

Влияние ивабрадина на частоту сердечно-сосудистых

С 29 августа по 2 сентября Барселона (Испания) стала местом, где собирались представители мирового кардиологического сообщества, чтобы принять участие в ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC). В рамках этого грандиозного мероприятия были представлены обновленные обзоры клинических руководств, результаты последних исследований и рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся сердечно-сосудистых заболеваний. О том, в каком направлении осуществляется научно-практический поиск оптимальной стратегии предупреждения кардиоваскулярных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), удалось поинтересоваться у ведущих украинских кардиологов – Владимира Николаевича Коваленко, Александра Николаевича Пархоменко и Михаила Илларионовича Лутая.



О конгрессе и о том, что нового было представлено на нем, рассказал директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, главный терапевт, кардиолог, ревматолог МЗ Украины, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.

– Насколько значимым событием стал конгресс Европейского общества кардиологов в Барселоне?

– В работе конгресса Европейского общества кардиологов приняли участие около 30 тыс. специалистов со всего мира. В течение пяти дней было организовано около 400 научных сессий, 250 из которых были отобраны для Интернет-трансляций спустя 24–28 ч после их проведения. В рамках данного конгресса были впервые оглашены результаты многих исследований, завершившихся в последнее время. По официальным подсчетам, в этом году конгресс посетило значительно больше участников. Барселона уже не раз становилась местом проведения международных форумов такого уровня. Отдельно необходимо отметить не имеющую аналогов инфраструктуру конгресс-центра и высочайший уровень организации. В ходе работы были впервые представлены новые фундаментальные разработки в области патофизиологии, генетики, инновационные методики диагностики и лечения, высокотехнологичные материалы, используемые при проведении инвазивных вмешательств различной сложности. Конечно, особое внимание было сосредоточено на подходах к лечению ИБС и профилактике атеротромбоза. На конгрессе впервые был представлен терутробан (производство «Сервье») – препарат нового поколения для антитромботической терапии. Его эффективность в предупреждении церебро-васкулярных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе сейчас изучается в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом трехлетнем исследовании III фазы PERFORM.

Интересными представляются результаты ряда исследований в области инвазивной кардиологии и кардиохирургии. В одной из таких работ – исследовании SYNTAX – попытались определить оптимальную тактику реваскуляризации миокарда у больных с ранее не леченым поражением трех коронарных артерий или ствола левой коронарной артерии и установить, у каких больных можно отдать предпочтение проведению того или иного оперативного вмешательства. P.W. Segers et al. пришли к заключению, что выполнение аортокоронарного шунтирования остается золотым стандартом лечения у больных с множественным поражением коронарных артерий или ствола левой коронарной артерии. Выполнение коронарного шунтирования приводило к достоверному снижению комбинированного показателя частоты тяжелых осложнений кардио- и цереброваскулярной патологии через год наблюдения.

– Можно ли говорить о преимуществах новых хирургических и инвазивных методик перед медикаментозной терапией в отношении улучшения прогноза?

– Довольно распространенным в наши дни является ошибочное представление о том, что удачно выполненная реваскуляризация позволяет отказаться от дальнейшей медикаментозной терапии. Более того, по данным рабочей группы W.E. Boden et al., полученным еще в 2007 г. в исследовании COURAGE, установили, что ангиопластика не влияет на выживаемость и частоту развития острого коронарного синдрома. Оптимизация

медикаментозной стратегии медикаментозной терапии является ключевым моментом в лечении больных стабильной стенокардией.

– Результаты каких исследований из представленных на конгрессе вызвали у вас наибольший интерес?

– На мой взгляд, чрезвычайно интересными были данные субанализа исследования BEAUTIFUL, которые еще раз свидетельствуют в пользу необходимости контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) ивабрадином у пациентов с ИБС и стенокардией и впервые доказывают способность антиангинальной терапии улучшать их выживаемость (рис. 1).

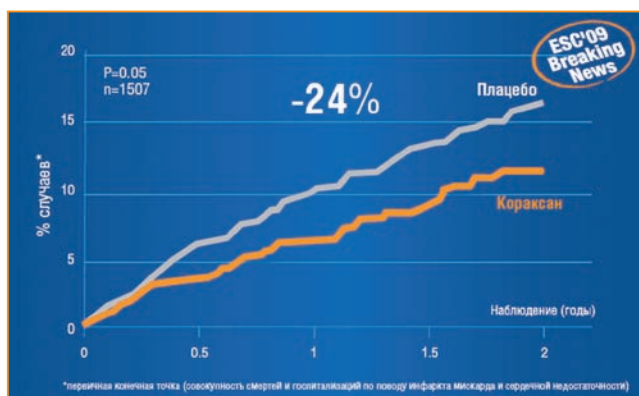


Рис. 1. Улучшение выживаемости у пациентов с ИБС в группе ивабрадина (Кораксан)



Об изменениях в общепринятой стратегии ведения пациентов с ИБС и о том, каким образом можно достичь целевых значений ЧСС на практике, рассказал член правления Европейского общества кардиологов, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

– Что вы можете рассказать о недавно прошедшем в Барселоне конгрессе Европейского общества кардиологов, и какие события, по вашему мнению, в дальнейшем окажут влияние на мировую медицинскую практику?

– Уже стало доброй традицией, что в ходе таких ежегодно проводимых мероприятий представляется возможность услышать о наиболее прогрессивных тенденциях в кардиологии. В центре внимания снова оказались подходы к повышению эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Так, на сегодняшний день можно отметить явные успехи в области антикоагулянтной и антитромботической терапии. В частности, в крупном рандомизированном клиническом исследовании RE-LY у 18 113 пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кардиоэмболических осложнений дабигатран (прямой ингибитор тромбина) оказался столь же эффективным в снижении частоты возникновения инсультов, как и варфарин. Его применение не требует мониторинга показателей международного нормализационного индекса, который является неотъемлемой частью терапии варфарином. В исследовании PLATO проводили сравнение эффективности антитромботической терапии тикагрелором (обратимым антагонистом P2Y12-рецепторов) и клопидогрелом у пациентов с острыми коронарными синдромами. Было продемонстрировано преимущество тикагрелора в снижении частоты общей и кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда (ИМ), атеротромботических



осложнений после стентирования. Большой интерес вызвали работы, в которых определяли целесообразность комбинированных режимов антитромботической терапии, включавших препараты нового поколения антагонистов факторов свертывания.

Помимо обычно горячо обсуждаемых вопросов антитромботической профилактики и статинотерапии, участники конгресса не раз возвращались к проблеме поиска универсальных маркеров риска возникновения кардиоваскулярных осложнений при ИБС.

Так, чрезвычайно интересные результаты были представлены авторами субанализа, проведенного в рамках исследования BEAUTIFUL. Они подтвердили наличие тесной связи между величиной ЧСС в покое и прогнозом у пациентов с симптомными болевыми формами ИБС и показали, что применение ивабрадина (Кораксан) со снижением всего на 7–8 уд/мин приводит к значительному улучшению клинического течения заболевания и существенному уменьшению риска кардиоваскулярных событий. В последние годы все отчетливее становится понимание того, что величина ЧСС влияет не только на показатели гемодинамики, но и на целый ряд других комплексных механизмов, определяющих функциональное состояние эндотелия (репаративные процессы, стимуляция ангиогенеза). При этом данные об улучшении прогноза, снижении риска ИМ получены впервые в группе пациентов со стабильной стенокардией.



Рис. 2. Исследование ASSOCIATE: ивабрадин в дополнение к атенололу улучшает все показатели теста толерантности к физической нагрузке

– Как вы считаете, почему субанализ BEAUTIFUL проводили в группе пациентов с болевой ишемией?

– Во-первых, предпосылками к проведению субанализа среди симптомных пациентов с ИБС стало накопление данных о пациентах, которые даже на фоне стандартной базисной терапии, включающей β-блокаторы, продолжают жаловаться на приступы стенокардии. Во-вторых, известно, что в поликлинической практике врачи редко назначают дозы β-блокаторов, достаточные для достижения целевых значений ЧСС, чаще всего по причине плохой их переносимости. Аналогичные наблюдения были сделаны в ходе последних отечественных обсервационных исследований ПОЗИТИВ и ЭСКУЛАП: применяемых доз β-блокаторов недостаточно для адекватной редукции сердечного ритма. Кроме того, в исследовании ПОЗИТИВ у 56% больных (n=760), обратившихся к 146 специалистам поликлиник в разных регионах Украины, регистрировалась ЧСС выше 70 уд/мин.

Тем не менее зачастую не самый оптимальный профиль переносимости целевых доз β-блокаторов, особенно среди лиц пожилого возраста, нельзя считать поводом к полной отмене препаратов этого класса, если к

Событий у пациентов со стабильной стенокардией

тому не имеется прямых показаний. β -Блокаторы наряду с ингибиторами АПФ, статинами, антиагрегантами препаратами принадлежат к числу препаратов стандартной базисной терапии ИБС. В то же время добавление к ней ивабрадина способно обеспечить дополнительный антиишемический эффект только за счет изолированного влияния на ЧСС. Согласно результатам J.S. Tardif et al., полученным в исследовании ASSOCIATE, такой подход представляется весьма оправданным у больных со стабильной стенокардией, которым по объективным причинам невозможно назначить полные дозы β -блокаторов. В исследовании принимали участие 889 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 18-79 лет с синусовым ритмом и хронической стенокардией напряжения в течение предшествующих 3 мес и более. Наличие ИБС подтверждалось перенесенным ИМ, выполнением чрескожной ангиопластики коронарных артерий или коронарного шунтирования в течение предшествующих 3 мес и более; сужением одной или нескольких крупных коронарных артерий на 50% и более по данным коронарографии. Основным критерием эффективности терапии в этом исследовании была продолжительность периода переносимости нагрузки во время выполнения стандартизированной пробы. Длительное снижение ЧСС за счет добавления ивабрадина к терапии атенололом за 4 мес наблюдения привело к статистически значимому увеличению времени толерантности к физической нагрузке. Уже через 2 мес терапии применение ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в сутки способствовало улучшению всех оцениваемых показателей пробы с физической нагрузкой, а при увеличении дозы препарата до 7,5 мг 2 раза в сутки наблюдался еще более выраженный положительный эффект. Таким образом, сочетанный прием ивабрадина и β -блокаторов обеспечивает дополнительное повышение эффективности противоишемической терапии и не влияет на ее безопасность и переносимость (рис. 2).

— Влияет ли наличие клинических проявлений на прогноз у пациентов с ИБС?

— Наличие стабильной стенокардии является важным негативным маркером прогноза у пациентов. Занимаясь проблемой внезапной сердечной смерти у пациентов с перенесенным ИМ в анамнезе, в проведенном в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины исследовании нам удалось показать, что наличие симптоматики ИБС определяет более высокую частоту летальности. У всех отобранных для участия в нашем небольшом исследовании пациентов после нагрузочной пробы на наличие ишемии мы проводили электрофизиологическое исследование. Было определено, что у больных, которые отмечали болевые ощущения в ответ на нагрузку, индуцировалась монотормальная желудочковая тахикардия — жизнеопасное нарушение ритма, характеризующееся стойким во времени аритмогенным очагом. У пациентов с безболевым ишемией регистрировали полиморфные нарушения ритма сердца, которые не ассоциировались со стойким характером аритмогенного очага и мало связаны с риском развития аритмогенной внезапной смерти. Впоследствии сравнивали показатели выживаемости в обеих группах. Она была лучшей у пациентов с безболевыми формами. По всей видимости, при восприятии ангинозной боли корой головного мозга возникает своеобразный нейроэндокринный ответ, усугубляющий локальные последствия ишемии миокарда. Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что если разрушить очаг восприятия болевой импульсации в коре головного мозга, то у такого животного фибрилляция желудочков в ответ на спровоцированный приступ ишемии не развивается. В клинических условиях осуществление эпидуральной анальгезии при длительном рецидивирующем приступе стенокардии на фоне развивающегося ИМ, который не удается купировать парентеральными средствами, также позволяет повысить выживаемость пациентов.

Таким образом, согласно представленным на конгрессе данным и опыту нашей клиники включение Кораксана в стандартную схему лечения ИБС является целесообразным и необходимым компонентом терапии

как у пациентов с сохраняющимися симптомами ишемии на фоне оптимального лечения, так и у больных с ЧСС свыше 70 уд/мин.



Результаты субанализа исследования BEAUTIFUL представил заведующий отделом атеросклероза и ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.

— Какое клиническое значение для прогноза больных с ИБС имеет повышение ЧСС? О чем свидетельствуют результаты анализа подгруппы пациентов со стабильной стенокардией?

— На сегодняшний день установлена четкая взаимосвязь между ЧСС и общей смертностью. Ее наличие доказано при самых разных патологиях — артериальной гипертензии, ИБС, сахарном диабете. Так, по данным Фремингемского исследования при ЧСС в покое меньше 65 уд/мин смертность от ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний и общая смертность в 2 раза ниже, чем при ЧСС более 85 уд/мин. Определен пороговый уровень ЧСС, выше которого риск сердечно-сосудистых осложнений начинает возрастать. Самая низкая частота осложнений и смерти была отмечена у пациентов с ЧСС 60-65 уд/мин. У больных с ИБС допустимым считается снижение ЧСС до 54-50 уд/мин. Меньшие значения ЧСС не ассоциируются с лучшим прогнозом. Таким образом, пациенты со стенокардией без выраженной дисфункции левого желудочка нуждаются в снижении ЧСС в покое в такой степени, чтобы это не приводило к чрезвычайному снижению минутного объема кровотока и не препятствовало перфузии жизненно важных органов, но уменьшало потребность сердечной мышцы в кислороде (55-65 уд/мин). Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что ЧСС в покое связана со скоростью развития атеросклероза, а ее увеличение приводит к росту риска дестабилизации атеросклеротических бляшек. Мы достаточно долго шли к пониманию того, что ЧСС может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Однако сегодня это своего рода постулат, на который следует опираться при планировании тактики антиангинальной терапии. Участники конгресса участвовали также в обсуждении целей и методов создания международного регистра пациентов со стабильной стенокардией CLARIFY, запланированного на ближайшее время. Ожидается, что в нем примут участие около 30 тыс. пациентов из 40 различных стран мира. Период наблюдения составит 5 лет. Реализация данного проекта позволит получить ответы на вопросы о том, какие из препаратов, оказывающих влияние на ЧСС, используются в реальной клинической практике; достигаются ли целевые значения ЧСС; а также определить, зависит ли прогноз ИБС от величины исходной ЧСС.

В рамках минувшего конгресса впервые были представлены результаты, полученные в одной из подгрупп исследования BEAUTIFUL. Речь идет о 1507 пациентах (13,8%) с симптомной стабильной стенокардией II-III ФК по NYHA в начале исследования, проявляющейся типичными приступами ангинозных болей при физической нагрузке. Все они были рандомизированы

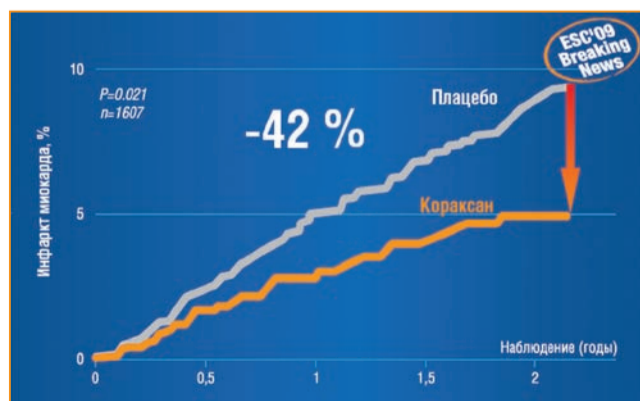


Рис. 3. Снижение риска развития фатального и нефатального ИМ у пациентов с симптоматической стенокардией напряжения II-III ФК по NYHA: результаты субанализа BEAUTIFUL

в группу приема ивабрадина (n=734) и группу плацебо (n=773). Ивабрадин применялся на фоне стандартной базисной терапии, включавшей антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, β -блокаторы и нитраты. По меньшей мере половина пациентов принимала β -блокаторы в дозах, обычно используемых в клинической практике: 66% из них был назначен бисопролол в дозе ≥ 5 мг/сут; 48% — карведилол ≥ 25 мг/сут; 36% — метопролола тартрат ≥ 75 мг/сут; 33% — метопролола сукцинат ≥ 100 мг/сут; 79% — небиволол ≥ 5 мг/сут. Однако почти у половины пациентов не были достигнуты целевые значения ЧСС. В большинстве случаев этому препятствовала плохая переносимость β -блокаторов вследствие возникновения гипотензии (20-30%), слабости (20-21%), брадикардии (13-17%), реже — сердечной недостаточности и сексуальной дисфункции.

В результате в группе ивабрадина было получено снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, на 24% (p=0,05) по сравнению с плацебо. В свою очередь, риск развития фатального и нефатального ИМ (рис. 3) сократился на 42% (p=0,021). Причем у пациентов с ЧСС в покое более 70 уд/мин, которая отмечалась в начале исследования, удалось добиться снижения риска ИМ на 73% по сравнению с плацебо (рис. 4).

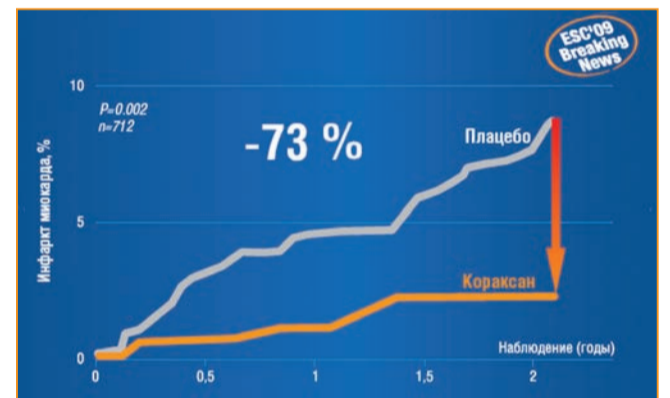


Рис. 4. Частота возникновения ИМ в подгруппах пациентов с ЧСС выше и ниже 70 уд/мин

Необходимость дальнейшего уточнения места I_1 -ингибиторов в лечении ИБС подчеркнул в своей презентации профессор Ким Фокс (рис. 5), член исполнительного комитета исследования BEAUTIFUL и регистра CLARIFY.



Рис. 5. Фрагмент презентации профессора Кима Фокса на конгрессе в Барселоне

Опираясь на полученные данные, можно смело утверждать, что ивабрадин (Кораксан) является тем представителем класса селективных I_1 -ингибиторов, применение которого способно не только обеспечить выраженный антиангинальный эффект, но и положительным образом повлиять на прогноз. Вероятней всего, столь убедительные результаты субанализа впоследствии будут учтены как в европейских рекомендациях, так и в последней редакции украинских национальных рекомендаций.

Подготовила Алена Бугаева