в сравнении с гр. ивабрадина отмечались побочные эффекты (ПЭ) в виде приступов удушья, одышки, гипотонии и утомляемости. В целом в гр. ивабрадина отмечено в 2 раза меньше ПЭ, чем в гр. обычной терапии – 18,4% и 9,4%, соответственно (p<0,001).

**Заключение.** Комбинированная терапия β-АБ и ивабрадином отличалась высокой безопасностью, а также выраженным антиангинальным действием, что привело к значительному улучшению клинического состояния больных СтС по сравнению с тактикой титрации доз β-АБ.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, лечение, β-адреноблокаторы, качество жизни, ивабрадин.

**Aim.** To compare the effectiveness of the combination therapy with ivabradine and β-adrenoblockers (β-AB) and the dose-titration β-AB therapy.

**Material and methods.** This multi-centre, open, controlled study included 1104 patients with functional Class (FC) II-III stable angina (SA), sinus rhythm, and heart rate (HR) ≥60 bpm, who received regular β-AB therapy in submaximal doses. The participants were divided into the standard therapy group (β-AB therapy with the dose titration to the maximal tolerated dose; 228 patients (20,7%)) and the ivabradine therapy group (876 patients (79,3%)).

© Коллектив авторов, 2011  
e-mail: eshkolnik@mail.ru

[<sup>1</sup>Карпов Ю.А. – руководитель отдела ангиологии, зам. генерального директора, <sup>1</sup>Глезер М.Г. – зав. лабораторией функциональной диагностики и рациональной фармакотерапии ССЗ, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, <sup>3</sup>Васюк Ю.А. – проректор по учебно-клинической и лечебной работе, <sup>2</sup>Сайгитов Р.Т. – доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии, <sup>3</sup>Школьник Е.Л. (\*контактное лицо) – доцент кафедры клинической и функциональной диагностики ФПДО].

**Results.** Both groups were comparable by main demographical and clinical characteristics. Adding ivabradine to the  $\beta$ -AB therapy resulted in a more pronounced HR reduction at Week 16, compared to the standard therapy group ( $61 \pm 6$  vs.  $63 \pm 8$  bpm;  $p=0,001$ ). By the end of the study, the percentage of the patients with FC I SA was significantly higher in the ivabradine group than in the standard therapy group (37,1% vs. 28%;  $p=0,017$ ). The average number of angina attacks between Weeks 8 and 16 was significantly lower in the ivabradine group than in the standard therapy group – 4 (2;10) vs. 6 (2;15), respectively ( $p=0,015$ ). In the standard therapy group, the incidence of adverse events, such as dyspnoea, hypotension, and fatigue, was significantly higher than in the ivabradine group – 18,4% vs. 9,4%, respectively ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** In SA patients, the combination therapy with  $\beta$ -AB and ivabradine demonstrated good tolerability, safety, and high antianginal effectiveness, which resulted in a more pronounced clinical improvement, compared to the dose-titration  $\beta$ -AB therapy.

**Key words:** Stable angina, treatment,  $\beta$ -adrenoblockers, quality of life, ivabradine.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Наиболее распространенным проявлением ИБС является стабильная стенокардия (СтС). По данным эпидемиологического исследования ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной тЕрапии в РосСии. ПредуКтал МВ в комплЕксной вторичной профилаКтике у пациенТов с ИБС и сопутствующими заболеВаниями) у 27,7% пациентов определен III-IV функциональный класс (ФК) СтС [1]. Несмотря на комплексную медикаментозную терапию, среднее число приступов стенокардии в неделю составило 5,02, а у 17,7% отмечалось > 10 приступов. Лечение больных СтС, прежде всего, направлено на предотвращение развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и улучшение качества жизни (КЖ) за счет уменьшения частоты ангинозных приступов и потребности в приеме нитратов. Первое – улучшение прогноза достигается назначением антиагрегантов, статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Второе направление – уменьшение частоты приступов стенокардии, уменьшение степени и выраженности ишемии миокарда, улучшение КЖ. С этой целью назначают антиангинальные препараты гемодинамического: нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), ингибиторы  $I_f$  тока, антагонисты кальция (АК), и метаболического действия. Недостаточное устранение приступов стенокардии и ишемии миокарда приводит не только к низкому КЖ этих пациентов, но и к ухудшению прогноза [2-5]. Как показали результаты российского исследования АЛЬТЕРНАТИВА (АнтиангинаЛЬная эффекТивность и пЕреносимость кораксаНА (ивабрадина) и оценка качества жиЗни пациенТов со стаБильной стенокардией (эпидемиологическая часть)), частота приступов стенокардии у пациентов прямо связана с частотой сердечных сокращений (ЧСС) [6]. В среднем ЧСС у пациентов со стенокардией, даже находящихся на терапии  $\beta$ -АБ, в реальной клинической практике составляет 81 уд/мин. Это обусловлено, главным образом, тем, что  $\beta$ -АБ назначаются в недостаточных дозах. Это связано как с недооценкой врачами необходимости снижения ЧСС до рекомендованного уровня 50-60 уд/мин, так и с невозможностью увеличивать дозы  $\beta$ -АБ из-за побочных эффектов (ПЭ): гипотония, бронхоспазм, слабость, метаболические нарушения.

Появление в клинической практике первого ингибитора  $I_f$  тока ивабрадина открывает новые

возможности в лечении пациентов со СтС. Выполненные ранее исследования продемонстрировали высокую антиангинальную эффективность ивабрадина при хорошем профиле переносимости. Принципиальное отличие эффекта ивабрадина (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) от  $\beta$ -АБ состоит в том, что препарат действует исключительно на ЧСС и не влияет на уровень АД, сердечного выброса (СВ), сократимость миокарда. Это позволяет использовать его в тех ситуациях, когда применение  $\beta$ -АБ ограничено.

На сегодняшний день ивабрадин может применяться у пациентов со СтС при противопоказаниях или невозможности назначения  $\beta$ -АБ, а также в комбинации с  $\beta$ -АБ при их недостаточной эффективности. Как показали исследования ASSOCIATE (Evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a beTa-blockEr), BEAUTIFUL (MorBidity-mortality EvAIUation of The If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and leFt ventricULar dysfunction), добавление ивабрадина к терапии  $\beta$ -АБ позволяет получить дополнительный антиангинальный и противоишемический эффект и хорошо переносится пациентами [7-8].

В Европейских и Российских рекомендациях по ведению больных СтС в качестве антиангинального средства в первую очередь предлагается назначить полную дозу  $\beta$ -АБ, а в дальнейшем, при недостаточной эффективности, использовать комбинированную терапию. В повседневной практике часто используются небольшие дозы  $\beta$ -АБ, которые не позволяют эффективно контролировать приступы стенокардии и достигать целевой ЧСС, и приверженность этим препаратам довольно низкая [9-11]. Ранее в исследовании КОНТРОЛЬ (антиангинальная эффекТивность и переносимость кОраксаНА в ТеРапии пациенТов со стаБильной стенокардией) была показана высокая антиангинальная эффективность ивабрадина у пациентов с недостаточно эффективной предшествующей терапией  $\beta$ -АБ по сравнению с обычной терапией [12].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности комбинированной терапией ивабрадином и  $\beta$ -АБ в сравнении с тактикой титрования доз  $\beta$ -АБ.

## Материал и методы

В многоцентровом, открытом, контролируемом, проспективном исследовании с последовательным включением пациентов участвовали 389 врачей из 72 городов

Таблица 1

Характеристика доз β-АБ в исследовании КОНТРОЛЬ-2

β-адреноблокатор	Стартовая дозировка мг/сут	максимальная дозировка мг/сут
Атенолол	25	100
Бисопролол	2,5	10
Бетаксолол	10	20
Карведилол	25	100
Небиволол	2,5	5
Метопролола сукцинат	50	200
Метопролола тартрат	50	200
Пропранолол	20	320

Российской Федерации (РФ), из них кардиологи – 232 (60,6%), терапевты – 121 (31,6%), врачи общей практики – 30 (7,8%) человек. За период с ноября 2009г по апрель 2010г врачами было включено в исследование 1104 пациента в соответствии со следующими критериями включения и исключения:

**Критерии включения**

- Мужчины и женщины с верифицированной стенокардией напряжения II-III ФК
- Длительность анамнеза СтС не менее 3 мес., частота приступов стенокардии  $\geq 3$  в нед.
- Синусовый ритм при ЧСС  $\geq 60$  уд/мин;
- Возраст  $\geq 18$  лет
- Подписание информированного согласия на участие в исследовании.
- Использование пациентами в регулярной терапии СтС β-АБ, доза которого не должна быть максимальной для лечения СтС (таблица 1).

**Критерии исключения**

- ХСН III-IV ФК
- Отсутствие синусового ритма
- Систолическое артериальное давление (САД) в покое  $>180$  мм рт. ст.
- Диастолическое АД (ДАД) в покое  $>100$  мм рт.ст.
- Прием верапамила, дилтиазема

В соответствии с протоколом исследования больные включались в соотношении 1:4 в группу (гр.) «обычной» терапии (терапия β-АБ с последовательной титрацией дозы до максимально переносимой) – 228

Таблица 2

Общая характеристика больных, включенных в исследование КОНТРОЛЬ (n=1075)

Показатель	Гр. «Обычная» терапия, n=228	Гр. ивабрадин, n=876	p
Возраст, годы	61,2 $\pm$ 9,3	60,0 $\pm$ 9,6	0,097
$\geq 65$ лет, абс.	70 (31,5)	248 (29,6)	0,633
Женщины, абс.	105 (46,1)	437 (49,9)	0,339
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 $\pm$ 4,4	28,7 $\pm$ 5,1	0,603
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , абс.	76 (33,3)	275 (31,4)	0,638
САД, мм рт.ст.	144,9 $\pm$ 15,6	143,0 $\pm$ 17,5	0,115
ДАД, мм рт.ст.	86,8 $\pm$ 8,6	86,5 $\pm$ 8,9	0,409
ЧСС, уд/мин	83,2 $\pm$ 10,9	85,1 $\pm$ 10,4	0,015
ФВ, %	55,3 $\pm$ 7,7	56,0 $\pm$ 8,4	0,588
Общее число приступов стенокардии	7 (4;12)	7 (4;10)	0,818
Общее число таблеток нитроглицерина	7 (4;11)	7 (4;10)	0,846
Стенокардия III ФК, %	67 (29,5)	279 (31,9)	0,538
ИМ, %	91 (39,9)	320 (36,5)	0,387
АКШ, %	18 (7,9)	41 (4,7)	0,079
ЧТКА, %	15 (6,6)	38 (4,3)	0,216
Коронароангиография, %	48 (21,1)	139 (15,9)	0,078
Положительная стресс-ЭхоКГ, %	10 (4,4)	48 (5,5)	0,622
Положительный тест с физической нагрузкой, %	123 (53,9)	480 (54,8)	0,877
Курение, %	46 (20,2)	178 (20,3)	1,000
АГ, %	202 (88,6)	745 (85,0)	0,207
ХСН, %			
I ФК	56 (24,6)	163 (18,6)	df=2
II ФК	107 (46,9)	412 (47,0)	0,078
Сахарный диабет, 1/2 типа, %	34 (14,9)	130 (14,8)	1,000
Заболевания периферических сосудов, %	28 (12,3)	107 (12,2)	1,000
МИ или ТИА, %	16 (7,0)	37 (4,2)	0,113
Бронхиальная астма, %	2 (0,9)	17 (1,9)	0,394
ХОБЛ, %	19 (8,3)	89 (10,2)	0,483
Депрессия, %	17 (7,5)	80 (9,1)	0,506
Нарушение эрекции, %	24 (19,5)	87 (19,8)	1,000

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ФВ – фракция выброса, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

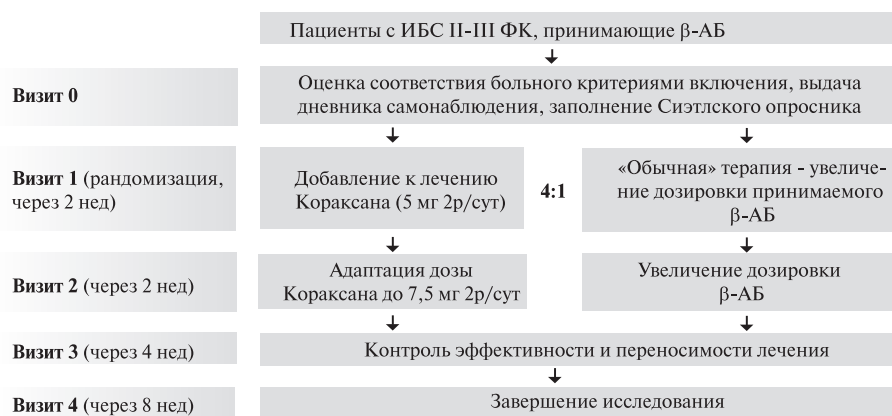


Рис. 1 Дизайн исследования.

(20,7%) пациентов и в гр. ивабрадина – 876 (79,3%) больных. После установления факта соответствия пациента критериям включения и отсутствия факторов исключения врач на визите 0 выдавал всем больным «Дневник пациента» (рисунок 1). Через 2 нед. на визите 1 каждый 1-й пациент включался в гр. «обычного» лечения, а 4 последующих в гр. с добавлением препарата ивабрадин.

При нормальном распределении количественных переменных приводится среднее арифметическое значение и стандартное отклонение, при отклонении распределения от нормального приводится медиана с 25 и 75 перцентилиями. Сравнение количественных переменных в анализируемых гр. проводили с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок (при параметрическом распределении данных) или с помощью критерия Манна-Уитни (при непараметрическом распределении данных); при анализе изменений количественных показателей в ходе лечения – с помощью t-критерия Стьюдента для парных значений или критерия Уилкоксона, соответственно. Сравнение дискретных признаков в независимых гр. выполнено с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йейтсу. Изменение дискретных признаков в результате лечения определялось по МакНимару. Статистически значимыми считали различия переменных при  $p < 0,05$ .

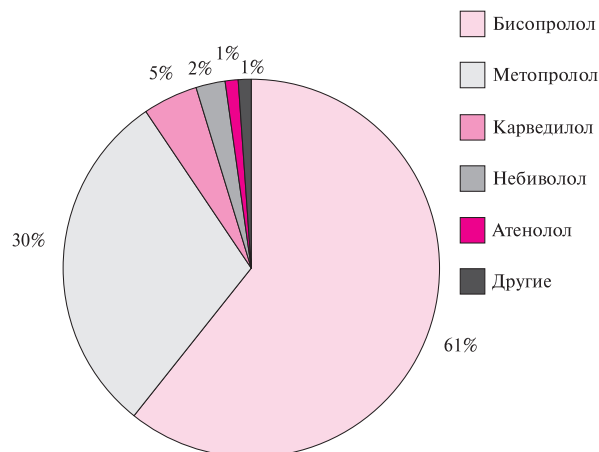


Рис. 2  $\beta$ -АБ, применяемые на момент начала исследования.

## Результаты

Исходно гр. не различались по основным клинико-демографическим характеристикам за исключением достоверно более высокой исходной ЧСС в гр. ивабрадина, что, по-видимому, объясняется открытым характером исследования и дефектами при распределении больных в исследование (таблица 2).

Пациенты обеих гр. получали адекватную стандартную терапию: > 80% больных – ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), ¼ пациентов – статины и > 90% – антиагреганты (таблица 3).

Из  $\beta$ -АБ наиболее часто назначались бисопролол и метопролол (рисунок 2).

Важно отметить, что частота назначения отдельных  $\beta$ -АБ в сравниваемых гр. была одинаковой, однако в гр. ивабрадина исходно дозы  $\beta$ -АБ были достоверно более высокими (таблица 4).

Титрация доз  $\beta$ -АБ до максимально переносимых привела к существенному снижению ЧСС до  $63 \pm 8$  уд/мин к 4 визиту (рисунок 3). В то же время добавление ивабрадина к терапии  $\beta$ -АБ привело к еще более существенному снижению ЧСС до  $61 \pm 6$  уд/мин к шестнадцать нед лечения ( $p = 0,001$  с гр. обычной терапии). В обеих гр. целевых значений ЧСС (55-60 уд/мин) для больных СтС достигла половина больных.

В гр. «обычной» терапии к концу исследования (ВИЗИТ 4)  $\beta$ -АБ продолжали получать 227 (99,6%) паци-

Таблица 3

Препараты	Частота применения, абс.		p
	Гр. «Обычная» терапия, n=228	Гр. ивабрадин, n=876	
Аспирин/клопидогрел	210 (92,1)	811 (92,6)	0,919
Нитраты пролонгированные	110 (48,2)	443 (50,6)	0,582
Статины и др.	169 (74,1)	655 (74,8)	0,908
АК	39 (17,1)	149 (17,0)	1,000
ИАПФ	161 (70,6)	639 (72,9)	0,536
БРА II	26 (11,4)	84 (9,6)	0,490
Диуретики тиазидные	45 (19,7)	130 (14,8)	0,089
Триметазидин	36 (15,8)	123 (14,0)	0,573

ентов, в гр. ивабрадина – 863 (98,5%) больных (p=0,323).

Частота назначения отдельных β-АБ к концу исследования в сравниваемых гр. была одинаковой, однако дозы существенно различались. Несмотря на необходимость титрации доз β-АБ в соответствии с протоколом только в 45,4% случаев удалось достичь максимальной дозы препарата (таблица 5). К окончанию исследования в гр. ивабрадина препарат в дозе 5 мг (2 раза/сут.) получали 220 (25,2%) больных, а 7,5 мг (2 раза/сут.) – 654 (74,8%) больных.

В обеих гр. было отмечено сопоставимое снижение АД на фоне оптимизации АГТ (таблица 6).



Рис. 3 Динамика ЧСС по результатам 16-недельной терапии.

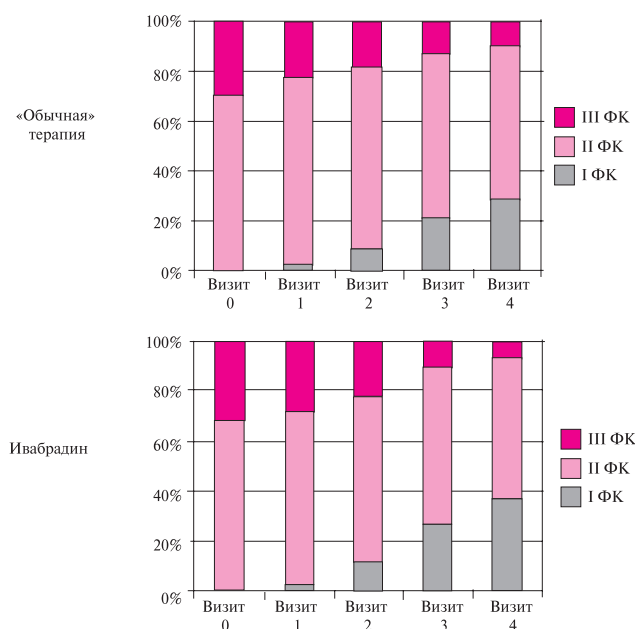


Рис. 4 Динамика ФК стенокардии в исследуемых гр. на фоне лечения.

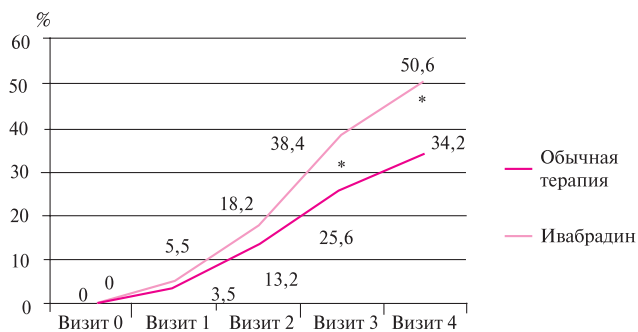


Рис. 5 Больные, у которых за период между визитами отсутствовали приступы стенокардии.

### Антиангинальная эффективность терапии.

Оптимизация терапии привела к существенному антиангинальному эффекту в обеих гр. (рисунок 4). Однако к окончанию 16-недельного лечения в гр. ивабрадина было достоверно большее количество пациентов с I ФК стенокардии (37,1% vs 28%, p=0,017).

При практически сопоставимом снижении ЧСС ивабрадин обладал большим антиангинальным действием в сравнении с «обычной» терапией, что проявлялось также достоверно большей долей больных без приступов стенокардии начиная с третьего визита (рисунок 5).

При анализе данных дневников пациентов в обеих группах было отмечено существенное снижение частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина в обеих гр. (таблица 7). При этом к окончанию исследования потребность в нитроглицерине у больных в гр. ивабрадина была достоверно меньшей. Более

Таблица 4

Дозы β-АБ, применяемые на момент начала исследования у больных в сравниваемых гр.

Доза*	Частота назначения, абс. (%)		p
	Гр. «Обычная» терапия, n=228	Гр. ивабрадина, n=876	
Ниже стартовой	21 (9,2)	64 (7,3)	0,411
Стартовая (min)	105 (46,1)	331 (37,8)	0,028
Средняя	102 (44,7)	481 (54,9)	0,008

Таблица 5

Дозы β-АБ, применяемые на момент окончания исследования у больных в сравниваемых гр.

Доза*	Частота назначения, абс. (%)		p
	Гр. «обычная» терапия, n=227	Гр. ивабрадин, n=862	
Ниже стартовой	3 (1,3)	69 (8,0)	0,001
Стартовая (min)	26 (11,5)	316 (36,7)	0,001
Средняя	95 (41,9)	453 (52,6)	0,005
Max	103 (45,4)	24 (2,8)	0,001

Таблица 6

Динамика АД на фоне 16-недельной терапии

Показатель	Гр. «обычная» терапия	Гр. ивабрадина	p
	Визит 0		
САД, мм рт.ст.	145±16	143±17	0,115
ДАД, мм рт.ст.	87±9	87±9	0,699
Визит 4			
САД, мм рт.ст.	125±11	126±11	0,479
ДАД, мм рт.ст.	78±8	78±7	0,536

Таблица 7

Число приступов (абс.) стенокардии/таблеток нитроглицерина (абс.) в различные периоды исследования

Показатель	Гр. «обычная» терапия	Гр. ивабрадина	p
	Нед. 1		
	5 (3;7)/ 4 (2;8)	5 (3;9)/ 4 (2;8)	0,310/0,710
Нед. 3			
	3 (2;6)/ 3 (1;5)	3 (2;7)/ 2 (1;5)	0,827/0,670
Нед. 5			
	2 (1;5)/ 2 (1;5)	2 (1;5)/ 2 (1;4)	0,750/0,054
Нед. 9			
	2 (1;4)/ 2 (1;3)	2 (1;4)/ 1 (0;3)	0,873/0,065
Нед. 13			
	2 (1;4)/ 2 (1;3)	2 (1;3)/ 1 (0;2)	0,330/0,015

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

Показатель	Гр. «обычная» терапия, абс.	Гр. ивабрадин, абс.	p
Нарушение зрительного восприятия	0 (0)	10 (1,1)	0,230
Со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, запоры)	1 (0,4)	8 (0,9)	0,695
Кашель	0 (0)	5 (0,6)	0,590
Сексуальная дисфункция	1 (0,4)	2 (0,2)	0,501
Удушье, одышка	3 (1,3)	0 (0)	0,009
Брадикардия	2 (0,9)	11 (1,3)	1,000
Гипотония	13 (5,7)	8 (0,9)	0,001
Головная боль	3 (1,3)	7 (0,8)	0,440
Головокружение	6 (2,6)	10 (1,1)	0,172
Слабость	8 (3,5)	16 (1,8)	0,195
Утомляемость	3 (1,3)	1 (0,1)	0,030
Судороги, боль в мышцах нижних конечностей	0 (0)	1 (0,1)	1,000
Нарушение сна	1 (0,4)	1 (0,1)	0,371
Изменение настроения, депрессия	0 (0)	2 (0,2)	1,000
Тремор	1 (0,4)	1 (0,1)	0,371
Всего	42 (18,4%)	82 (9,4%)	0,001

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

того, при учете приступов стенокардии за весь исследуемый период между визитами 3 и 4 (8 нед.) в гр. ивабрадина было отмечено существенно меньшее число приступов стенокардии по сравнению с гр. титрации  $\beta$ -АБ – 4 (2;10) и 6 (2;15), соответственно ( $p=0,015$ ).

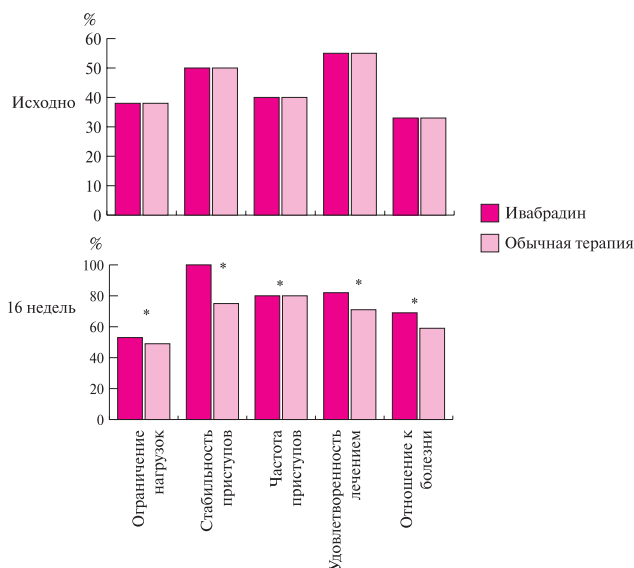
**Нежелательные явления.** Данное исследование вследствие своего открытого характера, а также короткого периода наблюдения не ставило своей целью оценку твердых конечных точек. Однако за период исследования зарегистрировано 2 случая смерти – оба в гр. ивабрадина – 0,2% по сравнению с гр. «обычной» терапии ( $p=1,000$ ). Госпитализации в стационар (причина – любая) были

зафиксированы чаще в гр. «обычной» терапии – 6 (2,6%) в сравнении с 8 (0,9%) в гр. ивабрадина ( $p=0,083$ ). Случаи смерти, нефатальные ИМ или инсульт (МИ) были зафиксированы в 3 (1,3%) и в 2 (0,2%) случаях, соответственно ( $p=0,063$ ).

Хотя бы раз на одном из визитов (1-4) ЧСС <50 уд/мин была зафиксирована у 7 больных: у 1 (0,4%) в гр. «обычной» терапии и у 6 (0,7%) – в гр. ивабрадина ( $p=1,000$ ).

В гр. титрации  $\beta$ -АБ достоверно чаще в сравнении с гр. ивабрадина отмечались ПЭ в виде приступов удушья, одышки, гипотонии и утомляемости (таблица 8). В целом в гр. ивабрадина было отмечено в 2 раза меньше ПЭ, чем в гр. «обычной» терапии.

Более высокая антиангинальная активность, а также переносимость терапии ивабрадином в сравнении с тактикой титрации  $\beta$ -АБ привели к достоверно лучшему КЖ больных в гр. ивабрадина, как по данным визуальной аналоговой шкалы ВАШ (таблица 9), так и по всем шкалам Сиэтлского опросника КЖ для больных СтС (рисунок 6).



Примечание: \* –  $p < 0,001$  с гр. «обычной» терапии; КЖ по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в процентах, где 0% – это самое плохое КЖ, 100% – самое хорошее.

Рис. 6 КЖ у больных стенокардией напряжения до и на фоне проведенной терапии (определено с помощью Сиэтлского опросника, в %).

## Обсуждение

Важность снижения ЧСС для достижения оптимального антиангинального эффекта у больных стенокардией в настоящее время не вызывает сомнений. При этом, по данным различных регистров, в т.ч. и крупнейшего регистра CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), результаты которого были представлены в августе

Таблица 9

Самочувствие больных, оцененное ими с помощью 100-мм ВАШ\*

Показатель	Гр. «обычная» терапия	Гр. Кораксан	p
Исходно, баллы	67 (51;78)	65 (48;78)	0,411
Через 16 нед, баллы	41 (29;55)	32 (18;47)	0,001

Примечание: \* - КЖ измеряется от 0 (самое хорошее) до 100 баллов (самое плохое).

2011г на европейском конгрессе кардиологов, у 44% пациентов со СтС, ЧСС в покое > 70 уд/мин [9,10]. Лишь 26% со СтС имеют рекомендованную ЧСС<60 уд/мин [10]. В Европейских и Российских рекомендациях по ведению больных СтС в качестве антиангинального средства в первую очередь предлагается назначить полную дозу β-АБ, однако в реальной клинической практике это происходит редко. В Великобритании лишь 75% пациентов получают β-АБ, при этом средняя эквивалентная доза по бисопрололу составила лишь 2,9 мг/сут. [11]. При этом доза β-АБ не зависела от ЧСС. По данным проведенного исследования КОНТРОЛЬ у больных СтС в РФ средние дозировки β-АБ также были невысокими (бисопролол – 5 мг, метопролол – 50 мг, небиволол – 5 мг) [12]. Однозначной причины для неназначения целевых доз β-АБ врачами во всем мире найти пока не удалось. Отчасти это обусловлено плохой переносимостью высоких доз β-АБ или опасением развития ПЭ. В связи с этим в настоящей работе была сделана попытка в рамках проспективного исследования оптимизировать лечение пациентов со СтС в гр. «обычной» терапии за счет титрации доз β-АБ. Несмотря на необходимость титрации доз β-АБ в соответствии с протоколом только в 45,4% случаев удалось достичь максимальной дозы препарата. При этом был отмечен двукратный рост частоты ПЭ как по сравнению с гр. ивабрадина, а также с

гр. обычной терапии в исследовании КОНТРОЛЬ (10,0%), в котором титрация доз β-АБ не предусматривалась.

При практически сопоставимом снижении ЧСС в обеих гр. ивабрадин обладал большим антиангинальным действием в сравнении с тактикой титрации доз β-АБ. Аналогичные результаты недавно были получены в двух небольших сравнительных исследованиях. В первом оценивалась эффективность терапии карведилолом в дозе 50 мг/сут. и комбинации карведилола 25 мг с ивабрадином 15 мг в сут. [14], а во втором терапия бисопрололом в дозе 10 мг/сут. и комбинация бисопролола 5 мг с ивабрадином в дозе 10-15 мг/сут. [15]. Отчасти это может быть обусловлено дополнительным благоприятным влиянием ивабрадина на коронарный кровоток, не связанным напрямую со снижением ЧСС [16].

## Заключение

В проведенном исследовании было показано, что даже в рамках специальной программы достичь максимальных доз β-АБ удается менее чем в половине случаев. При этом отмечается значительный рост частоты НЛР. Напротив, комбинированная терапия β-АБ и ивабрадином отличалась высокой безопасностью, а также выраженным антиангинальным действием, что привело к значительному улучшению КЖ больных СтС.

## Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваск тер профил 2010; 9(6): 47-56.
2. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. JACC 1996; 28(1): 20-4.
3. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relations to ischemia on exercise in chronic stable angina pectoris (the Angina Prognosis Study in Stockholm [APSIS]). Am J Cardiol 1999; 84(10): 1151-7.
4. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, et al. Risk stratification of patients with angina pectoris by stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 2005; 46(12): 2003-8.
5. Gehi AK, Ali S, Na B, et al. Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. Arch Intern Med 2008; 168(13): 1423-8.
6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА — исследование Антиангинальной эффективности и Переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология 2008; 5: 30-5.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30(19): 2337-45.
8. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30(5): 540-8.
9. Cook S, Stauffer J, Hess O, et al. Current outpatient therapy of stable coronary artery disease in Switzerland Cardiovascular Medicine 2010; 13(7-8): 235-9.
10. Steg G. Heart rate, anginal symptoms, and the use of beta-blockers in stable coronary artery disease outpatients. The CLARIFY registry. ESC 2011, Abstract number 2092.
11. Elder DH, Pauriah M, Lang CC, et al. Is there a Failure to Optimize the Rapy in anGina pEcToris (FORGET) study? QJM 2010; 103(5): 305-10.
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. Кардиология 2010; (11): 65-75.
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 4.
14. Volterrani M, Cice G, Caminiti G. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011 Jul 14. [Epub ahead of print].
15. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Uptitration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina. Cardiovasc Drugs Ther 2011 Aug 10. [Epub ahead of print].
16. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. Atherosclerosis 2011; 215(1): 160-5. Epub 2010 Dec 5.