

D. Cullington, K.M. Goode, A.L. Clark, J.G.F. Cleland

# Оптимальная цель терапии хронической сердечной недостаточности — частота сердечного ритма или доза бета-адреноблокатора?

## Обоснование

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются основой лечения сердечной недостаточности (СН). Согласно общепринятому взгляду их действие опосредуется устранением неблагоприятных эффектов, вызванных стимуляцией бета-адренорецепторов. К таким эффектам, в частности, относятся дисфункция и гибель кардиомиоцитов, ишемия сердечной мышцы, аритмии, секреция ренина. Дизайн клинических испытаний, проводившихся у больных с СН, предусматривал титрацию дозы БАБ до достижения целевой. Последнюю обычно определяли в исследованиях, изучавших эффективность БАБ при стенокардии напряжения и артериальной гипертензии (АГ). Кроме того, выбор целевой дозы диктовался практическими соображениями, например удобством приема препарата. В то же время до сих пор не было проведено крупномасштабных исследований, в которых бы обосновывалось использование тех или иных доз БАБ собственно у больных с СН. Метаанализ нескольких небольших исследований, посвященных оценке различных доз БАБ, показал, что при их увеличении эффективность препарата несколько возрастает. Однако в этой работе не было сделано поправки на хронотропное действие данных средств. Обращало на себя внимание существование прямой взаимосвязи между дозой БАБ и побочными эффектами терапии. Основополагающие рандомизированные клинические испытания — РКИ (CIBIS II и MERIT, но не COMET), как и совокупные результаты прочих работ, свидетельствуют о том, что благоприятный эффект БАБ определяется не столько дозой препарата, сколько частотой сердечного ритма (ЧСР), достигнутой на фоне терапии. Тем не менее больные, включенные в эти исследования, могут по ряду характеристик существенно отличаться от пациентов, которых врачу приходится лечить в реальной жизни. Следует также учитывать и небольшую длительность данных РКИ (кроме COMET). Эпидемиологические и клинические исследования указывают на то, что чем больше ЧСР в покое, тем чаще возникают сердечно-сосудистые события и тем выше риск неблагоприятного прогноза. Таким образом, если **положительное действие БАБ в основном опосредовано их способностью снижать ЧСР, то для лечения больных, не получающих эти препараты, можно применять другие средства, обладающие отрицательным хронотропным эффектом. Если же профиль безопасности данных средств будет более благоприятным, чем у БАБ, их назначение, предпринятое для снижения ЧСР, окажется предпочтительнее приема БАБ.**

## Цель исследования

Определить, какой из двух факторов — доза БАБ или ЧСР — более тесно взаимосвязан с летальными исходами при хронической СН (ХСН) стабильного течения у больных, которые получают терапию в специализированных клиниках, обслуживающих население по территориальному принципу.

## Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Обследованы пациенты, обращавшиеся с января 2002 по июнь 2006 г. в муниципальную специализированную клинику для лечения СН. Критериями включения служили: 1) **признаки систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ)**, по данным трансторакальной эхокардиографии; 2) **наличие синусового ритма**, по данным электрокардиограммы (ЭКГ), записанной в 12 отведениях исходно (первый визит) и спустя 4 мес наблюдения (второй визит). Обследование больных во время каждого визита проводилось согласно стандартизованному протоколу и включало расспрос (в том числе сбор лекарственного анамнеза), физикальное обследование, эхокардиографию, ЭКГ в 12 отведениях, спирометрию, общий анализ крови и ряд биохимических тестов. В анализ вошли данные о ЧСР, определявшейся с помощью ЭКГ во время первого и второго визитов. Ультразвуковое исследование сердца

в М- и 2D-режимах выполняли опытные специалисты, руководствовались рекомендациями Американского и Европейского обществ эхокардиографии. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, если это представлялось возможным, рассчитывали по методу Симпсона (у 62% больных). Систолическую функцию ЛЖ у всех пациентов оценивали с помощью полуколичественной шкалы, согласно которой выделяли нормальную систолическую функцию ЛЖ, а также его систолическую дисфункцию следующих градаций: легкую, промежуточную между легкой и умеренной, умеренную, промежуточную между умеренной и тяжелой, тяжелую. Систолическая дисфункция, оцененная как промежуточная между умеренной и тяжелой либо как тяжелая (эквивалент ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ), считалась показанием для начала лечения и обследования в специализированной клинике. С целью коррекции терапии в первый год наблюдения больных осматривали с периодичностью один раз в ~4 мес, в последующем — раз в год (если их состояние не требовало более частых визитов). Во время визита пациентам при отсутствии противопоказаний назначали медикаменты либо титровали их дозы до максимально переносимых, согласно Британским рекомендациям по лечению ХСН. Результаты в большинстве случаев представляли в виде медианы и межквартильного интервала. Различия между группами по количественным показателям оценивали с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального), а по качественным — посредством критерия с2. Внутригрупповые различия устанавливали, используя для количественных показателей парный критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона, а для качественных — критерий Макнамара и Макнамара-Боукера. Значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Оценка БАБ сводилась к расчету доли, которую составляет достигнутая доза от целевой, с последующим разделением больных на группы, не получающую БАБ (0% от целевой дозы), а также группы, получающие БАБ в низкой (1–33%), средней (34–66%) и высокой (>66%) дозах. Основываясь на квартильной оценке ЧСР в покое (второй визит), были выделены такие группы: ЧСР  $\leq 57$ /мин, ЧСР 58–64/мин, ЧСР 65–74/мин, ЧСР  $> 74$ /мин. Динамику ЧСР в покое от первого ко второму визиту характеризовали следующим образом: значительное снижение (на  $> 10$ /мин), небольшое снижение (на 5–10/мин), отсутствие изменений (от -4,9 до +4,9/мин), небольшое увеличение (на 5–10/мин), значительное увеличение (на  $> 10$ /мин). Прогностическую значимость ЧСР в покое и дозы БАБ на момент обоих визитов оценивали, используя регрессионную модель Кокса. В качестве первичной конечной точки была выбрана смертность от всех причин. Для предсказания выживаемости пациентов после первого визита применяли четыре многофакторные модели: 1) учитывающую только дозу БАБ и ЧСР в покое на момент первого визита; 2) то же, что в первой модели, но с поправкой на возраст; 3) то же, что во второй модели, но с поправкой на пол, прием петлевых диуретиков, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), концентрацию сывороточных креатинина, мочевины и натрия, степень повреждения ЛЖ, наличие хронической obstructивной болезни легких, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (в том числе перенесенного острого инфаркта миокарда), АГ, анемии (ее диагностировали согласно критериям ВОЗ: при уровне гемоглобина  $< 130$  г/л у мужчин и  $< 120$  г/л у женщин), уровень систолического, диастолического и пульсового артериального давления (АД); 4) то же, что в третьей модели, но с поправкой на динамику ЧСР в покое от первого ко второму визиту. Вероятность смерти через 12 мес рассматривалась как непрерывная функция от комбинации ЧСР в покое на момент первого визита + динамики ЧСР в покое от первого визита ко второму.

## Результаты

В исследование было включено 654 пациента, медиана возраста которых равнялась 70 годам. Три четверти больных составляли мужчины. У 70% обследованных диагностировали СН I и II функционального класса (ФК) по NYHA. ИБС страдали 52% больных. Тяжелое поражение ЛЖ (ФВ  $\leq 30\%$ ) констатировали в 46% случаев, причем у 29% пациентов была выявлена умеренная либо

выраженная митральная регургитация. Максимальная длительность наблюдения после второго визита составила 36 мес. За этот период умерли 142 человека (22%). 381 больной (58%) принимал БАБ еще до момента первого визита. Дозу БАБ во время второго визита увеличивали у 537 пациентов (82%). После первого визита снижались ЧСР в покое, уровень АД, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и степень митральной регургитации, тогда как ФВ ЛЖ, напротив, повышалась. При этом у больных отмечалось улучшение клинического течения СН. Не являлись предикторами смертности ни ЧСР в покое ( $p=0,09$ ), ни доза БАБ ( $p=0,99$ ) на момент первого визита. В то же время предсказующей ценностью обладала ЧСР на момент второго визита ( $p=0,02$ ). Прием БАБ на момент второго визита ассоциировался с лучшим исходом ( $p=0,03$ ), однако доза препарата на исход практически не влияла. Наиболее благоприятный прогноз имели те пациенты, у кого на момент второго визита ЧСР в покое составляла 58–64/мин (рис. 1, 2).

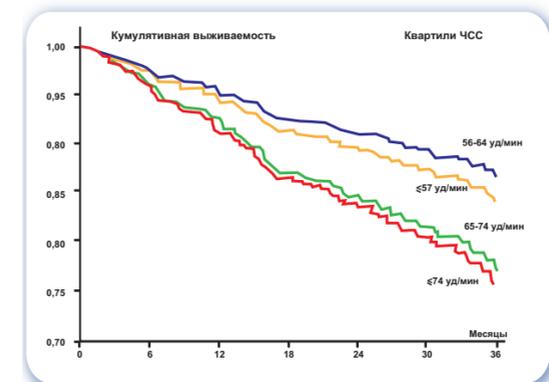


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие влияние ЧСР на выживаемость

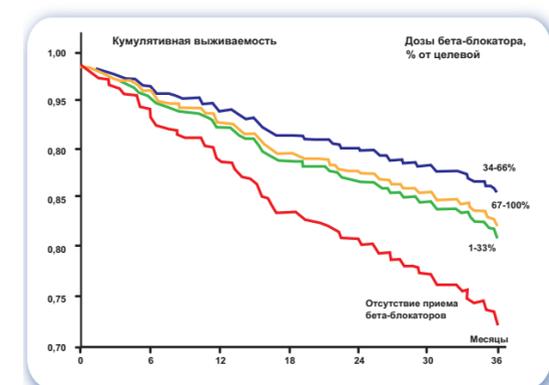


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие влияние дозы бета-блокатора на выживаемость

## Выводы

На момент второго визита у больных с ХСН прогноз определяют как ЧСР в покое, так и прием БАБ. Доза БАБ предиктором смертности от всех причин не является.

## Комментарий

Согласно результатам исследования, у пациентов с ХСН и синусовым ритмом как прием БАБ, так и достигнутая благодаря терапии ЧСР в покое обладают независимым влиянием на смертность. Следовательно, **не все эффекты БАБ опосредованы их отрицательным хронотропным действием. В частности, у этих препаратов не было выявлено отчетливой зависимости «доза-эффект».** Благоприятное влияние БАБ при ХСН объяснимо блокадой адренорецепторов. Благодаря этому, с одной стороны, данные средства обеспечивают кардиопротекцию, для которой достаточны низкие дозы БАБ, а с другой — уменьшают ЧСР, что требует назначения целевых доз. Взаимосвязь между ЧСР

и исходом достаточно сложна. Так, одинаково неблагоприятный прогноз наблюдался в группах пациентов с ЧСР 65-74/мин и >74/мин, а наименьшему риску подвергались больные с ЧСР 58-64/мин. В то же время имеются данные о том, что существенное снижение ЧСР в покое может приводить к увеличению смертности. По сравнению с больными, которых включали в большинство крупных РКИ, изучавших БАБ, пациенты, вошедшие в данное исследование, были старше, причем удельный вес женщин среди них оказался более высоким. При этом у этих пациентов были ниже исходные значения ЧСР, поскольку многие из них к началу исследования уже принимали БАБ. Другие отличия больных заключались в меньшей тяжести клинической симптоматики ХСН и большей сохранности систолической функции ЛЖ. Величины индекса массы тела и АД, а также этиология СН в данном исследовании соответствовали таковым в крупных клинических испытаниях. Несмотря на пожилой возраст пациентов и наличие у них разнообразной сопутствующей патологии, БАБ удалось назначить в >80% случаев, причем высокие дозы препарата получал каждый пятый больной. Противопоказания для приема БАБ были у 18% обследованных, что соответствует данным крупных регистров больных с ХСН.

В РКИ SHIFT сопоставлялись ивабрадин и плацебо, которые в большинстве случаев назначали пациентам, принимавшим БАБ. Средний возраст больных составил 60 лет, ФВ ЛЖ была ≤30%, при этом 56% обследованных получали БАБ в дозе ≥50% от целевой. Медиана ЧСР на момент включения равнялась 80/мин. Таким образом, по сравнению с больными из клинического испытания SHIFT пациенты, вошедшие в настоящее исследование, были старше, имели более высокую ФВ ЛЖ, существенно меньшую ЧСР, а на момент второго визита лишь 46% из них получали >33% от целевой дозы БАБ. Смертность в обоих исследованиях оказалась сопоставимой. В РКИ SHIFT у пациентов группы плацебо (ЧСР >70/мин) смертность приближалась к 25%, что соответствовало величине аналогичного показателя у больных, вошедших в данное исследование и имевших схожую ЧСР. У пациентов, у которых спустя 4 мес наблюдения ЧСР >65/мин, отмечалось значительное ухудшение выживаемости. Такие же результаты были получены и в исследовании SHIFT. В частности, если на фоне 4-недельного приема ивабрадина ЧСР падала до <60/мин, это улучшало прогноз. В клиническом испытании COMET пациенты с систолической СН, у которых через 4 мес наблюдения ЧСР была <68/мин, имели худшие исходы. В описании исследования MERIT представлены данные о достигнутой благодаря терапии частоте ритма в каждом из квинтилей исходной ЧСР. В то же время сведения о достигнутой ЧСР без привязки к ее исходным значениям отсутствуют, а это затрудняет сопоставление результатов РКИ MERIT с данными других исследований. В целом терапия, направленная на урежение ЧСР в покое до <65/мин, улучшает прогноз СН. Однако нельзя забывать, что крайне низкая ЧСР может привести к повышению риска неблагоприятного исхода. К сожалению, точное значение нижнего порога ЧСР в покое еще не установлено. Тем не менее результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что ЧСР <50/мин ассоциируется с неблагоприятным исходом. Связь между выраженной брадикардией и повышением смертности при систолической СН выявлена также в клинических испытаниях INVEST, ATLAS, RV и CARISMA.

Согласно официальным рекомендациям, у пациентов с СН, получающих БАБ, их доза должна быть доведена до целевой – той, которая назначалась в эталонных РКИ. Многие врачи считают, что при СН целевые дозы БАБ обеспечивают лучшую выживаемость, чем более низкие дозы этих препаратов. Представленные результаты, как и данные эталонных клинических испытаний, напротив, свидетельствуют об отсутствии четкой взаимосвязи между дозой БАБ и снижением смертности. Например, в исследовании CIBIS II у больных, принимавших низкие, средние и высокие дозы БАБ, относительное уменьшение смертности по сравнению с пациентами группы плацебо составило 34, 67 и 41% соответственно. Исследование MERIT-HF не продемонстрировало каких-либо отличий по частоте неблагоприятных событий между пациентами, получавшими метопролол в целевой дозе, и больными, которым данное средство назначали в меньших дозах. При этом обращало на себя внимание то, что в обеих подгруппах обследованных среднее значение ЧСР через 3 мес терапии было идентичным (67/мин). В РКИ MOSNA пациентов рандомизировали на группы, получавшие низкие, средние и высокие дозы карведилола. Спустя 4 мес от начала наблюдения взаимосвязь между дозой препарата и достигнутой ЧСР в покое отсутствовала.

По данным метаанализа J. Cleland и соавт. (2010), объединивших результаты вышеприведенных, а также некоторых других исследований, и у пациентов, получавших низкие/очень низкие дозы БАБ, и у больных, принимавших более высокие дозы БАБ, дозозависимое снижение смертности достоверно (отношение рисков 0,69; 95% доверительный интервал 0,34-1,37). В то же время частота побочных эффектов, требовавших

отмены БАБ, была значимо выше у лиц, которым назначали препарат в более высоких дозах. БАБ могут замедлять прогрессирование клинической симптоматики СН, однако существуют лишь единичные доказательства того, что эти средства улучшают качество жизни. В определенной мере выраженность действия БАБ на ЧСР определяется индивидуальными особенностями пациента, в частности полиморфизмом бета-адренорецепторов, лекарственными взаимодействиями, вариабельностью абсорбции и метаболизма медикаментов, сопутствующей патологией, тяжестью СН. Если благоприятное влияние БАБ на прогноз при СН опосредуется, главным образом, отрицательным хронотропным эффектом, а в основе их побочного действия, препятствующего улучшению качества жизни, лежит блокада бета-адренорецепторов, то можно предположить, что определенным категориям пациентов предпочтительнее назначать не высокие дозы БАБ, а ивабрадин, возможно, в комбинации с БАБ в минимальных дозах. Таким образом, клиническая практика требует проведения масштабных РКИ, в которых бы сопоставлялась эффективность, во-первых, низких и высоких целевых доз БАБ, а во-вторых, различных подходов к выбору дозы препарата (стратегия целевой дозы vs стратегия целевой ЧСР).

Необходимо отметить, что в представленной работе, как и в любом другом наблюдательном исследовании, могли иметь место систематические ошибки, связанные

с отбором больных. Действительно, в исследование вошли пациенты, у которых на момент включения, а также при последующем наблюдении регистрировался синусовый ритм. Кроме того, из исследования исключали пациентов с искусственными водителями ритма, имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, а также лиц, находящихся на сердечной ресинхронизирующей терапии. Работы, в которых изучали данные группы больных, продемонстрировали сходную зависимость неблагоприятных исходов от ЧСР. Как и в большинстве РКИ, в настоящем исследовании не оценивалась адекватность адреноблокады при физической нагрузке, что было связано с редким проведением стресс-тестирования. Согласно данным, представленным выше, спустя 4 мес наблюдения высокие дозы БАБ получали только 18% больных. Хотя этот показатель меньше доли пациентов, принимавших целевую дозу препарата в эталонных РКИ, однако он отражает ситуацию, характерную для реальной клинической практики.

Eur. J. Heart Fail., 2012, v. 14, p. 737-747.  
Статья напечатана в сокращении.  
«Сердечная недостаточность», № 2, 2012 г.

# КОРАКСАН

Первый ингибитор I<sub>1</sub> тока

Ивабрадин

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН<sup>1</sup>

И ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ<sup>1</sup>

Уменьшает количество приступов стенокардии<sup>2</sup>

Повышает фракцию выброса ЛЖ<sup>4</sup>

Улучшает качество жизни при СН<sup>3</sup>

Снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>1</sup>



1. Инструкция для медицинского использования препарата 2. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I<sub>1</sub> inhibitor in stable angina. Circulation. 2003;107:817-823. 3. Volterrani M, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol. 2011;151(2):218-24. 4. Tardif J-C et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. European Heart Journal. 2011.

КОРАКСАН® (Р/п № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; останній перегляд (наказ МОЗ України №318) 28.04.2012). Склад: діюча речовина – ивабрадин. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група. Кардіологічні засоби. Код АТС С01Е В17. КОРАКСАН® (ивабрадин) – кардіологічний засіб, який започатковує новий фармакотерапевтичний клас. Ивабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Ивабрадин діє шляхом селективного інгібування I<sub>1</sub>-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполаризацію синусового вузла та таким чином зменшує ЧСС. У серці ивабрадин діє виключно на синусний вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну та внутрішньошлуночкову провідність, швидкість міокарда та реполяризацію шлуночків. Показання. Лікування ішемічної хвороби серця (ІХС). Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії у пацієнтів з ІХС та нормальним синусовим ритмом. Кораксан показаний: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β-адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ у пацієнтів, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. Лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд/хв. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. Брадикардія (ЧСС у спокої < 60 уд/хв) до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіптензія (артеріальний тиск < 90/50 мм рт.ст.). Тяжка печінкова недостатність. СССВ. СА блокада. Наявність у пацієнта штучного водія ритму. Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати похідні азолу, макролідні антибіотики, противірусні препарати та нефазодон. Період вагітності та годування груддю. Під час лікування препаратом можуть спостерігатися побічні ефекти з боку таких органів та систем: нервової (головний біль та ін.), кровотворної, органів зору (фотопсія та ін.), серця (брадикардія та ін.), шкіри, слуху та ін. (ШКТ, судин, метаболізму, респіраторної та кістково-м'язової). Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. За детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату.

\* Улагодка. По 14 таблеток у блистері; по 2 або по 4 блистери в картонній коробці. Таблетки препарату КОРАКСАН® 75 мг оранжево-рожеві, продовгуваті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насиченою з обох сторін: «5» з однієї сторони та «75» з іншої; може бути поділена. Таблетка препарату КОРАКСАН® 7,5 мг оранжево-рожеві, трикутної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням з обох сторін: «7.5» з однієї сторони та «75» з іншої; не підлягає поділу (див. малюнок).

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

Представництво Ле Лаборатуар Серв'є в Україні,  
м. Київ, вул. Воровського, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

