

# Ивабрадин в комплексной терапии ишемической болезни сердца и ее осложнений

С.В.Шалаев<sup>1,2</sup>, О.В.Абатурова<sup>3,1</sup>, Л.В.Кремнева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1. 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55;

<sup>3</sup>ГАУЗ ТО Научно-практический медицинский центр. 625000, Россия, Тюмень, 4-й км Червишевского тракта, д. 7, корп. 1

В исследованиях последних лет установлена взаимосвязь частоты сердечных сокращений и продолжительности жизни человека. Ивабрадин является представителем нового класса пульсурежающей терапии – блокаторов I<sub>1</sub>-каналов синусового узла. Терапия ивабрадином существенно расширяет возможности фармакологического контроля пациентов со стабильной стенокардией. Исследования по оценке эффективности ивабрадина у больных с острым коронарным синдромом продолжаются.

**Ключевые слова:** пульсурежающая терапия, ивабрадин, ишемическая болезнь сердца.

✉ obv60kafedra2016@yandex.ru

**Для цитирования:** Шалаев С.В., Абатурова О.В., Кремнева Л.В. Ивабрадин в комплексной терапии ишемической болезни сердца и ее осложнений. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 43–47.

## Ivabradine in the complex therapy of coronary heart disease and coronary heart disease complications

S.V.Shalaev<sup>1,2</sup>, O.V.Abaturova<sup>3,1</sup>, L.V.Kremneva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Odesskaia, d. 54;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №1. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Kotovskogo, d. 55;

<sup>3</sup>Scientific-Practical Medical Center. 625000, Russian Federation, Tyumen, 4-i km Chervishevskogo trakta, d. 7, korp. 1

Studies undertaken in recent years have shown the interaction between the frequency of heart beat and human longevity. Ivabradine is the representative of a novel class of drugs that exclusively reduce heart rate – sinus node I<sub>1</sub> channel inhibitors. Ivabradine treatment significantly enhances the possibility of pharmacological management of patients with stable angina pectoris. The studies on the assessment of efficacy of ivabradine in patients with acute coronary syndrome are continuing.

**Key words:** rate-lowering therapy, ivabradine, ischemic heart disease.

✉ obv60kafedra2016@yandex.ru

**For citation:** Shalaev S.V., Abaturova O.V., Kremneva L.V. Ivabradine in the complex therapy of coronary heart disease and coronary heart disease complications. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 43–47.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются ведущей причиной смертности населения в экономически развитых странах [1]. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях последних лет установлена взаимосвязь частоты сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительности жизни человека [2–4].

Увеличение ЧСС сопряжено с 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 (КА) увеличение ЧСС сопровождается повышением нагрузки на артериальную стенку, увеличением скорости турбулентного кровотока в месте стеноза, что повышает риск разрыва атеросклеротической бляшки. Высокая ЧСС ассоциирована с повышением в крови уровня С-реактивного белка и лейкоцитов [5]. Субклиническое воспаление в зоне атеросклеротической бляшки приводит к истончению ее фиброзной покрышки и увеличивает вероятность разрыва.

Влияние ЧСС на риск разрыва атеросклеротической бляшки и развитие острого коронарного синдрома (ОКС) оценено в исследовании G.Berton и соавт. [6]; 106 пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография исходно и через 6 мес. Установлено, что гемодинамические изменения, связанные с повышением ЧСС >80 уд/мин, были ассоциированы с повреждением покрышки атеросклеротической бляшки и ее разрывом.

Известно, что увеличенная ЧСС – маркер гиперактивации симпатoadrenalовой системы. Преобладание активности симпатического отдела вегетативной нервной системы снижает порог фибрилляции желудочков и может приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий. Именно поэтому высокая ЧСС – независимый фактор риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смерти как у здо-

ровых лиц, так и больных с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) [2–4].

В исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUation of the I<sub>1</sub> inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction) [7] показано, что ЧСС >70 уд/мин является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и 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% ( $p=0,0066$ ).

Детальный анализ взаимосвязи ЧСС и риска смерти выполнен M.Nabal и соавт. [8]. В зависимости от ЧСС 9097 пациентов с ХСН были разделены на 5 групп: ЧСС 40–60 ( $n=1333$ ), 61–70 ( $n=2170$ ), 71–80 ( $n=2631$ ), 81–90 ( $n=1700$ ) и более 90 уд/мин ( $n=1263$ ). Показатели общей и сердечно-сосудистой смерти через год наблюдения были достоверно выше у больных, имеющих ЧСС >90 уд/мин по сравнению с референтной группой (ЧСС 40–60 уд/мин).

В исследовании INVEST [9] показано, что зависимость смертности пациентов с артериальной гипертензией и ИБС от ЧСС имела J-образный характер. Диапазон оптимальных значений ЧСС для этой категории больных находился в пределах 55–60 уд/мин. Частота неблагоприятных событий возрастала как при более низких, так и более высоких значениях.

Согласно российским рекомендациям по лечению хронической ИБС при терапии β-адреноблокаторами (β-АБ) следует достигать 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 <50 уд/мин в специально спланированных исследованиях не изучали.

Для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время используют **3 группы**

**пульсурежающих препаратов:**  $\beta$ -АБ, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ингибиторы  $I_f$ -каналов синусового узла.

**$\beta$ -АБ** занимают одно из ведущих мест в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно современным европейским и российским рекомендациям назначение  $\beta$ -АБ относится к I классу вмешательств:

- у больных с хронической ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ $\leq$ 40%) или СН (уровень доказательности А);
- в течение 3 лет у всех пациентов с нормальной функцией ЛЖ после ИМ или ОКС (уровень доказательности В).

Данные о влиянии  $\beta$ -АБ на прогноз у пациентов с хронической ИБС без ИМ и без симптомов СН ограничены.

В 2012 г. были опубликованы результаты проспективного обсервационного исследования REACH [10], где анализировалось влияние  $\beta$ -АБ на прогноз в 3 группах больных: пациенты с хронической ИБС без ИМ в анамнезе (n=12 012); больные, перенесшие ИМ (n=14 043); лица, имеющие факторы риска развития ИБС (n=18 653). Длительность наблюдения составила 44 мес. Назначение  $\beta$ -АБ не привело к снижению частоты развития ИМ, инсульта, смертности от сердечно-сосудистых осложнений ни в одной из наблюдаемых групп. Отсутствие положительного влияния  $\beta$ -АБ на смертность связывают с высокой частотой применения реперфузионной терапии в лечении острого инфаркта, использования атенолола, который занимал 2-е место по частоте назначений в США в 2012 г., недотитацией доз  $\beta$ -АБ, низкой приверженностью пациентов терапии.

Следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях при лечении больных использовали высокие дозы  $\beta$ -АБ. Целевые дозы  $\beta$ -АБ получали 43, 64 и 65% пациентов в исследованиях GIBIS II, MERPHIT-HF, COPERNICUS соответственно [11–13]. В реальной клинической практике назначаемые дозы  $\beta$ -АБ, как правило, значительно ниже. По данным исследований PULSAR и ПРЕСТИЖ, частота назначения  $\beta$ -АБ у больных с ИБС составляет 68–70%, при этом почти у 1/2 лиц ЧСС в покое превышает 70 уд/мин, а целевых значений ЧСС достигают около 6% пациентов [4]. Регистр ИМ, выполненный в США в 2013 г., показал, что только 1/3 больных при выписке из стационара получают  $\beta$ -АБ, а через год целевые дозы  $\beta$ -АБ принимают только 12% пациентов [14].

В России частота назначения  $\beta$ -АБ у больных с ИБС в реальной клинической практике составляет 44,1%, пролонгированные формы  $\beta$ -АБ используются не более чем у 20,4%, только 13,7% пациентов контролируют ЧСС в рекомендованном диапазоне [15]. Вместе с тем хорошо известно, что неэффективный контроль даже 1 удара сердечных сокращений достоверно повышает риск смерти у пациента с ХСН и ИБС (доверительный интервал – ДИ 95%; относительный риск – ОР 1,01–1,04);  $p < 0,05$ . Таким образом, назначение  $\beta$ -АБ на популяционном уровне не может приводить к значимому снижению смертности у больных с ИБС.

Увеличение дозы  $\beta$ -АБ не всегда приводит к дополнительному снижению ЧСС. В исследовании MERIT-HF при сравнении эффективности высоких (192 мг/с; n=1202) и низких (76 мг/с; n=604) доз метопролола XR/SL выявлены одинаковое урежение ЧСС и равнозначное снижение риска смерти (на 44% в группе низких и 45% в группе высоких доз) [12]. Полученные результаты объясняют значительной индивидуальной чувствительностью пациентов к  $\beta$ -АБ.

При метаанализе 22 исследований (19 209 пациентов) обнаружено, что влияние  $\beta$ -АБ на смертность определяется не дозой  $\beta$ -АБ, а степенью урежения ЧСС [16]. 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 1/3 пациентов (n=5936), включенных в данный метаанализ, получали  $\beta$ -АБ, не влияющие на

риск смерти при ХСН (атенолол, метопролол тартрат, бундолол, небиволол). С учетом индивидуальных различий в чувствительности пациентов к  $\beta$ -АБ и отсутствия дозозависимого влияния  $\beta$ -АБ на смертность в настоящее время вопрос о назначении высоких доз  $\beta$ -АБ, 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.

Ивабрадин (оригинальный препарат – Кораксан®) – 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 циклическим аденозинмонофосфатом в период гиперполяризации мембраны, проницаем для ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ . Существуют изоформы данного канала, которые различаются распределением в тканях сердца, нервной системы и электрофизиологическими свойствами. Имеются данные, что  $I_f$ -каналы существуют не только в клетках синусового узла, но и в кардиомиоцитах. В постнатальном периоде  $I_f$ -каналы кардиомиоцитов закрываются. Недавно полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что при гипертрофии миокарда ЛЖ могут активироваться  $I_f$ -каналы кардиомиоцитов и в непейсмекарных участках миокарда регистрируются  $I_f$ -токи – «феномен фетализации фенотипа миокарда». При ХСН выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих синтез HCN2, HCN4. Механизмы повышения генной экспрессии HCN2, HCN4 и активирования  $I_f$ -токов непейсмекарных участков миокарда не вполне ясны [17].

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 больше [18]. При низких исходных значениях ЧСС количество  $I_f$ -каналов клеток синусового узла, доступных для блокирования, относительно невелико и влияние ивабрадина на ЧСС незначимо. Препарат селективно блокирует  $I_f$ -каналы синусового узла и не вызывает нарушения других электрофизиологических параметров миокарда [19]. Для ивабрадина отсутствуют синдромы отмены, рикошета и привыкания.

Ивабрадин не влияет на активность симпатоадреналовой системы, не вызывает снижения сократительной способности миокарда, вазодилатации и гипотензии. За счет урежения ЧСС препарат увеличивает длительность диастолы. При удлинении времени диастолы в целом время изоволюмического расслабления ЛЖ увеличивается в меньшей степени, чем другие фазы диастолы, за счет этого уменьшается длительность компрессии КА. Ивабрадин дозозависимо снижает потребность миокарда в кислороде, не влияет на тонус КА. Это обеспечивает адекватную перфузию миокарда как в покое, так и при физической нагрузке [20]. Антиангинальный эффект ивабрадина сопоставим с  $\beta$ -АБ и антагонистами кальция либо даже превосходит их.

Эффективность ивабрадина у больных с ИБС оценена в крупных рандомизированных исследованиях.

В исследовании **BEAUTIFUL** [7] оценивали влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $<$ 40%). Все больные имели синусовый ритм (ЧСС $\geq$ 60 уд/мин), стабильное течение стенокардии и СН 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 (ОИМ) и декомпенсацией ХСН.

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

Средняя доза ивабрадина через 1 мес лечения составила 6,18 мг 2 раза в день. Урежение ЧСС через 6, 12, 18 и 24 мес по сравнению с плацебо составило 7,2; 6,4; 6,0; 5,6 уд/мин соответственно. У пациентов с исходной ЧСС $\geq$ 70 уд/мин снижение ЧСС было более выраженным и составило 9,0; 7,9; 7,5; 6,9 уд/мин.

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 смертности (ОР 0,98;  $p=0,33$ ), госпитализаций по поводу СН (ОР 0,99;  $p=0,85$ ), частоте ИМ (ОР 0,87;  $p=0,16$ ), ИМ и нестабильной стенокардии (ОР 0,95;  $p=0,5$ ), операций по реваскуляризации миокарда (ОР 0,83;  $p=0,078$ ).

Среди пациентов с ЧСС $\geq$ 70 уд/мин различий в частоте развития 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 пациентов с ЧСС $\geq$ 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 с ИБС с систолической дисфункцией миокарда при ЧСС $\geq$ 70 уд/мин для снижения риска коронарных событий (ИМ, нестабильной стенокардии, операций по реваскуляризации миокарда; класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Вместе с тем следует помнить, что в исследовании BEAUTIFUL ивабрадин назначали дополнительно к интенсивной медикаментозной терапии – 87% пациентов получали  $\beta$ -АБ.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили предположить, что назначение ивабрадина может быть целесообразным в лечении больных со стабильным течением ИБС без признаков ХСН.

Влияние ивабрадина на смертность у пациентов с хронической ИБС без признаков ХСН изучали в исследовании **SIGNIFY**. В исследование включены 19 102 больных со стабильной стенокардией без признаков ХСН, из них 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: II функциональный класс (ФК) стенокардии и более согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (63% от числа включенных), признаки ишемии миокарда или госпитализацию в стационар по поводу коронарных событий в предше-

ствующий год или несколько малых факторов – холестерин липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л или холестерин липопротеидов низкой плотности более 4 ммоль/л, несмотря на липидснижающую терапию, СД типа 1 или СД типа 2, заболевания периферических артерий, возраст более 70 лет, курение. Антиагреганты и антикоагулянты получали 97,7%;  $\beta$ -АБ – 83,1%; ИАПФ – 59,3%; статины – 92,2% пациентов. В дополнение к указанной терапии был назначен ивабрадин, доза которого могла составлять 5,0 или 7,5 или 10 мг 2 раза в день 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;  $p=0,35$ ). А среди пациентов со II–IV ФК стенокардии зарегистрировано даже повышение достижения первичной конечной точки – частоты сердечно-сосудистых смертей и нефатального ИМ ( $\pm 3,4\%$  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%).

Авторы исследования SIGNIFY связывают полученные результаты с несколькими особенностями выполнения исследования. Часть пациентов в исследовании SIGNIFY получали верапамил и дилтиазем. У этих больных был выше риск первичной конечной точки (ОР 1,61) и смерти (ОР 1,93).

Авторы исследования связывают это с лекарственными взаимодействиями. Известно, что изофермент CYP3A4 участвует в метаболизме более 50% лекарственных препаратов. Межлекарственные взаимодействия на уровне данного фермента нередко становятся причиной снижения эффективности терапии или развития нежелательных эффектов. Связывание ивабрадина с CYP3A4 слабое. В результате конкуренции ивабрадина, дилтиазема или верапамила за связывание с CYP3A4 концентрация ивабрадина в плазме повышается в 2–3 раза, что ассоциируется с дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Таким образом, назначение двух ингибиторов CYP3A4 повышает риск развития выраженной брадикардии (17,9% в SIGNIFY vs 4,6% в BEAUTIFUL у пациентов с исходной ЧСС > 70 уд/мин).

Кроме того, часть больных принимали ивабрадин в дозе, превышающей максимальную рекомендованную в инструкции (10 мг 2 раза в день). Более чем у 1/2 пациентов стартовая дозировка ивабрадина была 7,5 мг 2 раза в сутки, затем дозировку титровали до 10 мг 2 раза в сутки. Только у больных старше 75 лет начинали лечение с 5 мг 2 раза в сутки. Эксперты Европейского агентства по контролю за оборотом лекарственных средств считают, что не следует начинать терапию ивабрадином с высоких доз. Стартовая доза препарата у пациентов со стенокардией напряжения II–IV ФК не должна превышать 5 мг 2 раза в день, а максимальная – 7,5 мг 2 раза в сутки. Авторы исследования обращают внимание на тот факт, что у больных со стабильной стенокардией без признаков ХСН повышенная ЧСС является лишь маркером сердечно-сосудистого риска, но не определяет прогноз заболевания.

Итак, согласно исследованию SIGNIFY, добавление более высоких доз ивабрадина, чем зарегистрированные на сегодняшний день 5 и 7,5 мг 2 раза в день, к терапии, назначенной в соответствии с существующими рекомендациями, пациентам со стабильной стенокардией без признаков ХСН не улучшает прогноз заболевания. В группе больных с высоким ФК стенокардии указанная терапия даже увеличивала риск сердечно-сосудистых событий ( $p=0,02$ ).

На основании результатов исследования SIGNIFY экспертами Европейского и Российского кардиологического общества сформулированы следующие показания к назначению ивабрадина пациентам со стабильным течением ИБС и ЧСС  $\geq 70$  уд/мин:

- 1) при непереносимости или наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ;
- 2) в комбинации с  $\beta$ -АБ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальных доз  $\beta$ -АБ.

Очевидно, что положительные эффекты ивабрадина обусловлены его влиянием на ЧСС. Вместе с тем экспериментальными и клиническими работами последних лет установлена способность ивабрадина ограничивать зону ИМ, замедлять процессы патологического ремоделирования ЛЖ, уменьшать выраженность миокардиального фиброза, снижать воспаление и тромбогенную активность крови у больных с хронической ИБС (sp-селективная, t-PA, MPC-1) [21–23]. В 2010 г. R.Zhang и соавт. продемонстрировали способность ивабрадина ограничивать зону ИМ у кроликов при перевязке КА [22]. Подобные результаты были получены в работе N.Couvreux и соавт. [21]. Авторы показали, что при экспериментальном ИМ через 3 мес терапии ФВ ЛЖ была на 35% выше в группе ивабрадина по отношению к группе плацебо. Полученные в экспериментальных работах данные позволили предположить, что назначение ивабрадина окажется эффективным и безопасным при ОКС, операциях реваскуляризации миокарда, экстренной ангиопластики по поводу ОИМ.

Эффективность коррекции коронарной недостаточности и СН ивабрадином у больных с ИБС с низкой сократительной способностью миокарда, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда, изучена в исследовании С.А.Ковалева и соавт. [24]; 24 пациентам с хронической ИБС и СН была выполнена операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Ивабрадин в дозе 10–15 мг назначался дополнительно за 18–38 дней до проведения оперативного вмешательства к оптимальной медикаментозной терапии, включавшей ИАПФ (94%),  $\beta$ -АБ (88%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (83%), диуретики (75%), дигоксин (42%). Назначение ивабрадина приводило к снижению ЧСС (с  $98 \pm 6$  до  $81 \pm 4$  уд/мин;  $p < 0,05$ ), ФК стенокардии (с  $2,6 \pm 0,4$  до  $2,4 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ), ФК ХСН (с  $2,8 \pm 0,6$  до  $2,5 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

В настоящее время данных крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности применения ивабрадина у больных с ОИМ нет. Опыт применения ивабрадина у пациентов с ОКС ограничен небольшими исследованиями.

Возможности использования ивабрадина в комплексной терапии ОКС были оценены в исследовании А.Н.Пархоменко и соавт. [25]. Ивабрадин в дозе 10–15 мг/сут назначался 80 пациентам с острым Q-ИМ в первые 36–72 ч заболевания. Применение ивабрадина в комплексной терапии ОКС приводило к достоверному на 7–10 уд/мин снижению ЧСС в отсутствие нежелательных побочных эффектов. Терапия ивабрадином приводила к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. На фоне терапии ивабрадином отмечен прирост ФВ ЛЖ с  $39,3 \pm 0,8$  до  $44,4 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе динамики ФВ ЛЖ не было (повышение с  $40,7 \pm 1,1$  до  $42,2 \pm 1,0\%$ ), реже развивался рестриктивный тип наполнения ЛЖ. При терапии ивабрадином наблюдали более быстрое купирование симптомов острой СН, уменьшение частоты приступов ранней постинфарктной стенокардии и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Изучению эффективности ивабрадина у пациентов с ОИМ посвящено исследование Е.Н.Амосовой и соавт. [26]; 42 пациентам с Q-ОИМ и дисфункцией ЛЖ (ФВ < 45%) в составе комплексной терапии назначали ивабрадин с метопрололом либо проводилась терапия метопрололом. Добавление ивабрадина на 3–4-е сутки заболевания приводило к более частому достижению целевого уровня ЧСС (63% vs 82%;  $p < 0,03$ ), что ассоциировалось со изменением уровня предсердного натрийуретического пептида (с  $3512,8 \pm 285,3$  до  $3519,6 \pm 219,3$  пмоль/л;  $p < 0,05$ ) и улучшении

ем систолической и диастолической функции ЛЖ. По данным импульсной тканевой доплерографии ФВ ЛЖ увеличилась с  $38,7 \pm 1,4$  до  $46,5 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ), а соотношение пика E/A оказалось на 6,7% выше, чем у пациентов группы сравнения.

В настоящее время проводится двойное слепое рандомизированное исследование **RIVIERA**, посвященное изучению влияния ивабрадина на смертность больных с ОКС, в которое включены 1270 пациентов. В исследовании будет оцениваться влияние ивабрадина на уровень высокочувствительного С-реактивного белка, общую и внезапную смертность, частоту развития нефатального ИМ. До получения результатов исследование RIVIERA официальных показаний к назначению ивабрадина в составе комплексной терапии ОКС нет.

Исследования по оценке эффективности ивабрадина у пациентов с ОКС продолжаются. В настоящее время не существует официальных рекомендаций по использованию ивабрадина у больных с ОКС.

Таким образом, результаты завершенных к настоящему времени исследований свидетельствуют, что ивабрадин существенно расширяет возможности фармакологического контроля пациентов со стабильной стенокардией и СН. Основными показаниями к назначению ивабрадина являются:

- 1) непереносимость или наличие противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ у больных со стабильной стенокардией;
- 2) стабильная стенокардия в сочетании с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) при неадекватном контроле  $\beta$ -АБ (ЧСС > 70 уд/мин) с целью снижения риска смерти и потребности в реваскуляризации миокарда;
- 3) ХСН II–IV ФК в дополнение к  $\beta$ -АБ при синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин с целью снижения комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу обострения ХСН).

#### Литература/References

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации – 2006 год. Статистические материалы. М., 2007. / Mediko-demograficheskie pokazateli Rossiiskoi Federatsii – 2006 god. Statisticheskie materialy. M., 2007. [in Russian]
2. Hasenfuss G, Holubarsch C, Herman HP 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.
3. Green SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE 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: 488–96.
4. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR. Украинский кардиол. журн. 2010; 3: 36–43. / Lugai M.I., Lysenko A.F. Analiz medikamentoznoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa v Ukraine: rezul'taty issledovaniia PULSAR. *Ukrainskii kardiolog. zhurn.* 2010; 3: 36–43. [in Russian]
5. Heidlan UE, Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
6. Berton GS, Cordiano R, Palmieri R et al. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in man and women. *Can J Cardiol* 2002; 18: 495–502.
7. Fox K, Ford I, Steg PG 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.
8. Nabal MV, Lin PP, Austin PC et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalization on patients with heart failure. *Circ Heart Failure* 2013; p. 1–24.
9. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG et al. Rationale and design of the International verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 1 (32): 1228–37.

10. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. B-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340–9.
11. Lechart P, Hulot JS, 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.
12. 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.
13. Hartmann F, Katus HA. Beta blockers in heart failure therapy with special reference to the COPERNICUS Study. *Herz* 2002; 27: 30–4.
14. Wood S. Right drugs, inadequate dose: do AMI performance measures need dosing data? <http://www.medscape.com/viewarticle/809807>
15. Фомин И.В. Частота сердечных сокращений при ИБС и ХСН – это банальный фактор или показатель прогноза. Человек и лекарство. Казахстан, 2012; 1 (32): 75–80. / Fomin I.V. Chastota serdchnykh sokrashchenii pri IBS i KhSN – eto banal'nyi faktor ili pokazatel' prognoza. *Chelovek i lekarstvo. Kazakhstan*, 2012; 1 (32): 75–80. [in Russian]
16. McAlister FA. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–94.
17. Cerbai E, De Paoli P, Sartiani L et al. Treatment with irbesartan counteracts the functional remodeling of ventricular myocytes from hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 804–12.
18. 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.
19. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S16257) in adult patient with normal electrophysiology. *Drug R D* 2003; 4: 83–9.
20. Vilaine JP, Bidouard JP, 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.
21. Couvreur N, Tissier R, Pons S et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression. *Eur Heart J* 2010; 31: 1529–37.
22. Zhang RL, Christensen LP, Tomanek RJ. Chronic heart rate reduction facilitates cardiomyocyte survival after myocardial infarction. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293: 839–48.
23. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С., Вартанова О.А. и др. Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца. Лечащий врач. 2015; 7: 7–11. / Morozova T.E., Durnetsova O.S., Vartanova O.A. i dr. Ratsional'nyi vybor differentsirovannoi antianginal'noi (antiishemicheskoi) terapii pri stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Lechashchii vrach.* 2015; 7: 7–11. [in Russian]
24. Ковалев С.А., Белов В.Н., Белова Е.А. Эффективность коррекции коронарной и сердечной недостаточности ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда. Вестн. новых мед. технологий. 2014; 1. / Kovalev S.A., Belov V.N., Belova E.A. Effektivnost' korrektsii koronarnoi i serdchnoi nedostatochnosti ivabradinom u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa s nizkoi sokratitel'noi funktsiei levogo zheludochka, nuzhdaiushchikhsia v khirurgicheskoi revaskularizatsii miokarda. *Vestn. novykh med. tekhnologii.* 2014; 1. [in Russian]
25. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Эффективность и безопасность раннего применения ингибитора If-каналов ивабрадина у больных с острым Q-инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов. Украинский медицинский часопис. 2012; 1: 103–10. / Parkhomenko A.N., Lutai Ya.M., Irkin O.I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' rannego primeneniia ingibitora If-kanalov ivabradina u bol'nykh s ostrym Q-infarktom miokarda s sinusovoi takhikardiei na fone terapii blokatorami  $\beta$ -adrenoretseptorov. *Ukrainskii medichnii chasopis.* 2012; 1: 103–10. [in Russian]
26. Амосова Е.Н., Руденко Ю.В., Яо Сюй и др. Сравнительная оценка влияния комбинации ивабрадина с метопрололом и монотерапии метопрололом на продольную систолическую и диастолическую функцию левого желудочка и плазменный уровень NT-proANP у больных с острым инфарктом миокарда передней локализации. Сердце и судина. 2012; 4: 52–62. / Amosova E.N., Rudenko Yu.V., Yao Siui i dr. Sravnitel'naiia otsenka vlianiia kombinatsii ivabradina s metoprololom i monoterapii metoprololom na prodol'nuiu sistolicheskuiu i diastolicheskuiu funktsiiu levogo zheludochka i plazmennyy uroven' NT-proANP u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda perednei lokalizatsii. *Serdtshe i sudini.* 2012; 4: 52–62. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шалаев Сергей Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии с курсом скорой мед. помощи ГБОУ ВПО ТюмГМУ, рук. Центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО ОКБ №1

Абатурова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии с курсом скорой мед. помощи ГБОУ ВПО ТюмГМУ. E-mail: obv60kafedra2016@yandex.ru

Кремнева Людмила Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ГАУЗ ТО НПМЦ