

Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность: уроки исследования SHIFT

SHIFT – первое клиническое исследование, изучавшее влияние изолированного снижения ЧСС ивабрадином на клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В этом исследовании 6505 пациентов с синусовым ритмом (ЧСС ≥ 70 уд/мин) рандомизировали в группы лечения ивабрадином (2,5-7,5 мг 2 раза в сутки) или плацебо в дополнение к стандартной терапии ХСН. Применение селективного If-ингибитора ивабрадина приводило к снижению ЧСС от исходного значения 80 уд/мин в среднем на 15 уд/мин. Это сопровождалось уменьшением частоты неблагоприятных исходов: статистически высокодостоверное ($p=0,0001$) снижение на 18% риска достижения комбинированной первичной конечной точки (ПКТ), включавшей СС смерть и госпитализации вследствие усугубления сердечной недостаточности (СН); уменьшение риска госпитализаций по поводу СН на 26% ($p<0,0001$), уменьшение случаев смерти от СН на 26%, $p<0,014$). Таким образом, результаты исследования SHIFT (Swedberg K, et al. Lancet. 2010; 376:875-885) подтверждают значимость снижения ЧСС путем приема ивабрадина с целью улучшения клинических исходов при ХСН и подтверждают важную роль ЧСС в патофизиологии СН.

В реальной клинической практике у значительной части пациентов с ХСН имеются различные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), нарушается функция почек. Кроме того, особыми категориями пациентов с ХСН являются пациенты с низким артериальным давлением (АД) и тяжелой систолической дисфункцией.

Оценке эффективности и безопасности ивабрадина в этих субпопуляциях больных были посвящены новые анализы исследования SHIFT.

Пациенты с ХСН и СД

Из 6505 участников исследования SHIFT диабетом страдали 1979 больных. По сравнению с пациентами без СД больные диабетом в целом были старше, имели более высокий индекс массы тела, более серьезную степень нарушения функции почек, более тяжелый NYHA класс СН. Также пациенты с СД в анамнезе чаще имели артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца. По исходной ЧСС эти подгруппы не различались, однако систолическое АД (САД) было в среднем на 3,5 мм рт. ст. выше у больных СД. Пациенты с СД несколько реже получали ингибиторы АПФ (77 vs 79%; $p=0,017$), но не отличались по частоте назначения β -блокаторов (90 vs 89%). СС смертность и госпитализации по поводу СН, наблюдались значительно чаще у больных СД (относительный риск (ОР) 1,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17-1,48; $p<0,001$).

На фоне лечения ивабрадином риск неблагоприятных исходов по ПКТ уменьшался одинаково у пациентов с СД (на 19%) и без СД (на 17%; p for interaction 0,86), как и частота госпитализаций по поводу СН (на 27 и 24% соответственно; p for interaction 0,78). Побочные эффекты, ставшие причиной отмены терапии, у больных СД наблюдались несколько чаще, чем у пациентов без СД (14,9 vs 13% соответственно; $p=0,042$), однако в целом безопасность ивабрадина была сопоставима с таковой плацебо.

При сочетании СД и ХСН прогноз хуже, чем при наличии только ХСН. Эффективность и безопасность ивабрадина одинакова у больных СД и у пациентов без СД [1].

Пациенты с ХСН и ХОЗЛ

730 пациентов исследования SHIFT имели сопутствующую ХОЗЛ. В целом они были старше и имели более высокую степень риска. β -Блокаторы получали 69% больных ХОЗЛ и 92% – без ХОЗЛ. У больных с сопутствующей ХОЗЛ была выше частота достижения ПКТ и, в частности, госпитализаций по поводу СН (ОР 1,22; $p=0,006$ и ОР 1,34; $p<0,001$ соответственно). На фоне лечения ивабрадином риск неблагоприятных исходов по ПКТ и госпитализаций по

поводу СН снижался одинаково у пациентов с ХОЗЛ (на 14 и 17%) и без ХОЗЛ (на 18 и 27%, p for interaction 0,82 и 0,53 соответственно). Сопоставимый эффект также был отмечен и в отношении СС смерти. Побочные эффекты чаще наблюдались у больных ХОЗЛ, однако их частота была одинаковой в подгруппах терапии.

Сочетание ХОЗЛ и ХСН ухудшает прогноз, при этом наличие ХОЗЛ является барьером к оптимизации терапии β -блокаторами. Ивабрадин одинаково эффективен и безопасен у больных ХСН с/без ХОЗЛ; ивабрадин может безопасно комбинироваться с β -блокаторами при сопутствующей ХОЗЛ [2].

Пациенты с ХСН и низким АД

Участников SHIFT разделили на терции в зависимости от исходного уровня САД: низкое (<115 мм рт. ст.; $n=2010$), средний уровень (115-130 мм рт. ст.; $n=1968$) и высокое САД (>130 мм рт. ст.; $n=2427$).

По сравнению с больными с САД ≥ 115 мм рт. ст. пациенты с низким САД ≤ 115 мм рт. ст. в целом были моложе, реже имели ИБС, их ЧСС была более высокой; пациенты с низким САД были более высокого СС риска. По частоте назначения β -блокаторов терции не различались, однако средние дозы препаратов у пациентов с низким САД были значительно ниже ($\geq 50\%$ целевой дозы β -блокатора получали 45% по сравнению с 63% пациентов с САД ≥ 130 мм рт. ст.; $p<0,001$). Ингибиторы АПФ пациентам с низким САД назначались реже (76 vs 81%; $p<0,001$). В группе плацебо частота ПКТ и двух ее компонентов в подгруппе больных с низким САД была выше, чем в подгруппе пациентов с высоким САД (ПКТ: ОР 1,54, $p<0,001$; СС смерть: ОР 1,90, $p<0,001$; госпитализации по поводу СН: ОР 1,60, $p<0,001$). Лечение ивабрадином приводило к одинаковому снижению риска неблагоприятных исходов (ПКТ, СС смерть, госпитализации по причине СН) как у пациентов с низким САД – в нижнем терциле (на 16; 11 и 22%), так и у пациентов с САД 115-130 мм рт. ст. – в среднем терциле (на 14; 4 и 26%) и у пациентов с САД >130 мм рт. ст. – в верхнем терциле (на 23; 9 и 29%) (p for interaction 0,68; 0,91 и 0,79 соответственно при сравнении терцилей) (рис. 1). По общей частоте побочных эффектов эти подгруппы пациентов не различались.



Рис. 1. Анализ подгрупп пациентов с низким САД (по данным и результатам исследования SHIFT)

Клинический профиль и прогноз пациентов с ХСН зависят от исходного АД. Преимущества и переносимость ивабрадина одинаковы у больных ХСН вне зависимости от исходного АД [3].

Пациенты с ХСН и почечной дисфункцией

При анализе базы данных SHIFT нарушение функции почек, определенное как повышение креатинина $\geq 0,3$ мг/дл и $\geq 25\%$ от исходного, обнаружено у 1029 (17%) пациентов и было непосредственно связано с исходной ЧСС (с увеличением ЧСС на каждые 5 уд/мин риск нарушения функции почек повышался на 5%; $p=0,003$). Нарушение функции почек ассоциировалось с повышенной частотой неблагоприятных исходов: ПКТ (ОР 1,38; $p<0,001$) и общей смертности (ОР 1,42; $p<0,001$). Лечение ивабрадином

приводило к снижению частоты ПКТ как у больных с нарушением функции почек (ОР 0,82; $p=0,023$), так и у пациентов с исходно нормальной функцией почек (ОР 0,81; $p<0,001$) при сопоставимой переносимости. Различия в динамике функции почек на протяжении исследования в группах ивабрадина и плацебо отсутствовали (рис. 2).



Рис. 2. Анализ подгруппы пациентов с почечной дисфункцией (по данным и результатам исследования SHIFT)

У пациентов с систолической ХСН величина ЧСС прямо и независимо ассоциируется с риском нарушения функции почек. При этом снижение ЧСС под влиянием ивабрадина имеет нейтральный эффект на функцию почек при 2-летнем наблюдении. Благоприятные кардиоваскулярные эффекты и безопасность ивабрадина одинаковы у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек [4].

Пациенты с тяжелой ХСН

В популяции SHIFT было 712 пациентов с тяжелой ХСН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 20\%$ и/или IV класс ХСН по NYHA); остальные 5973 пациента имели менее тяжелую ХСН (ФВ ЛЖ >20 и/или II-III класс NYHA). В группе плацебо частота достижения ПКТ у пациентов с тяжелой ХСН была выше (42%), чем у больных с менее тяжелой ХСН (27%; $p<0,001$). Лечение пациентов с тяжелой ХСН ивабрадином ассоциировалось со снижением относительного риска ПКТ (на 16%), общей смертности (на 22%), кардиоваскулярной смерти (на 22%), смерти от СН (на 37%) и госпитализаций по поводу СН (на 17%) (все p for interaction: нд), что было схоже с аналогичными показателями в группе пациентов с менее тяжелой ХСН. У 38% ($n=129$) пациентов с тяжелой ХСН, получавших ивабрадин, отмечено улучшение класса NYHA, по сравнению с 29% ($n=104$) больных, которые принимали плацебо ($p=0,009$). У 272 пациентов с тяжелой ХСН и исходной ЧСС ≥ 75 уд/мин ивабрадин снижал частоту ПКТ на 25% ($p=0,045$), частоту госпитализаций по поводу СН на 30% ($p=0,042$) и риск СС смерти на 32% ($p=0,034$). Профиль безопасности ивабрадина у пациентов с тяжелой ХСН был таким же, как и у больных с менее тяжелой ХСН.

Снижение ЧСС с помощью ивабрадина может безопасно использоваться при тяжелой ХСН и улучшать клинические исходы независимо от тяжести заболевания [5].

Литература

- Komajda M. et al. SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes of patients with chronic heart failure and diabetes: efficacy and safety of ivabradine. A SHIFT study analysis. ESC Congress on Heart Failure 2014. Abstract P227.
- Tavazzi L. et al. SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. Int J Cardiol. 2013. Dec 10; 170 (2): 182-188.
- Komajda M. et al. SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and low blood pressure in the SHIFT trial. Eur Heart J. 2013; 34: 610.
- Voors A.A. et al. SHIFT Investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail. 2014 Feb 7 [Epub ahead of print].
- Borer J.S. et al. SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol. 2014; 113 (3): 497-503.

Подготовил Алексей Терещенко