



А.Э. Багрий

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, Е.В. Щукина, к.м.н., О.А. Приколота, к.м.н., А.В. Приколота, Донецкий национальный медицинский университет

## Все ли сделано для оптимизации терапии ХСН: накапливаем опыт применения ивабрадина

Крупные клинические исследования, проведенные за последние десятилетия в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний, способствовали существенному прогрессу в их диагностике, оценке, лечении и профилактике. Этот прогресс в полной мере коснулся и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на это, прогноз при ХСН продолжает оставаться крайне неблагоприятным.

В условиях реальной клинической практики при ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA смертность в течение одного года остается не менее 10%. А результаты европейского обсервационного исследования PULOT свидетельствуют о том, что ежегодная частота осложнений (включая смертность от всех причин и количество госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью) составила 35,8% для острой сердечной недостаточности и 17,6% – для ХСН.

Не подлежит сомнению, что лечение пациентов с ХСН по-прежнему представляет достаточно сложную задачу, основные цели терапии включают уменьшение риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений и улучшение качества жизни.

Одним из важных недавних достижений в лечении обсервационного контингента больных является использование ивабрадина для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ с синусовым ритмом (у подобных пациентов применение ивабрадина в крупном рандомизированном контролируемом исследовании SHIfT было ассоциировано как с уменьшением степени выраженности клинических проявлений ХСН, так и с замедлением ремоделирования ЛЖ, улучшением фракции его изгнания, уменьшением дилатации ЛЖ, улучшением прогноза).

Негативное влияние чрезмерно высокой ЧСС на прогноз убедительно продемонстрировано в многочисленных эпидемиологических исследованиях. Наличие тахикардии признается независимым фактором СС-риска, важность контроля ЧСС подчеркивается в недавних нормативных документах, включая рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией, а также с ХСН (2012 г.).

Среди ЧСС-снижающих препаратов у лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ обычно используются бета-адреноблокаторы (ББ) и ивабрадин\*. Во многих случаях комбинированное применение Кораксана с ББ представляется оптимальным вариантом ЧСС-снижающей стратегии, что продемонстрировано в целом ряде недавно опубликованных сообщений (Amosova E., Andrejev E., Zaderey I., Rudenko U., Ceconi C., Ferrari R. (2011), Cardiovasc Drugs Ther 25:531-537).

В настоящем сообщении представлены данные проспективного открытого клинического исследования, целью которого было сравнить результаты сочетанного титрования ивабрадина (Кораксана) + ББ (n=36) и изолированного титрования ББ (n=33) у постинфарктных больных с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом.

У всех пациентов, вошедших в исследование, отмечалась ХСН II-III ФК по NYHA, фракция изгнания ЛЖ у всех была менее 40%, при ЧСС ≥70 в минуту. Клиническая характеристика участников представлена в таблице 1. До включения в исследование все пациенты по различным причинам (в первую очередь, вследствие низкой приверженности) в течение не менее 2 мес не получали ББ. Базовая терапия включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА), диуретики, антагонисты альдостерона, в части случаев – дигоксин, статины.

В качестве бета-адреноблокатора использовался карведилол (его титрование проводилось в обеих группах больных по общепринятым принципам: начальная доза составляла 3,125 мг 2 раза в сутки с последующим удвоением ее при возможности не реже 1 раза в 2 нед. Целевая доза составляла 100 мг/сут или максимально переносимая в пределах этой целевой дозы).

В группе пациентов, где использовалось сочетанное титрование Кораксана (ивабрадина) и ББ, с 1-2-го дня начала титрования ББ к лечению добавлялся Кораксан в начальной дозе по 5 мг 2 раза в день, в последующем через 1 мес при сохранении ЧСС ≥70 в минуту дозу Кораксана увеличивали до 7,5 мг 2 раза в день (то есть 15 мг/сут).

В обеих группах больных до начала лечения и при его завершении оценивали общеклинические лабораторные

	Total (n=69)
Возраст (годы)	62,9±12,1
Мужчины	46 (66,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4±4,1
ФВ ЛЖ (%)	37,0±5,9
ЧСС, уд/мин	82,4±11,2
САД (мм рт. ст.)	132,5±13,8
ДАД (мм рт. ст.)	76,6±9,6
Стенокардия I ФК	14 (20,3)
Стенокардия II ФК	37 (53,6)
Стенокардия III ФК	4 (5,8)
NYHA II / NYHA III	28 (40,6) / 41 (59,4)
<b>Анамнез</b>	
Время от последнего ИМ, годы	2,0±1,5
АКШ	13 (18,8)
Стентирование	26 (37,7)
Инсульт/ТИА	9 (13,0)
Артериальная гипертензия	39 (56,5)
Сахарный диабет	17 (24,6)
ХПН	24 (34,8)
Курит сейчас или курил ранее	39 (56,5)
<b>Лечение</b>	
ИАПФ/БРА	61 (88,4) / 8 (11,6)
Дигоксин	25 (36,2)
Петлевые/тиазидные диуретики	59 (85,5)
АМР	42 (60,9)
Аспирин	63 (91,3)
Варфарин	6 (8,7)
Статины	62 (89,8)



Рис. Протокол исследования

показатели, ЧСС, артериальное давление, регистрировали ЭКГ, оценивали эхокардиографические параметры, дистанцию 6-минутной ходьбы, достигнутую дозу ББ, переносимость лечения. Протокол исследования представлен на рисунке.

Продолжительность наблюдения составила 5 мес.

Были достигнуты следующие результаты:

- Сочетанное титрование Кораксана привело к более существенному достоверному снижению ЧСС, а также приросту дистанции 6-минутной ходьбы и увеличению фракции изгнания ЛЖ (все  $p < 0,05$ ) – таблица 2.

- Больше количество пациентов, принимавших комбинацию Кораксана с ББ (58%), достигли улучшения

	ББ		ББ + Кораксан	
	Исходно	5 мес	Исходно	5 мес
ЧСС покоя, уд/мин	83,1±10,6	70,2±4,4	82,7±11,3	61,6±3,1*
ФВ ЛЖ, %	36,9±6,1	38,7±6,8	37,4±6,3	41,3±6,9
6-минутная ходьба, м	465,3±87,6	527,2±90,6	458,4±93,2	574,4±102,3*

\*Различия между группами больных достоверны,  $p < 0,05$ .

функционального состояния как минимум на один функциональный класс NYHA по сравнению с больными, у которых ББ титровался изолированно (36%) ( $p < 0,05$ ).

- Период титрования ББ составил  $1,9 \pm 0,4$  мес в группе Кораксан + ББ и  $2,8 \pm 0,6$  мес в группе изолированного титрования ББ ( $p < 0,05$ ). Причем пациенты, получавшие Кораксан + ББ, достигли более высокой дозы карведилола к концу наблюдения ( $37,8 \pm 16,3$  мг/сут) по сравнению с больными, которым титровали только карведилол ( $30,9 \pm 15,3$  мг/сут). Несмотря на более низкую достигнутую дозу карведилола у пациентов, которым титровали только карведилол, к концу наблюдения систолическое артериальное давление (САД) в этой группе было достоверно ниже, чем в группе участников, получавших Кораксан + ББ ( $p < 0,05$ ) – таблица 3.

	ББ (n=36)	Кораксан + ББ (n=33)
	САД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)
Исходно	131,4±13,6	133,6±12,7
5 мес	116,4±7,8	123,5±5,7*

\*Различия между группами больных достоверны,  $p < 0,05$ .

- Переносимость ББ: в 6 случаях пациенты отмечали мышечную или общую слабость и в 2 случаях – проходящую обструкцию бронхов, эти побочные эффекты были выражены незначительно и не потребовали отмены препарата.

- Переносимость терапии Кораксан + ББ: в 3 случаях отмечалось снижение ЧСС покоя до уровня 40-50 уд/мин, которые не сопровождалась развитием синкопе или изменений проводимости. Этот эффект был проходящим и не потребовал отмены ивабрадина ни у одного из пациентов.

Данное исследование имеет несомненные ограничения, главными из которых являются его открытый протокол (без рандомизации), а также небольшое количество участников. Безусловно, требуется дальнейшее изучение такого лечебного подхода в более крупных и продолжительных исследованиях.

Несмотря на эти ограничения, по всей вероятности изучившийся вариант лечебной тактики (с практически одновременным назначением ББ и Кораксана с последующим их совместным титрованием) позволяет получить ряд достаточно важных преимуществ в сравнении с изолированным титрованием ББ, которые будут ценными в условиях повседневной клинической практики. Такой подход позволит:

- обеспечить более ранний, но в то же время плавный и безопасный контроль ЧСС, что даст возможность на более раннем этапе улучшить гемодинамические условия функционирования ЛЖ, а это, в свою очередь, обеспечит более значительное улучшение переносимости физической нагрузки, а также уменьшение выраженности клинических проявлений ХСН;

- улучшить качество титрования ББ с сокращением периода титрования и достижением более высокой дозы ББ.

\* В Украине ивабрадин зарегистрирован под торговым названием Кораксан®, р/с № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (приказы МЗ Украины № 750 от 01.09.2010, № 318 от 28.04.2012).