

От наперстянки к ивабрадину, или Эволюционный путь медикаментозной терапии сердечной недостаточности



Л.Г. Воронков

О некоторых современных тенденциях в медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) в интервью нашей газете рассказал руководитель отдела сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, президент Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков.

— Леонид Георгиевич, несмотря на значительные успехи медицины, терапия ХСН остается довольно непростой задачей для врача. В чем заключаются сложности и с чем они связаны?

— Сердечная недостаточность остается непрерывно прогрессирующим состоянием, неудовлетворительный прогноз которого врачи в определенной мере научились модифицировать, но все еще далеки от кардинальных успехов в этом направлении. Даже после того, как было достигнуто улучшение популяционного прогноза по данным европейских и американских регистров, а также показателей долгосрочной выживаемости пациентов с систолической ХСН, в реальной жизни смертность в течение одного года остается не менее 10%. Пятилетняя выживаемость также достаточно низкая, и редко кто из больных с ХСН переживает десятилетний рубеж.

Долгое время единственными средствами, способными улучшить состояние пациентов с ХСН, были препараты дигиталиса и диуретики, при этом не было и речи о реальном влиянии на долгосрочный прогноз. С конца 80-х годов XX века в лечении ХСН начали активно применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и немного позднее, на рубеже тысячелетий, — бета-блокаторы. И только после этого стало возможным говорить о более или менее эффективном управлении клиническим состоянием достаточно большого числа пациентов.

— В настоящее время много внимания уделяется контролю частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ХСН. На чем основаны данные тенденции?

— Одним из последних достижений кардиологической науки в области проблемы ХСН следует считать осмысление роли и важности контроля ЧСС как еще одного подхода в улучшении прогноза этих пациентов. Хотелось бы остановиться на нем более подробно, так как он является новым и утвердился в рекомендациях по лечению ХСН только в 2012 г. Для его внедрения в клиническую практику имелись серьезные предпосылки в виде результатов крупных эпидемиологических и наблюдательных исследований, а также некоторых рандомизированных клинических испытаний. Полученные

Лечение любого заболевания – сложный и многовекторный процесс, в ходе которого необходимо учитывать множество различных составляющих. В то же время терапия таких состояний, как, например, сердечная недостаточность, требует от лечащего врача особых знаний и навыков, основанных на опыте, вследствие того, что даже малейшее необдуманное решение может привести к необратимым патофизиологическим сдвигам и утяжелению состояния больного.

данные свидетельствовали о том, что у больных с сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца — ИБС, артериальная гипертензия, ХСН) ЧСС прямо коррелирует с риском сердечно-сосудистых осложнений и, более того, — с риском смерти от любых причин. Еще ранее было выявлено, что существует характерная для всех млекопитающих четкая обратная зависимость между ЧСС, свойственной данному биологическому виду, и продолжительностью жизни. При ИБС, которая является причиной развития ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в 2/3 случаев, патофизиологические механизмы такой зависимости были установлены на основании различного рода экспериментальных и клинических исследований. Как известно, ЧСС является мощной детерминантой потребления миокардом кислорода, и на фоне поражения коронарных сосудов ее повышение приводит к возникновению дисбаланса между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и возможностями его доставки к ним. У пациентов с гипертензивной или дилатационной кардиомиопатией в условиях повышенной ЧСС наблюдается сокращение диастолического периода, на протяжении которого не происходит достаточного ресинтеза потребляемой в систолу АТФ, что также обуславливает нарушение энергетического обмена в миокарде. Эти изменения являются предпосылкой для появления нарушений гемодинамики, снижения эффективности систолы и силы сокращений. Кроме того, установлено, что чем выше ЧСС, тем больше вероятность разрыва атеросклеротической бляшки, что, в частности, объясняют повышением риска ее повреждения, пропорциональным числу пульсовых толчков крови за единицу времени. Также в ряде исследований была показана прямая корреляция между повышением ЧСС и риском возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий, поскольку тахикардия является и следствием, и индикатором симпатoadrenalной активации. Таким образом, сегодня имеется целый ряд научных фактов, которые могут объяснить отрицательную роль увеличенной ЧСС в прогрессировании ХСН и повышении риска смерти таких больных.

— Подтверждено ли влияние повышенной ЧСС на показатели прогноза больных ХСН в соответствующих клинических исследованиях?

— Безусловно. Еще в 1991 г. шведские ученые показали, что ЧСС >80 уд/мин у постинфарктных пациентов сопровождается снижением вероятности выживания в течение последующего года. У больных с постинфарктной ХСН прослеживалась четкая прямая зависимость между ЧСС и смертностью. По данным, полученным в нашей клинике в 2005–2008 гг., медиана среднесуточной ЧСС, составлявшая согласно результатам холтеровского мониторингирования 75 уд/мин, достаточно четко разделяла пациентов с систолической ХСН (фракцией выброса ЛЖ ≤40%) по показателю риска смерти в течение трех лет. В многоцентровом исследовании BEAUTIFUL наличие у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЧСС, превышающей 70 уд/мин, ассоциировалось с существенным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН. Было выдвинуто логичное предположение о том, что при ХСН ЧСС является не только индикатором риска, но и его фактором, влияя на который, можно в значительной степени улучшить клинический прогноз. В качестве косвенного подтверждения правильности такой гипотезы можно рассматривать результаты

двух метаанализов, в которых была показана линейная зависимость между степенью снижения ЧСС на фоне приема бета-блокаторов и улучшением прогноза выживаемости у больных с систолической ХСН. Все это послужило предпосылкой для планирования мультицентрового исследования, в котором впервые была предпринята попытка модификации клинического прогноза у пациентов с коронарогенной и некоронарогенной ХСН с помощью блокады ионного I₁-тока в синусовом узле, следствием которой является селективное (без воздействия на другие гемодинамические показатели) замедление частоты синусового ритма. Ивабрадин является единственным представителем данного класса препаратов, применение которого в этом исследовании (в стандартной терапии, включающей бета-блокаторы) — многоцентровым испытанием SHIFT — позволило улучшить прогноз у пациентов с ХСН с ЧСС ≥70 уд/мин в виде четкого снижения риска смерти и частоты госпитализации и с ЧСС ≥75 уд/мин — в виде снижения риска смерти от различных причин и от кардиоваскулярных причин (на 17%).

— Насколько важными являются полученные результаты?

— Вышеуказанное улучшение прогноза пациентов на фоне приема ивабрадина в группе больных с ЧСС ≥75 уд/мин было достигнуто за счет существенного (на 39% в сравнении с плацебо) снижения риска смерти от прогрессирующей насосной недостаточности сердца (ПННС). Последнее уточнение представляется принципиально важным, поскольку существуют данные о недостаточно значимом влиянии бета-блокаторов на риск смерти, наступающий собственно от СН, — в отличие от выраженного снижения под влиянием риска внезапной смерти (последнее, в частности, составило в исследовании CIBIS-II 41%, MERIT-HF — 44%, SENIORS — 38%). В качестве иллюстрации можно привести результаты исследования CIBIS-II (1999), в котором не наблюдалось достоверное снижение риска от ПННС под влиянием бисопролола.

Наглядную пищу для соответствующих размышлений предоставляют нам результаты сравнительного анализа структуры причин смерти пациентов с ХСН в двух многоцентровых исследованиях — VHeFT (1991) и EVEREST (2010).

В первом из них смерть от прогрессирования СН и внезапная смерть встречались с приблизительно равной частотой (51 и 45% соответственно). Следует подчеркнуть, что это была эпоха, когда лечение ХСН проводилось без применения бета-блокаторов. В исследовании EVEREST, проведенном почти 20 лет спустя, примерно такая же доля пациентов (47%) умерла от насосной недостаточности сердца, однако у значительно меньшего количества больных наступала внезапная сердечная смерть, что является типичным явлением для современного периода, когда бета-блокаторы включены в стандартную терапию пациентов с систолической ХСН. В когортном исследовании, проведенном в 2011 г. в Великобритании, ретроспективно было выполнено сравнение данных, полученных в двух когортах пациентов — наблюдавшихся с 1993 по 1995 г. и с 2006 по 2009 г. (Cubbon R. et al., 2011). Оказалось, что ИАПФ применялись в обеих когортах с сопоставимой частотой (83 и 89% соответственно). В то же время бета-блокаторы использовались в более поздней когорте пациентов в 10 раз чаще (8 и 80% соответственно). При сравнении выявлено снижение годичной смертности в 2,5 раза (34 и 13% соответственно). Таким образом,

был продемонстрирован положительный эффект включения в схему терапии больных с ХСН бета-блокаторов. Однако анализ структуры смертности показал, что такая динамика была вызвана исключительно снижением частоты внезапной смерти, при этом частота смерти от прогрессирующей недостаточности насосной функции сердца практически не изменилась. В observational исследовании, относительно недавно выполненном в Испании (Pons F. et al., 2010), в котором участвовали около 1 тыс. пациентов, было показано, что на фоне приема ИАПФ и бета-блокаторов около трети больных умирают от прогрессирующей недостаточности насосной функции сердца и только у 16% наступает внезапная смерть.

Таким образом, можно прийти к выводу, что в современных условиях при надлежащем лечении пациентов с систолической ХСН (подразумеваемом, в частности, назначение бета-блокаторов, существенно снижающих риск внезапной смерти от желудочковых аритмий), превалирующей причиной их смерти является ПННС. Необходимость эффективным образом влиять на данный механизм смерти тесно связана с проблемой качества жизни больных, страдающих ХСН. На страницах издания *Circulation* (Lee R., 2007) в этой связи приводилось следующее мнение: «Понимание характера смерти при СН тесно связано с проблемой качества жизни. Внезапная смерть у многих пациентов с далеко зашедшей СН может быть предпочтительней в сравнении с медленной и более мучительной смертью от насосной недостаточности».

— С помощью каких подходов мы можем улучшить данную ситуацию?

— Если не касаться соответствующих аппаратных методов (кардиоресинхронизирующая терапия, имплантируемые устройства помощи желудочкам), а говорить о медикаментозной терапии, то в качестве такого подхода у больных с синусовым ритмом, наверное, уже сегодня можно рассматривать комбинирование бета-блокады с блокадой If-тока с помощью ивабрадина.

Как уже говорилось выше, в исследовании SHIFT достоверное снижение риска смерти пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин было достигнуто с ивабрадином именно за счет отчетливого снижения риска смерти от ПННС. Немаловажным является тот факт, что в данном исследовании ивабрадин назначался к терапии бета-блокаторами, которые применялись у 90% пациентов. И это представляет собой своего рода модель, которая обозначает дальнейшую перспективу модификации прогноза таких больных. Иначе говоря, поддержание ЧСС на уровне на 9–10 уд/мин ниже исходной в течение длительного периода (в среднем двух лет) на фоне терапии ивабрадином в сочетании с ББ в SHIFT сопровождалось улучшением клинического прогноза указанной категории пациентов ХСН за счет снижения темпов прогрессирования насосной дисфункции. Основными предполагаемыми механизмами такого воздействия является оптимизация ЧСС и сопряженное с ней улучшение энергетического обмена миокарда и его функционального состояния.

Кроме того, не исключена роль иных сторон динамики ивабрадина (так называемые плейотропные эффекты), которые сейчас активно изучаются, в частности, участие в регуляции кальциевого насоса.

В ранних исследованиях ивабрадина было показано увеличение ударного объема ЛЖ на фоне его приема, а в исследовании SHIFT продемонстрировано его

редуцирующее влияние на конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ, сопровождавшееся повышением его фракции выброса. Эти данные хорошо согласуются со снижением риска смерти от ПННС и уменьшением госпитализации пациентов в связи с декомпенсацией кровообращения (до 30% в исследовании SHIFT). При этом риск первой госпитализации снижался на 25%, второй и третьей — на 35%, что говорит в пользу стойкости эффектов ивабрадина, касающихся улучшения насосной функции ЛЖ.

Таким образом, в современных условиях комбинированное применение бета-блокаторов с ивабрадином может послужить одним из инструментов дальнейшей модификации клинического прогноза пациентов с систолической ХСН. В этом свете целесообразность присоединения ивабрадина к бета-блокаторам у больных с систолической ХСН и частотой синусового ритма более 70–75 уд/мин становится достаточно очевидной. Важным

представляется то обстоятельство, что бета-блокаторы существенно уменьшают риск смерти таких пациентов, преимущественно за счет снижения показателя внезапной кардиальной смерти, в то время как их комбинирование с Кораксаном может послужить важным инструментом уменьшения риска прогрессирования ХСН. О других новых направлениях в области усовершенствования медикаментозной терапии пациентов с ХСН столь же предметно говорить пока сложно, так как многие из них как раз проходят «горнило» пилотных испытаний, результаты которых мы, надеюсь, будем иметь возможность обсуждать на страницах вашего издания.

Подготовил Владимир Савченко



КОРАКСАН

Первый ингибитор I_f тока Ивабрадин

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН¹
И ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ¹

Уменьшает количество приступов стенокардии²

Повышает фракцию выброса ЛЖ⁴

Улучшает качество жизни при СН³

Снижает риск развития
сердечно-сосудистых осложнений¹



1. Інструкція для медичного застосування препарату 2. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If 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/л № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; дата останнього перегляду (наказ МОЗ України №318) 28.04.2012). Склад*. Кораксан 5 мг: подільні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадіну. Кораксан 7,5 мг: неподільні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадіну. Як допоміжну речовину містить лактозу. Показання. Лікування 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 ХСН. Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення ХСН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд/хв.

** Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим. Початкова доза для лікування пацієнтів з ІХС та пацієнтів з ХСН – 5 мг івабрадіну перорально двічі на день під час сніданку та вечері. Залежно від відповідей на лікування, дозу івабрадіну можна збільшити до 7,5 мг двічі на день через 3–4 тижні лікування при ІХС та через 2 тижні – при ХСН, якщо ЧСС ≥ 60 уд/хв.

Якщо при ХСН ЧСС на рівні між 50 та 60 уд/хв дозу 5 мг івабрадіну двічі на день залишають незмінною. Якщо ЧСС зменшується < 50 уд/хв у спокій або наявні симптоми, обумовлені брадикардією (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія), івабрадин 7,5 мг необхідно зменшити до 5 мг, або 5 мг до 2,5 мг двічі на день. Якщо під час лікування ЧСС лишається < 50 уд/хв або якщо симптоми брадикардії тривають, застосування препарату необхідно припинити. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. Брадикардія (ЧСС у спокій < 60 уд/хв) до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Також артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск $< 90/50$ мм рт. ст.). Також пенісна недостатність. Синдром «слабкості синусового вузла». Синоатриальна блокада. Наявність у пацієнта штучного водія ритму. Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати похідні азолу (кетоназол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), протівірусні препарати (нефінавір, ритонавір) та нефазодон. Період вагітності та годування груддю. Особливості застосування*. Аритмії. Івабрадин не рекомендується застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Пацієнтам з АВ-блокадою II ступеня не рекомендується призначати івабрадин. Не рекомендується призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить менше ніж 60 уд/хв. Якщо під час лікування ЧСС у спокій знизиться нижче 50 уд/хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або застосування препарату припинити. Застосування з блокаторами кальцієвих каналів верапамілом або дилтіаземом не рекомендується. Інсулін. Івабрадин не рекомендується призначати пацієнтам відразу після перенесеного інсуліну. Функція сілків. З обережністю слід призначати пацієнтам з пігментним ретинітом. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією івабрадин слід призначати з обережністю. Фібриляція передсердь. Кардіоаритмії. Проводити DC-кардіоверсію, яка не є невідкладною, рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадіну. Пацієнтам, які мають подовжений інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT, слід уникати застосування івабрадіну. До складу препарату входить лактоза. Вагітність. Протипоказане одностороннє застосування івабрадіну та сильних інгібіторів СУР3А4. Не рекомендується до застосування у комбінації з інгібіторами СУР3А4 помірної дії (дилтіазем та верапаміл). Застосовувати з обережністю: інші інгібітори СУР3А4 помірної дії, грейпфрутовий сік, стимулятори СУР3А4. Вагітність та лактація: протипоказано застосування івабрадіну. Необхідно брати до уваги при неруванні автомобіля та при роботі з механізмами * можливе виникнення тимчасового порушення зору (повна сальвових спазмів перед очима або розмиття бачення внаслідок раптової зміни інтенсивності світла. Побічні реакції*. Найчастіше: фотопсії (блосфери). Часті: головний біль, розмиття бачення, нудота, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистола. Нечасті: Еозинофілія, гіперурікемія, синкопе, вертиго, підсилене серцевиття, надшлуночкова екстрасистола, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астения, втома, підвищення креатиніну плазми. Рідкі: еритема, свербіж, кропив'янка, нездухання. Передозування*. Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. Властивості*. КОРАКСАН® (івабрадин) зніжує виключно ЧСС, діючи шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполаризацію синусового вузла. Івабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 14 таблеток у блистері; по 2 або по 4 блистери в картонній коробці. Представництво Ле Лабораторі Сервіс в Україні: Київ, вул. Вороського, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com

* За детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних урядовців і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.