

Ивабрадин в клинической практике

А.В.Сыров✉

ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127474, Россия, Москва, Керамический пр., д. 49б
✉syrman2002_1@yahoo.com

В статье дана оценка клинических свойств ивабрадина. Уникальность препарата заключается в блокировании тока ионных If-каналов синусового узла. Это приводит к урежению синусового ритма и не влияет на уровень артериального давления, сократимость миокарда и периферическое сопротивление сосудов. Разобраны клинические ситуации, при которых эффективно применение ивабрадина.

Ключевые слова: ивабрадин, синусовая тахикардия, урежение синусового ритма.

Для цитирования: Сыров А.В. Ивабрадин в клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 68–71.

Case Report

Ivabradine in clinical practice

A.V.Syrov✉

Advisory-Diagnostic Center №6 of the Department of Health of Moscow. 127474, Russian Federation, Moscow, Keramicheskii pr., d. 49b
✉syrman2002_1@yahoo.com

Abstract

The article assesses the clinical properties of ivabradine. The uniqueness of the drug consists in blocking ion flow through the If channel of the sinus node. This leads to a decrease in the sinus rhythm, without affecting the level of arterial pressure, myocardial contractility and peripheral vascular resistance. Clinical situations have been disassembled in which ivabradine is effectively used.

Key words: ivabradine, sinus tachycardia, reduction heart rate.

For citation: Syrov A.V. Ivabradine in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 68–71.

Ивабрадин – уникальный препарат, сравнительно недавно появившийся в арсенале кардиологов. Он был впервые одобрен в 2005 г. Европейским агентством по лекарственным средствам в качестве антиангинального средства, а позже – для лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Препарат обладает избирательной активностью, блокирующей ток ионных If-каналов в синусовом узле, снижая частоту сердечных сокращений (ЧСС) без влияния на уровень артериального давления (АД). If-ток, открытый в 1980-х годах Д.Ди Франческо, задает ритм и приводит к спонтанной диастолической деполяризации – механизму, лежащему в основе автоматической деятельности сердца, т.е. функционирования синусового узла.

Ивабрадин, таким образом, подавляет активность синусового узла, что клинически проявляется в урежении ЧСС. Препарат не влияет на уровень АД, сократимость миокарда и периферическое сопротивление сосудов. Учитывая уникальный механизм действия, он имеет много потенциальных возможностей для клинического применения, в частности, в качестве альтернативы традиционными препаратами, снижающими частоту сердечного ритма – β-адреноблокаторам (β-АБ) и блокаторам кальциевых каналов. Препарат назначается в дозе 2,5–7,5 мг 2 раза в день после еды.

Применение ивабрадина при разных заболеваниях и состояниях

Сердечная недостаточность

Ивабрадин улучшает прогноз и качество жизни пациентов с СН, что показано в исследовании SHIFT [1, 2], которое включало 6558 пациентов с систолической СН и ЧСС≥70 уд/мин. Средний возраст пациентов составил 60 лет, фракция выброса левого желудочка 28,7%, ЧСС 84 уд/мин; 50% пациентов имели СН III функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Пациенты получали базовую терапию СН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина – 90%, β-АБ – 87%, антагонисты альдостерона – 63%, диуретики – 85% и ивабрадин или плацебо.

Результаты показали достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 17% ($p=0,0166$), частоты госпитализаций в связи с СН – на 30% ($p<0,0001$), общей смертности – на 17% ($p=0,0109$). Наилучшие результаты были получены у пациентов с исходным ЧСС≥75 уд/мин. Это стало основанием для включения препарата в рекомендации по лечению СН у пациентов с фракцией выброса меньше 35% и ЧСС≥75 уд/мин, несмотря на применение β-АБ [3, 4].

Ишемическая болезнь сердца

Эффективность ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца изучалась в исследовании BEAUTIFUL (10 917 пациентов, 88% перенесли ранее инфаркт миокарда, 51% – коронарную реваскуляризацию) [5]. Добавление ивабрадина к оптимальной терапии у пациентов с ЧСС≥70 уд/мин приводило к достоверному снижению риска госпитализации в связи острыми коронарными событиями (нефатальный и фатальный инфаркт миокарда) на 36% ($p=0,001$), реваскуляризации – на 30% ($p=0,016$). Достоверной разницы в смертности отмечено не было.

В исследовании ASSOCIATE [6] в течение 4 мес сравнивали пациентов со стабильной стенокардией, получавших атенолол + ивабрадин или атенолол + плацебо. Оценка производилась в 2 группах с ЧСС в покое 65 уд/мин и менее ($n=436$) и более 65 уд/мин ($n=418$). Применение ивабрадина приводило к повышению переносимости физических нагрузок в обеих группах пациентов.

В исследовании SIGNIFY [7] были включены 19 102 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца: 73% перенесли ранее инфаркт миокарда, 68% – реваскуляризацию. Оценивали влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда. Достоверной разницы по этим показателям получено не было. Однако было отмечено увеличение частоты фибрилляции предсердий на 71% (508 случаев при применении ивабрадина и 362 – плацебо) [8]. Кроме того, у 5,4% пациентов, получавших ивабрадин, отмечено появление фотопсий (преходящих изменений яркости).

Идиопатическая синусовая тахикардия [9]

Идиопатическая синусовая тахикардия (ИСТ), или синусовая тахикардия неясного генеза, – клинический синдром, при котором не удается выявить явные причины высокой ЧСС и зачастую имеются связанные с тахикардией жалобы, заставляющие пациента обратиться к врачу (чувство сердцебиения, одышка, выраженная слабость и усталость, плохая переносимость физической нагрузки, головокружение, парестезии, нарушения со стороны вегетативной нервной системы). При ИСТ ЧСС в покое превышает 100 уд/мин и резко увеличивается при физической нагрузке. ИСТ является диагнозом исключения. Дифференциальный диагноз в первую очередь необходимо проводить с синдромом постуральной ортостатической тахикардии. Если тахикардия связана с переходом из горизонтального положения тела в вертикальное, наиболее вероятен диагноз синдрома постуральной ортостатической тахикардии [10, 11].

Прогноз при ИСТ благоприятный. Возможно, одной из причин доброкачественного прогноза является то, что при суточном мониторинровании обычно отмечаются эпизоды урежения ЧСС в дневное и особенно в ночное время. ИСТ обычно не приводит к развитию кардиомиопатии, индуцированной тахикардией. Лечение заключается в психологической поддержке пациентов и разъяснении сути заболевания. Для медикаментозного лечения назначаются небольшие дозы β -АБ или ивабрадин, которые позволяют снизить ЧСС и добиться улучшения симптоматики. Однако применение β -АБ часто приводит к значимому снижению АД и усилению утомляемости [9]. Эффективное применение ивабрадина при синусовой тахикардии, тяжело переносимой пациентами, описано в нескольких небольших рандомизированных исследованиях [12–15].

Клинический случай 1. Пациентка И., 21 год, обратилась с жалобами на частые ощущения сердцебиения, особенно в ночное время, плохую переносимость физических нагрузок и слабость в течение нескольких лет. При осмотре: удовлетворительное состояние. Отеков, одышки нет. Тоны сердца средней звучности, шумов нет, ЧСС 108 уд/мин в покое. АД 90/60 мм рт. ст. – обычное для пациентки. На электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовая тахикардия с ЧСС 102 уд/мин (рис. 1).

При обследовании: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы, эхокардиография – патологии не выявлено. При суточном мониторинровании ЭКГ ЧСС 84–156 уд/мин. Пароксизмальных нарушений сердечного ритма нет. Пациентке был назначен ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки. При повторном осмотре через 2 нед: выраженное улучшение самочувствия. Сердцебиение не беспокоит, уменьшилась слабость. При осмотре – ЧСС 80 уд/мин, дыхательная аритмия, АД 100/60 мм рт. ст. На ЭКГ синусовая, дыхательная аритмия с ЧСС 72–98 уд/мин (рис. 2).

Синусовая тахикардия при бронхолегочных заболеваниях [16]

Учащенный пульс при бронхолегочных заболеваниях значительно ухудшает самочувствие пациентов. Применение верапамила часто не дает необходимого урежения ЧСС. В этой ситуации замена верапамила на ивабрадин позволяет достигнуть целевого ЧСС. Если на фоне монотерапии ивабрадином сохраняется тахикардия, возможно совместное применение верапамила и ивабрадина, что приводит к усилению эффекта. Однако такая комбинация должна применяться с осторожностью в связи с риском развития брадикардии. Наш опыт применения ивабрадина при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме составляет 19 пациентов. Наблюдение показало хорошую переносимость препарата,

Рис. 1. ИСТ у пациентки 21 года.

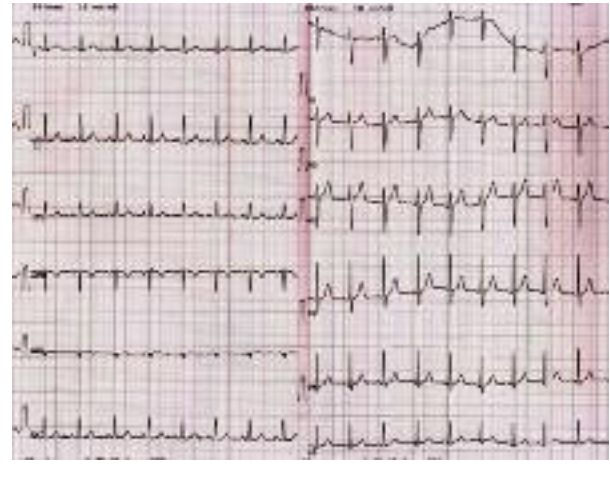


Рис. 2. Урежение ЧСС у пациентки с ИСТ на фоне лечения ивабрадином.

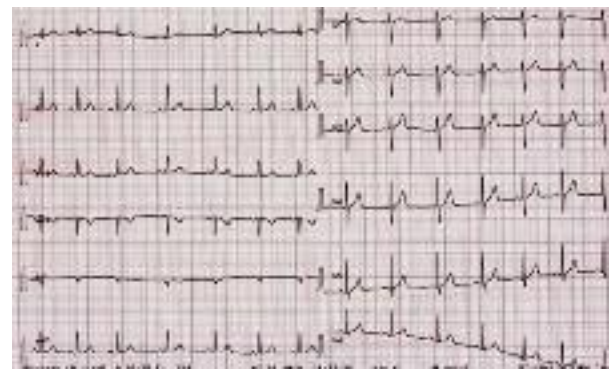
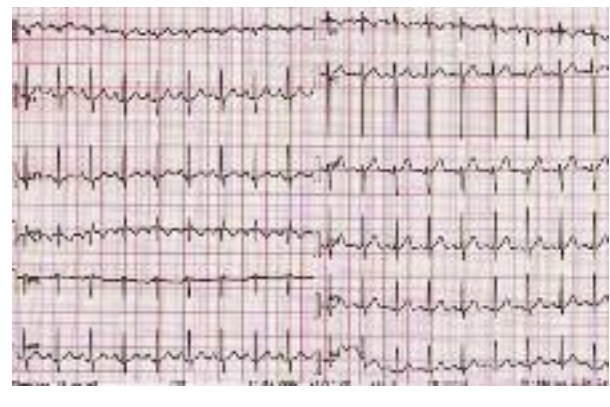


Рис. 3. Синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у пациента с ХОБЛ.



улучшение самочувствия на фоне урежения ЧСС и отсутствия влияния препарата на показатели функции внешнего дыхания.

Клинический случай 2. Пациент К., 69 лет, с тяжелым течением ХОБЛ и выраженной дыхательной недостаточностью. При осмотре – жалобы на одышку, сердцебиение, слабость. Частота дыхания 24 в 1 мин. Выдох резко затруднен. ЧСС 114 уд/мин, АД 120/60 мм рт. ст. Выраженные изменения по данным функции внешнего дыхания: индекс Тиффно – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких – 38%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 54%. На ЭКГ – синусовая тахикардия 100 уд/мин (рис. 3).

Рис. 4. Урежение ЧСС у пациента с ХОБЛ на фоне приема ивабрадина.

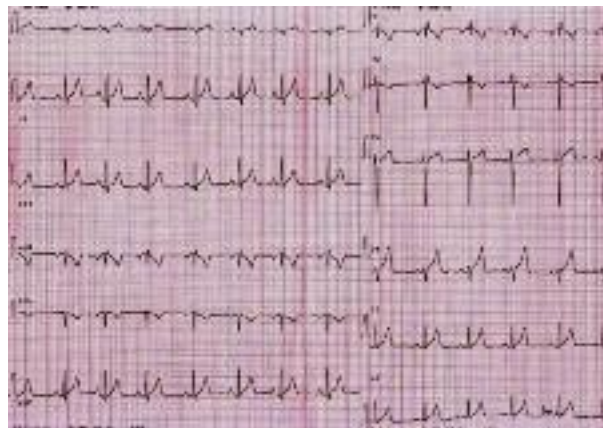


Рис. 5. Синусовая тахикардия у пациентки 49 лет, перенесшей тиреоидэктомию и принимающей тироксин.

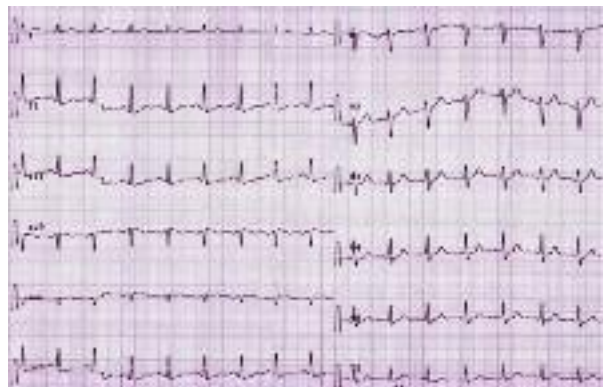
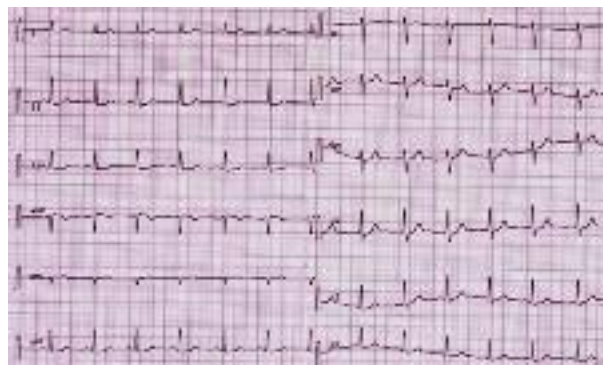


Рис. 6. Урежение синусового ритма у пациентки с медикаментозным гипертиреозом на фоне лечения ивабрадином.



Получает плановое лечение, назначенное пульмонологом, и верапамил 240 мг/сут. На фоне приема верапамила сохраняется выраженная тахикардия, тягостно переносимая пациентом. При увеличении дозы препарата отмечаются выраженное снижение АД и усиление запоров. У пациента был отменен верапамил и назначен ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки. При повторном осмотре пациент отмечает исчезновение сердцебиения, нормализацию АД и стула. На ЭКГ – выраженное урежение ЧСС (рис. 4).

Синусовая тахикардия при дисфункции щитовидной железы

Одним из самых частых симптомов при гипертиреозе является синусовая тахикардия. Препаратами выбора являются

β-АБ, а при невозможности их использования – блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). Клинических исследований применения ивабрадина при дисфункции щитовидной железы и синусовой тахикардии нет. Однако опубликованы данные лабораторного исследования, позволяющие ожидать клинических эффектов у этих пациентов [17]. Тахикардия может возникать и при лечении послеоперационного гипотиреоза, в частности после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы. Для профилактики рецидива рака назначаются увеличенные дозы тироксина с поддержанием тиреотропного гормона ниже нормального уровня. Приводим наш опыт лечения такой пациентки, когда не было возможности назначить β-АБ и блокаторы кальциевых каналов из-за гипотонии.

Клинический случай 3. Пациентка М., 49 лет, 3 года назад перенесла тиреоидэктомию по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Принимает 137,5 мкг тироксина в сутки. Тиреотропный гормон 0,02 мкМед/мл. Жалобы на сердцебиение, плохую переносимость физических нагрузок, слабость, пониженное АД. Ранее попытки применения бисопролола, метопролола и верапамила приводили к резкому снижению АД и ухудшению состояния.

При осмотре: частота дыхания 16 в 1 мин, ЧСС 98 уд/мин, АД 90/60 мм рт. ст. По эхокардиографии – фракция выброса левого желудочка 59%. Дилатации камер сердца нет. На ЭКГ – синусовая тахикардия (рис. 5).

Для коррекции тахикардии назначены ивабрадин 5 мг 2 раза в сутки, успокаивающие средства. При повторном осмотре через месяц – улучшение самочувствие, сердцебиение и слабость не беспокоят, улучшилась переносимость физических нагрузок. При измерении дома пульс в состоянии покоя меньше 80 уд/мин. При осмотре: ЧСС 78 уд/мин, АД 100/60 мм рт. ст. На ЭКГ – урежение синусового ритма (рис. 6).

Урежение сердечного ритма перед мультиспиральной компьютерной томографией коронарных артерий [18, 19]

Контрастная ангиография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии дает хороший результат при частоте пульса меньше 70 уд/мин. Обычно снижение ЧСС достигается с помощью β-АБ. У некоторых пациентов с тяжелой СН, гипотонией или тяжелой формой астмы прием β-АБ может быть опасным. Прием ивабрадина в такой ситуации эффективен и безопасен, что было подтверждено в 2 небольших исследованиях P.Pichler и соавт., A.Guaricci и соавт. Наш собственный опыт подтверждает, что однократное назначение ивабрадина в дозе 5–7,5 мг утром перед исследованием позволяет добиться целевого ЧСС во время проведения мультиспиральной компьютерной томографии.

Заключение

Учитывая уникальный механизм действия ивабрадина, существует много потенциальных применений этого препарата. Он официально одобрен для лечения СН и стенокардии. Кроме того, препарат может применяться при целом ряде заболеваний и состояний, сопровождающихся синусовой тахикардией, что подтверждается клиническим опытом и результатами небольших исследований. Более крупные клинические исследования могли бы подтвердить эффективность и безопасность и расширить показания для применения ивабрадина в клинической практике.

Литература/References

1. Bocchi EA, Böhm M, Borer JS et al on behalf of SHIFT investigators. Effect of combining ivabradine and b-blockers: Focus on the use of carvedilol in the SHIFT population. *Cardiology* 2015; 131: 218–24.
2. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.

3. Di Franco A, Sarullo FM, Salerno Y et al. Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: from clinical trials to clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 101–10.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011
5. Fox K, Ford I, Steg G et al, for the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 807–16.
6. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the If 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.
7. Fox K, Ford I, Steg PG et al, for the SIGNIFY investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371 (12): 1091–9.
8. Martin R, Pogoryelova O, Santibáñez Koreg M et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2014; 100: 1506–10.
9. Сыров А.В., Стуров Н.В. Идиопатическая синусовая тахикардия. Трудный пациент. 2015; 7: 21–4. / Syrov A.V., Sturov N.V. Idiopaticheskaia sinusovaia takhikardiia. Trudnyi patsient. 2015; 7: 21–4. [in Russian]
10. Hersi AS. Potentially new indication of ivabradine: treatment of a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Open Cardiovasc Med* 2010; 4: 166–7.
11. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013; 127: 2336–42.
12. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farre J et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. *PACE* 2013; 36: 830–6.
13. Calo L, Rebecchi M, Sette A et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1318–23.
14. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1323–9.
15. Retegui G, Quintero M, Ruiz-Borrell M, Revello A. Ivabradine as a treatment option for inappropriate sinus tachycardia. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 576–88.
16. Babu K, Gadzik F, Holgate S. Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. *BJ of Clin Pharm* 2008; 66: 96–101.
17. Kim BH, Cho KI, Kim SM et al. Heart rate reduction with ivabradine prevents thyroid hormone-induced cardiac remodeling in rat. *Heart Vessels* 2013; 28 (4): 524–35.
18. Celik O, Atasoy MM, Ertürk M et al. Single dose ivabradine versus intravenous metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients receiving long-term calcium channel-blocker therapy. *Acta Radiol* 2014; 55: 676–81.
19. Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109: 169–73.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ КДЦ №6. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com