

# Ивабрадин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уменьшение симптомов и улучшение качества жизни в реальной клинической практике

*C. Zugck, P. Martinka, G. Stockl,*  
Германия

## Введение

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2] и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [3] повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности. Получены убедительные доказательства того, что у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями снижение повышенной ЧСС улучшает прогноз [4, 5]. Основными лекарственными препаратами, снижающими ЧСС, являются бета-блокаторы (ББ). Они уменьшают нагрузку на ЛЖ, подавляют адренергические стимулы, уменьшают ремоделирование сердца и благодаря этим эффектам снижают кардиоваскулярную заболеваемость и смертность. На этом основании международные руководства на протяжении многих лет рекомендовали назначать ББ в качестве стандартной терапии ХСН [7].

Тем не менее следует отметить, что у многих пациентов, получающих ББ, ЧСС остается повышенной даже в случае оптимизации дозировки [8, 9]. Также значительное количество больных имеют противопоказания к назначению ББ или не могут их принимать вследствие развития непереносимых побочных эффектов. В качестве альтернативного ЧСС-снижающего агента на протяжении многих лет применяется ивабрадин. Ивабрадин снижает ЧСС путем селективного ингибирования If-тока по ионным каналам пейсмекерных клеток синусно-предсердного узла. У пациентов с хронической стабильной стенокардией ивабрадин проявляет антиишемический и антиангинальный эффекты, сравнимые с таковыми ББ [10] и блокаторов кальциевых каналов [11].

В исследовании SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If-inhibitor ivabradine Trial) было установлено, что у пациентов с ХСН и повышенной ЧСС ( $\geq 70$  уд/мин) ивабрадин улучшает кардиоваскулярные исходы по сравнению с плацебо [12]. Риск наступления комбинированной конечной точки, включавшей все случаи кардиоваскулярной смерти и госпитализаций по поводу декомпенсации СН, статистически значимо снижался на 18%. Примечательно, что это снижение риска достигалось на фоне оптимальной фармакотерапии, которая рекомендуется руководствами по СН, в том числе терапии, включавшей назначение ББ.

Субанализ исследования SHIFT показал, что пациенты с исходной ЧСС  $\geq 75$  уд/мин получают значительную пользу от лечения ивабрадином по сравнению с плацебо в отношении всех заранее определенных конечных точек, в том числе общей смертности, смертности от СН, госпитализаций вследствие декомпенсации СН [13].

На основании этих результатов Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) одобрило применение ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и ЧСС в покое  $\geq 75$  уд/мин в монотерапии и в комбинации с ББ.

Согласно недавно полученным данным в Европе частота назначения ивабрадина больным со сниженной ФВ ЛЖ остается на низком уровне, при том что и ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), и ББ широко используются [9].

Таким образом, результаты исследований, которые бы позволили проанализировать применение ивабрадина в повседневной клинической практике, все еще ограничены.

С учетом этого было проведено проспективное неинтервенционное открытое многоцентровое исследование INTENSIFY (Practical daily effectiveness and Tolerability of ivabradine in chronic Systolic heart Failure in Germany), целью которого было проанализировать данные по назначению и переносимости ивабрадина в амбулаторных условиях у пациентов с ХСН, наблюдающихся кардиологами, врачами общей практики, специализирующимися на СН, и терапевтами. Главной задачей было оценить влияние ивабрадина на снижение ЧСС, уменьшение симптомов ХСН и улучшение качества жизни пациентов.

### Методы

Пациенты с хронической систолической СН, соответствовавшие критериям для назначения ивабрадина согласно одобренным показаниям или европейским рекомендациям [7] (синусовый ритм, II-IV ФК по NYHA, ЧСС в покое  $\geq 75$  уд/мин), включались в исследование лечащими врачами (кардиологами, врачами общей практики — специалистами по СН и терапевтами) в амбулаторных условиях.

Было запланировано три визита: при включении в исследование (первый визит), контрольный визит через 4 нед (второй визит) и заключительное обследование через 4 мес (третий визит).

Все данные пациентов регистрировались в стандартизированных индивидуальных картах.

Все процедуры проводились согласно этическим стандартам соответствующего комитета по исследованиям у людей (локального или национального) и Хельсинской декларации 1975 г., пересмотренной в 2000 и 2008 гг. У всех пациентов, включаемых в исследование, получено информированное согласие. Исследование было одобрено Независимой комиссией по этике г. Фрайбурга, Германия (FEKI) и зарегистрировано на [controlled-trials.com](http://controlled-trials.com) под номером ISRCTN12600624.

После получения информированного согласия во время первого визита регистрировали демографические характеристики, болезнь-специфические данные медицинского анамнеза, информацию о сопутствующих заболеваниях и причинах назначения ивабрадина. Затем пациенты получали ивабрадин в гибких дозировках на протяжении 4-месячного периода. Рекомендованная стартовая доза составляла 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте 75 лет и старше). При необходимости на втором визите доза могла быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки.

СН клинически документировали на каждом визите путем регистрации ЧСС, симптомов,

признаков декомпенсации (значимых амбулаторных признаков застоя, таких как периферические отеки, усугубление одышки, развитие асцита и т.д.), ФВ ЛЖ, оценки сопутствующей медикаментозной терапии и качества жизни по опроснику EQ-5D.

На третьем визите для определения общей частоты ответа на лечение ивабрадином оценивали терапевтический ответ: достижение ЧСС  $< 70$  уд/мин или абсолютное снижение ЧСС по крайней мере на 10 уд/мин, что согласуется с текущими рекомендациями по СН Европейского общества кардиологов (ESC) относительно назначения ивабрадина [7] и соответствует критериям включения в исследование SHIFT ( $\geq 70$  уд/мин) [12].

При анализе сопутствующих препаратов особое внимание уделяли применению ББ, в том числе их установленным целевым дозам (метопролол 190 мг/сут, бисопролол и небиволол 10 мг/сут, карведилол 100 мг/сут).

С целью оценки статуса терапии ББ пациентов разделили на три подгруппы в зависимости от исходной дозы ( $< 50\%$ ,  $50-99\%$ ,  $\geq 100\%$  целевой дозы).

Еще три подгруппы были выделены на основании исходной ЧСС (т.е. ЧСС до назначения ивабрадина;  $< 75$ ,  $75-84$  и  $\geq 85$  уд/мин).

В отдельной подгруппе больных на каждом визите определяли уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP).

Все неблагоприятные события на протяжении периода исследования должны были вноситься лечащим врачом в специальную регистрационную форму на каждом визите (через 4 нед и 4 мес).

Учитывая неинтервенционный дизайн исследования без предопределенной статистической нулевой гипотезы, для анализа результатов использовали методы описательной статистики. Данные представляли в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение для непрерывных переменных и количества пациентов и/или процентов для категориальных переменных. В исходный анализ и анализ эффективности включали всех пациентов, в отношении которых имелись полные данные с указанием возраста и пола (когорта полного анализа), а в анализ безопасности и переносимости — всех пациентов с любыми документированными данными (когорта безопасности). Статистический анализ данных осуществлял независимый статистический институт (Metronomia Clinical Research GmbH, г. Мюнхен, Германия).

Все статистические расчеты проводили с использованием программного обеспечения SAS® (версия 9.3 для Microsoft Windows; SAS Institute Inc., США).

### Результаты

В целом в 694 клинических центрах Германии в исследование были включены 1956 пациентов с ХСН. Средняя продолжительность наблюдения составила  $126 \pm 24,4$  дня; средний возраст пациентов —  $67 \pm 11,7$  года, доля мужчин — 56,9%.

Диагноз ХСН был установлен более чем за 6 мес до включения у 85,4% пациентов, более чем за 3 мес — у 14,6% больных. Ишемическую этиологию ХСН имели 62,4% участников, неишемическую — 31,7% и смешанную — 5,8%. Практически все пациенты (97,9%) имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание, чаще всего артериальную гипертензию (85,1%), гиперлипидемию (60,3%), сахарный диабет (38,0%) и бронхиальную астму/хроническое обструктивное заболевание легких — ХОЗЛ (27,0%; табл. 1).

В качестве сопутствующей терапии 77,8% пациентов принимали ББ (32,7% — метопролол, 27,7% — бисопролол, 8,5% — небиволол и 6,6% — карведилол).

При этом 19,9% больных получали ББ в целевой или более высокой дозе, 55,8% пациентов — в дозе  $\geq 50\%$ , но  $< 100\%$  от целевой и 24,3% пациентов — в дозе  $< 50\%$  от целевой (табл. 2).

Средняя суточная доза метопролола составляла 103,7 мг, бисопролола — 6,2 мг, небиволола — 5,4 мг и карведилола — 27,7 мг (табл. 3).

За исключением более низкой суточной дозы метопролола в подгруппе с низкой ЧСС, отсутствовали значимые различия между пациентами с низкой ( $< 75$  уд/мин), умеренно повышенной (75–84 уд/мин) и высокой исходной ЧСС ( $\geq 85$  уд/мин).

В подгруппе с низкой ЧСС по сравнению с подгруппами с умеренно повышенной и высокой ЧСС было больше пациентов, получающих ББ в дозе  $< 50\%$  от целевой, и меньше больных, которые принимали ББ в целевой или более высокой дозе (табл. 3). Помимо ББ, пациенты получали ИАПФ или БРА (83%), диуретики (61%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — АМР (18%), сердечные гликозиды (8%), аспирин (58%) и статины (56%).

Наиболее частой причиной назначения ивабрадина было недостаточное снижение ЧСС на фоне приема ББ (74,6% пациентов), затем следовали плохая переносимость физических нагрузок (43,6%) и непереносимость высоких доз ББ (40,5%).

90,4% больных начали лечение ивабрадином с дозы 5 мг, 9,3% — с дозы 2,5 мг и 0,2% — с дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. На третьем визите 44,1, 52,4 и 3,5% пациентов принимали препарат в дозе 5 мг, 7,5 мг и 2,5 мг соответственно.

Средняя продолжительность терапии ивабрадином составила  $123,4 \pm 28,1$  дня.

У 4,4% больных препарат был отменен по различным причинам (из них у 50,0% — по желанию пациента, у 14,1% — вследствие недостаточной эффективности, у 15,4% — из-за отсутствия комплаенса, у 29,5% — по другим причинам).

Средняя ЧСС пациентов снизилась с исходных  $85 \pm 11,8$  уд/мин до  $72 \pm 9,9$  уд/мин через 1 мес с дальнейшим снижением до  $67 \pm 8,9$  уд/мин через 4 мес на третьем визите (рис. 1). Отмечено относительно большее снижение ЧСС у пациентов с более высокой исходной ЧСС. Ответ на лечение ивабрадином (достижение ЧСС  $< 70$  уд/мин или абсолютное снижение ЧСС по крайней мере на 10 уд/мин на третьем визите) зафиксирован у всех пациентов.

На момент включения I ФК СН по классификации NYHA наблюдался у 9,6% пациентов, II ФК — у 51,1%, III ФК — у 37,2% и IV ФК — у 2,1% больных. В ходе исследования относительное количество пациентов с III или IV ФК по NYHA уменьшилось за счет увеличения количества больных с I или II ФК по NYHA. На третьем визите 24,0% пациентов были отнесены к I ФК, 60,5% — к II ФК, 14,8% — к III ФК и 0,7% — к IV ФК по NYHA (рис. 2).

Изменение класса по NYHA было сопоставимым во всех подгруппах, сформированных в зависимости от исходной ЧСС.

В начале исследования 26,6% больных имели ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . На третьем визите количество таких пациентов сократилось до 17,4% (рис. 3). При этом подгруппы пациентов с разной исходной ЧСС существенно не различались ни по исходной ФВ ЛЖ, ни по изменению этого показателя.

На первом визите признаки декомпенсации, такие как периферические отеки, одышка и т.д., присутствовали у 22,7% больных. На последнем визите эти цифры снизились до 5,4% (рис. 3). Пациентов с признаками декомпенсации было несколько меньше на всех трех визитах в подгруппе больных с исходной ЧСС  $< 75$  уд/мин по сравнению с двумя другими подгруппами с более высокой исходной ЧСС.

Концентрация BNP, которую в динамике определяли у 360 пациентов, на момент включения превышала пороговое значение 400 мг/мл у 53,9% участников; на заключительном визите количество таких больных уменьшилось до 26,7% (рис. 4).

Уменьшение признаков декомпенсации и значений BNP в конце исследования наблюдалось

# АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Мужчины, n=1104 (56,9%)	Женщины, n=837 (43,1%)	Всего, n=1941 (100%)
Средний возраст	66±11,2	68±12,3	67±11,7
<65 лет	470 (42,6%)	280 (33,5%)	750 (38,6%)
65-80 лет	538 (48,7%)	429 (51,3%)	967 (49,8%)
>80 лет	96 (8,7%)	128 (15,3%)	224 (11,5%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29±4,6	28±5,3	29±4,9
Длительность заболевания	1031 (100,0%)	769 (100,0%)	1800 (100,0%)
>3 мес	161 (15,6%)	102 (13,3%)	263 (14,6%)
>6 мес	870 (84,4%)	667 (86,7%)	1537 (85,4%)
Этиология заболевания	1094 (100,0%)	825 (100,0%)	1919 (100,0%)
ишемическая	740 (67,6%)	458 (55,5%)	1198 (62,4%)
неишемическая	281 (25,7%)	328 (39,8%)	609 (31,7%)
смешанная	73 (6,7%)	39 (4,7%)	112 (5,8%)
ФВ ЛЖ	982 (100,0%)	722 (100,0%)	1704 (100,0%)
≤35%	282 (28,7%)	171 (23,7%)	453 (26,6%)
>35%	700 (71,3%)	551 (76,3%)	1251 (73,4%)
Признаки декомпенсации	1087 (100,0%)	830 (100,0%)	1917 (100,0%)
да	848 (78,0%)	633 (76,3%)	1481 (77,3%)
нет	239 (22,0%)	197 (23,7%)	436 (22,7%)
BNP	214 (100,0%)	146 (100%)	360 (100,0%)
≤400 пг/мл	99 (46,3%)	67 (45,9%)	166 (46,1%)
>400 пг/мл	115 (53,7%)	79 (54,1%)	194 (53,9%)
ФК по NYHA	1094 (100,0%)	827 (100,0%)	1921 (100,0%)
I	97 (8,9%)	87 (10,5%)	184 (9,6%)
II	576 (52,7%)	405 (49,0%)	981 (51,1%)
III	400 (36,6%)	315 (38,1%)	715 (37,2%)
IV	21 (1,9%)	20 (2,4%)	41 (2,1%)
ЧСС, уд/мин (n=1929)	85±11,7	86±11,9	85±11,8
ЭКГ			
Синусовый ритм	922 (83,5%)	695 (83,0%)	1617 (83,3%)
Фибрилляция предсердий	104 (9,4%)	89 (10,6%)	193 (9,9%)
АВ-блокада	70 (6,3%)	32 (3,8%)	102 (5,3%)
Пейсмекер	79 (7,2%)	25 (3,0%)	104 (5,4%)
ИКД	60 (5,4%)	10 (1,2%)	70 (3,6%)
КРТ	14 (1,3%)	8 (1,0%)	22 (1,1%)
Сопутствующие заболевания			
Любое	1080 (97,8%)	821 (98,1%)	1901 (97,9%)
Артериальная гипертензия	932 (84,4%)	719 (85,9%)	1651 (85,1%)
Диабет	419 (38,0%)	319 (38,1%)	738 (38,0%)
Дислипидемия	707 (64,0%)	463 (55,3%)	1170 (60,3%)
Курение	286 (25,9%)	102 (12,2%)	388 (20,0%)
Астма	60 (5,4%)	90 (10,8%)	150 (7,7%)
ХОЗЛ	246 (22,3%)	129 (15,4%)	375 (19,3%)
Депрессия	133 (12,0%)	164 (19,6%)	297 (15,3%)
Инсульт/ТИА	67 (6,1%)	43 (5,1%)	110 (5,7%)
Болезнь печени	33 (3,0%)	14 (1,7%)	47 (2,4%)
Почечная недостаточность	122 (11,1%)	93 (11,1%)	215 (11,1%)
Злокачественное новообразование	31 (2,8%)	23 (2,7%)	54 (2,8%)
Апноэ сна	77 (7,0%)	30 (3,6%)	107 (5,5%)

Примечание: АВ – атриовентрикулярная, ИМТ – индекс массы тела, КРТ – кардиальная ресинхронизирующая терапия, ЭКГ – электрокардиография, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ТИА – транзиторная ишемическая атака.



Таблица 2. Терапия ББ при включении в исследование

ББ/доза	Мужчины (n=1104)	Женщины (n=837)	Всего (n=1941)
Любой	893 (80,9%)	617 (73,7%)	1510 (77,8%)
Метопролол	387 (35,1%)	248 (29,6%)	635 (32,7%)
Бисопролол	307 (27,8%)	231 (27,6%)	538 (27,7%)
Небиволол	101 (9,1%)	64 (7,6%)	165 (8,5%)
Карведилол	76 (6,9%)	52 (6,2%)	128 (6,6%)
Другой	48 (4,3%)	37 (4,4%)	85 (4,4%)
% целевой дозы*	768 (100,0%)	535 (100,0%)	1303 (100,0%)
<50%	173 (22,5%)	144 (26,9%)	317 (24,3%)
50-99%	434 (56,5%)	293 (54,8%)	727 (55,8%)
≥100%	161 (21,0%)	98 (18,3%)	259 (19,9%)

\*Целевые дозы ББ: метопролол 190 мг/сут, бисопролол и небиволол 10 мг/сут, карведилол 100 мг/сут.

Таблица 3. Средние суточные дозы ББ по отношению к целевым дозам и ЧСС в покое

Доза ББ	<75 уд/мин (n=297)	75-84 уд/мин (n=643)	≥85 уд/мин (n=989)	Всего (n=1941)
Средняя доза, мг/сут (n=1345)				
Метопролол	95,8±49,32	105,2±46,20	104,4±53,48	103,7±50,67
Бисопролол	6,9±3,32	6,1±2,64	6,1±2,65	6,2±2,77
Небиволол	5,3±2,21	5,4±1,75	5,5±2,14	5,4±1,98
Карведилол	29,5±19,79	29,5±19,79	27,6±16,02	27,7±17,04
% целевой дозы*	177 (100,0%)	459 (100,0%)	658 (100,0%)	1303 (100,0%)
<50%	55 (31,1%)	101 (22,0%)	160 (24,3%)	317 (24,3%)
50-99%	82 (46,3%)	271 (59,0%)	367 (55,8%)	727 (55,8%)
≥100%	40 (22,6%)	87 (19,0%)	131 (19,9%)	259 (19,9%)

\*Целевые дозы ББ: метопролол 190 мг/сут, бисопролол и небиволол 10 мг/сут, карведилол 100 мг/сут.

во всех подгруппах, сформированных в зависимости от исходной ЧСС.

Средняя суммарная оценка качества жизни по опроснику EQ-5D, при включении составлявшая  $0,64 \pm 0,28$ , на третьем визите улучшилась до  $0,79 \pm 0,21$ .

Аналогичное улучшение отмечалось и по визуальной аналоговой шкале EQ-5D (рис. 5) с сопоставимыми результатами во всех трех подгруппах ЧСС.

В целом по крайней мере одно неблагоприятное событие было зарегистрировано у 2,9% пациентов, получавших ивабрадин. На протяжении 4 мес наблюдения умерли 0,3% больных; этот показатель соответствует популяции амбулаторных пациентов низкого риска. Чаще всего отмечались кардиальные неблагоприятные события (1,4%), а также события со стороны нервной системы

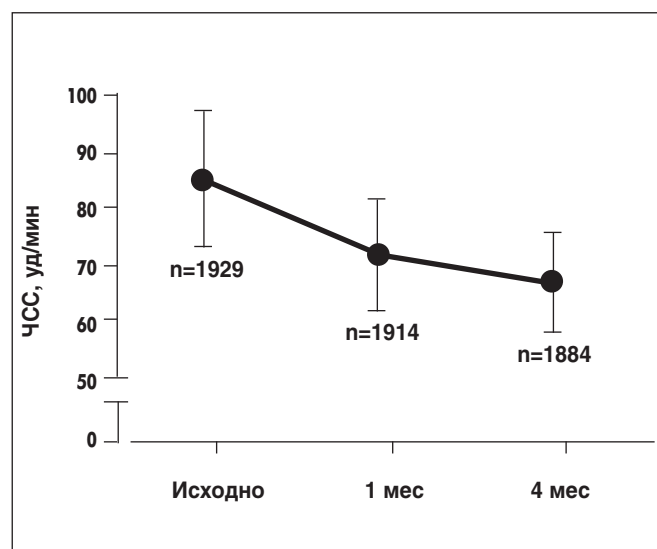


Рис. 1. Динамика средней ЧСС в покое при лечении ивабрадином

(0,5%) и глазного аппарата (0,5%). Брадикардия, выявленная у 0,3% пациентов ( $n=5$ ), в подгруппе с исходной ЧСС  $<75$  уд/мин развивалась чаще, чем в двух других подгруппах с более высокой исходной ЧСС (1,0 vs 0% и 0,2% соответственно).

На заключительном визите врачи оценили эффективность ивабрадина как очень хорошую у 54,9% пациентов и как хорошую — у 41,5% больных.

Пациентов, эффективность лечения которых была оценена как очень хорошая, было несколько больше в подгруппе с исходной ЧСС  $>85$  уд/мин по сравнению с двумя другими подгруппами с более низкой исходной ЧСС (58,4 vs 51,5% и 50,2% соответственно). Переносимость врачи оценили как очень хорошую у 68,2% и как хорошую — у 31% больных. Пациентов, у которых переносимость лечения была оценена как очень хорошая, было несколько меньше в подгруппе с исходной ЧСС  $<75$  уд/мин по сравнению с двумя другими подгруппами с более высокой исходной ЧСС (61,7 vs 69,1% и 69,4% соответственно).

Детальный анализ других заранее определенных подгрупп пациентов показал сопоставимые эффективность лечения (класс по NYHA, признаки декомпенсации), улучшение качества жизни и переносимость независимо от дозы ББ ( $<50\%$ , 50-99%,  $\geq 100\%$  целевой дозы), ФВ ЛЖ ( $\leq 35\%$ ,  $>35\%$ ) или возраста ( $<65$  лет, 65-80 лет,  $>80$  лет) на момент включения.

### Обсуждение

Снижение ЧСС в покое на фоне терапии с ивабрадином через 1 мес составило  $13 \pm 10,3$  уд/мин, а через 4 мес —  $18 \pm 12,3$  уд/мин. Степень этого снижения соответствовала таковой в первичном анализе исследования SHIFT [12]. После 28 дней лечения ЧСС в исследовании SHIFT снизилась на 15,4 уд/мин от исходной 79,9 уд/мин. Платебо-скорректированная разница составила 10,9 уд/мин через 28 дней, 9,1 уд/мин после 1 года и 8,1 уд/мин после медианы наблюдения 23 мес.

Из-за неинтервенционного дизайна исследования INTENSIFY в нем отсутствовала группа плацебо, поэтому рассчитать снижение ЧСС с поправкой на плацебо не представлялось возможным. В исследовании SHIFT некорректированное снижение ЧСС (15 уд/мин) — примерно такое же, как и в исследовании INTENSIFY (13 уд/мин) после 1 мес терапии — способствовало статистически значимому улучшению прогноза пациентов в конце наблюдения [13].

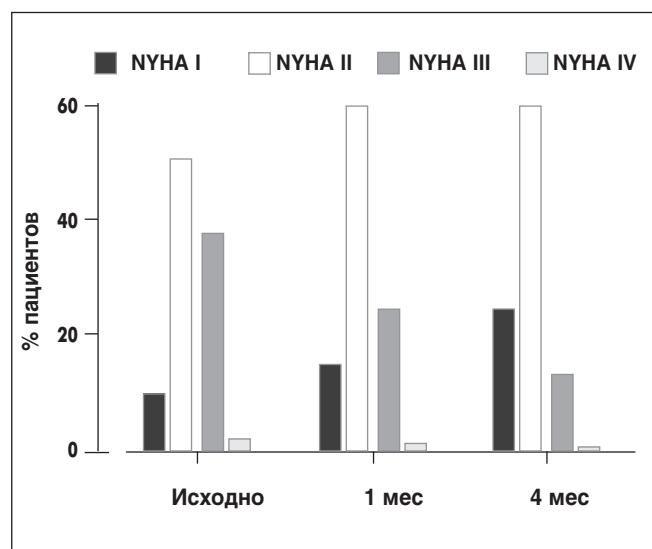


Рис. 2. Динамика количества пациентов с разными классами по NYHA в течение исследования

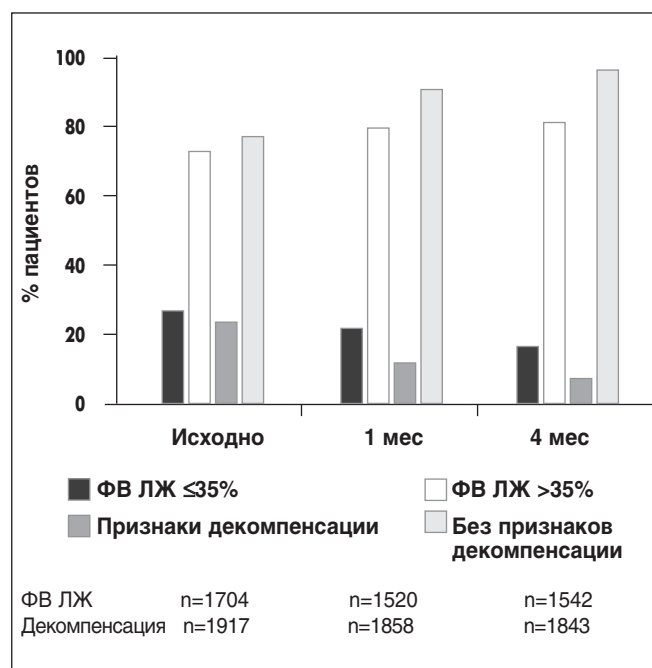


Рис. 3. Динамика количества пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  или  $>35\%$  и с признаками/без признаков декомпенсации

Кроме того, ивабрадин не только уменьшал ЧСС, но и улучшал ФК СН.

После 4 мес терапии количество пациентов, относящихся к I и II ФК по NYHA, увеличилось с 60,7 до 84,5%. Благоприятный эффект селективного снижения ЧСС на ФК по NYHA наблюдался также в исследовании SHIFT: улучшение ФК зафиксировано у 28% пациентов, получавших ивабрадин [12].

Изменение класса по NYHA у пациентов в исследовании INTENSIFY отражает существенную стабилизацию ХСН за короткий период времени.

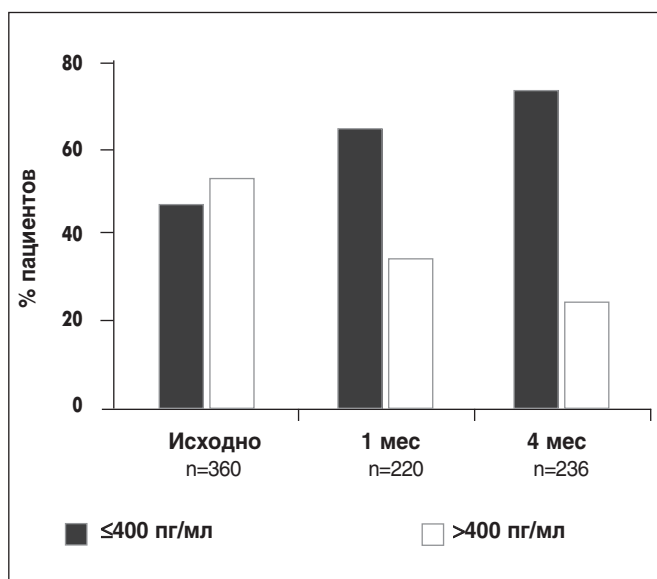


Рис. 4. Динамика количества пациентов с уровнями BNP ≤400 или >400 пг/мл

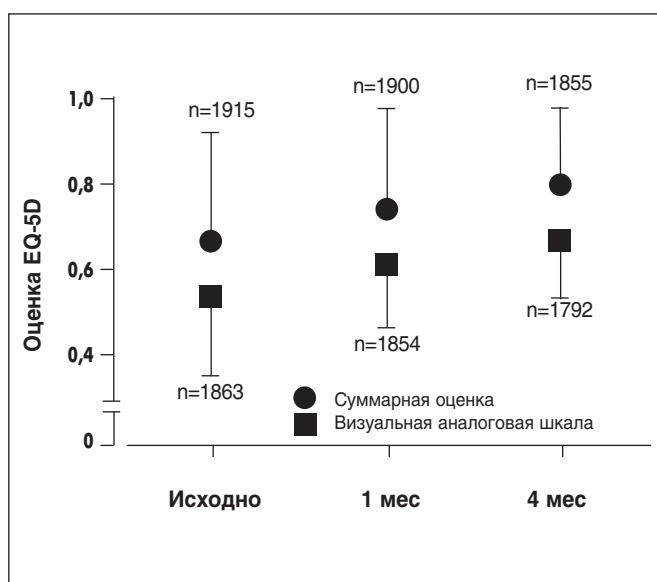


Рис. 5. Динамика качества жизни, оцениваемого по суммарной оценке EQ-5D и соответствующей визуальной аналоговой шкале

На это также указывает улучшение других клинических параметров после 4 мес терапии: количество пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% сократилось с 26,6 до 17,4%, больных с признаками декомпенсации — с 22,7 до 5,4%, пациентов с уровнем BNP >400 пг/мл — с 53,9 до 26,7%.

Стабилизирующий эффект ивабрадина в отношении ХСН, наиболее вероятно, достигался благодаря снижению ЧСС, что также подтверждается результатами недавно опубликованного исследования Sargento и соавт. [14]. В этом исследовании статистически значимое снижение N-терминального предшественника BNP (NT-proBNP)

на 44,5% от исходного уровня и улучшение ФК по NYHA после 3 мес лечения ивабрадином у амбулаторных пациентов с ХСН, находящихся на оптимизированной стандартной терапии, тесно коррелировало с исходной ЧСС и степенью ее снижения.

Уменьшение симптомов, продемонстрированное в исследовании INTENSIFY, также согласуется с данными Volterrani и соавт. [15], которые наблюдали более выраженное влияние на переносимость физических нагрузок и класс по NYHA у пациентов с ХСН (II-III ФК по NYHA) при назначении комбинации ивабрадин + карведилол или ивабрадина в монотерапии по сравнению с монотерапией карведилолом в течение 3-месячного периода исследования. Кроме того, ивабрадин, назначаемый в монотерапии или в комбинации, значительно улучшал качество жизни, в то время как монотерапия карведилолом на этот показатель не влияла.

Скрытый резерв симптоматического улучшения в популяции исследования INTENSIFY, имевший место до начала лечения ивабрадином, очевидно, не может быть реализован с помощью только ББ, которые получали большинство пациентов. Поскольку у 85,4% больных диагноз ХСН был установлен более чем за 6 мес до включения в исследование, можно предположить, что титрация (повышение) дозы ББ за этот период полностью завершилась. Следует заметить, что на протяжении исследования интенсификация дозировок как ББ, так и других назначаемых по поводу ХСН сопутствующих препаратов, которая бы могла повлиять на улучшение симптомов, не проводилась.

Напротив, после 4 мес наблюдения отмечалась тенденция к снижению дозировок или отмене ранее назначенных ББ.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие возможности для дальнейшего симптоматического улучшения у этих больных, несмотря на то что на момент включения они получали рекомендованную современными руководствами (и, вероятно, оптимизированную в плане дозировок) терапию ББ.

Примечательно, что в начале исследования пациенты с более высокой ЧСС в целом принимали значительно более высокие средние дозы метопролола — наиболее часто используемого ББ в данной когорте больных.

Результаты предыдущих исследований также подтверждают, что снижение ЧСС не обязательно

связано с дозой ББ [16]. Например, Franke и соавт. [8] в ходе наблюдения за 443 пациентами с ХСН, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и II-III ФК по NYHA установили, что даже после максимально переносимого повышения дозы ББ целевой достигли только 29% больных, по крайней мере половину от целевой дозы получали 69% пациентов. Несмотря на такую «оптимизированную» в клинической практике бета-блокаду, у 53% больных ЧСС оставалась на уровне  $\geq 75$  уд/мин [8].

В настоящее время результаты все большего количества клинических исследований [17, 18] и метаанализов [19, 20] указывают на то, что при лечении пациентов с ХСН следует концентрироваться не только и не столько на достижении целевых дозировок ББ (которые к тому же не ассоциируются с клиническими исходами), а на кумулятивном снижении ЧСС, которого можно достичь при включении в схему лечения различных ЧСС-снижающих препаратов. В вышеупомянутых исследованиях степень снижения ЧСС тесно коррелировала с прогнозом пациентов.

В исследовании INTENSIFY снижение ЧСС под влиянием ивабрадина сопровождалось улучшением качества жизни, о чем свидетельствовало повышение параметров EQ-5D.

Этот результат также согласуется с данными вторичного анализа исследования SHIFT, который показал, что снижение ЧСС при лечении ивабрадином ассоциировалось с достоверным улучшением качества жизни [21]. При этом отмечалась четкая взаимосвязь между степенью снижения ЧСС и улучшением качества жизни, а также обратная корреляция между показателями качества жизни и частотой наступления первичной конечной точки исследования.

Улучшение качества жизни в настоящем исследовании имеет большую клиническую значимость: оно сравнимо с результатами, получаемыми у симптомных пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства (увеличение оценки EQ-5D примерно на 0,2 балла) — доказанно эффективного метода лечения этой категории больных [22]. Ивабрадин обеспечивал сопоставимое улучшение в большой популяции с симптомной ИБС в реальной клинической практике [23].

С другой стороны, обширный метаанализ не выявил сколько-нибудь значимого улучшения качества жизни пациентов с ХСН, получавших ББ, несмотря на то что эти препараты доказанно снижают смертность [24].

Эти результаты подтверждаются данными исследования Riccioni и соавт. [25], а также прямого сравнительного исследования ивабрадина, карведилола и их комбинации [15], в котором ивабрадин, назначаемый в монотерапии или в сочетании с карведилолом, значительно улучшал качество жизни по сравнению с монотерапией карведилолом. Авторы последнего исследования не выявили существенного влияния монотерапии карведилолом на качество жизни после 3 мес лечения по сравнению с исходным показателем [15].

Благоприятное влияние ивабрадина на качество жизни пациентов с ХСН следует рассматривать в контексте практического отсутствия подобных данных в отношении других стандартных при СН препаратов (ИАПФ, ББ, АМР).

ББ не улучшают, а ИАПФ оказывают несущественное влияние на качество жизни или всего лишь замедляют его прогрессирующее снижение [26].

В рандомизированном исследовании эплеренона по сравнению с плацебо у пациентов с ХСН II/III ФК по NYHA зафиксировано отсутствие влияния на симптомы и показатели качества жизни [27]. Принимая во внимание растущую доказательную базу значимости улучшения качества жизни как важной терапевтической цели при лечении СН, можно говорить о том, что ивабрадин обеспечивает специфическую дополнительную пользу по сравнению с другими прогноз-модифицирующими стандартными препаратами.

В целом результаты исследования INTENSIFY подтвердили дополнительное уменьшение симптомов и улучшение качества жизни под влиянием ивабрадина при его назначении в комбинации со стандартной терапией ББ.

#### Ограничения исследования

Существенным ограничением настоящего исследования является его открытый обсервационный неинтервенционный дизайн без группы плацебо, что могло привести к переоценке терапевтических эффектов. В то же время эффективность ивабрадина в комбинации с ББ ранее была убедительно продемонстрирована в крупном рандомизированном исследовании у пациентов с ХСН [12]. Кроме того, открытый дизайн исследования предоставил возможность оценить терапевтические эффекты в условиях рутинной клинической практики, в то время как в контролируемых исследованиях строгие



критерии включения, как правило, ограничивают доступ к более широкой популяции пациентов, например, с несколькими сопутствующими заболеваниями и множественными факторами риска.

Еще одним ограничением исследования является его относительно небольшая продолжительность — 4 мес. Тем не менее этого периода достаточно для оценки уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с ХСН, о чем свидетельствуют данные и других исследований [14, 15, 24]. Высокая ЧСС в покое при включении также может привести к переоценке терапевтической пользы, поскольку эффекты ивабрадина сильнее выражены у пациентов с высокой ЧСС, что обусловлено механизмом действия препарата. С другой стороны, титрация дозы ивабрадина до рекомендованной поддерживающей дозы была осуществлена лишь у немногим более половины пациентов, что может, наоборот, привести к недооценке терапевтических эффектов.

Из-за неинтервенционного дизайна нельзя полностью исключить недооценку побочных эффектов, поскольку последние целенаправленно не выявлялись и оценивались только в форме открытой беседы во время каждого визита. Однако с учетом благоприятного профиля безопасности согласно результатам контролируемых

клинических исследований можно утверждать, что ивабрадин в комбинации с ББ и другими часто назначаемыми препаратами хорошо переносится пациентами с ХСН [12, 15].

#### Выводы

В настоящем проспективном открытом исследовании ивабрадин эффективно снижал ЧСС и уменьшал симптомы у пациентов с ХСН на протяжении 4 мес терапии. В конце наблюдения отмечено значительное уменьшение относительно количества больных с признаками декомпенсации и пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  по сравнению с исходными показателями, а также снижение ФК СН по классификации NYHA. Кроме того, в данной крупной когорте пациентов ивабрадин снижал уровни BNP и улучшал качество жизни. Эти преимущества препарата достигались при его хорошей переносимости. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН, получающих рекомендованную современными руководствами терапию ББ, остается значительный потенциал для дополнительного уменьшения симптомов и соответствующего улучшения качества жизни с помощью ивабрадина.

Список литературы находится в редакции.

#### Комментарий

руководителя отдела сердечной недостаточности Национального научного центра  
«Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины проф. Воронкова Л.Г.

В эпоху крупных рандомизированных испытаний новых кардиологических фармпрепаратов не теряют свое значение клинические обсервационные исследования, позволяющие не только получить определенные дополнительные сведения об эффективности и безопасности тех или иных, ранее уже рекомендованных к практическому применению, средств, но и, в ряде случаев, обозначить возможности расширения перспектив их практического использования. В публикуемом выше весьма представительном (около 2 тыс. пациентов) постмаркетинговом исследовании ивабрадина при ХСН, выполненном коллегами из Германии, получены результаты, полностью подтверждающие выводы известного исследования SHIFT о том,

что дальнейшая редукция частоты синусового ритма с помощью ивабрадина у пациентов с систолической ХСН, уже получающих бета-блокаторы (ББ), позволяет добиться у них улучшения симптоматики, клинико-функционального статуса, систолической функции левого желудочка [1,2], а также параметров качества жизни [3], в то время как на последние стандартная терапия нейрогуморальными антагонистами, судя по имеющимся данным, не оказывает ощутимого влияния. Важным результатом данного исследования является демонстрация возможности получать вышеозначенные эффекты уже в относительно короткий срок — уже в первые 4 мес после присоединения ивабрадина к схеме лечения, что, бесспорно, играет важную

# Кораксан®

Ивабрадин

10-15 мг в сутки в 2 приема

## Снижает риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по СН<sup>1,2</sup>

Показан пациентам с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС  $\geq 70$  уд/мин



КОРАКСАН® (Р/п № UA/3905/01/01, №UA/3905/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; дата останнього перегляду 28.03.2014 (наказ МОЗ України №226) з урахуванням змін, що подані на реєстрацію (<http://www.dec.gov.ua>)).

Код АТС C01E B17.

Склад і лікарська форма\*. Кораксан 5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадину. Кораксан 7,5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадину. Як допоміжну речовину містять 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  $\beta$ -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  $\geq 70$  уд./хв.

\*\* Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим. Початкова доза для лікування пацієнтів з ІХС та пацієнтів з ХСН – 5 мг івабрадину перорально двічі на день під час сніданку та вечері. Залежно від відповіді на лікування дозу івабрадину можна збільшити до 7,5 мг двічі на день через 3-4 тижні лікування при ІХС; при ХСН – через 2 тижні.\*

При ХСН у разі доброї переносимості ЧСС 50-60 уд./хв дозу 5 мг івабрадину двічі на день залишають незмінною. Якщо ЧСС залишається на рівні  $< 50$  уд./хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, пацієнтам, які застосовують івабрадин у дозі 7,5 мг або 5 мг двічі на день, необхідно поступово зменшити дозу до наступної меншої. Якщо ЧСС постійно  $> 60$  уд./хв у спокої, пацієнтам, які застосовують івабрадин у дозі 2,5 або 5 мг двічі на день, необхідно поступово підвищити дозу до наступної більшої. Якщо під час лікування ЧСС залишається  $< 50$  уд./хв або якщо симптоми брадикардії тривають, застосування препарату необхідно припинити. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. ЧСС у спокої  $< 60$  уд./хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск  $< 90/50$  мм рт.ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати похідні азолу (кетоканазол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, діазоламіцин, телітроміцин), противірусні препарати (нефавірі, ритонавір) та нефазодон. Особливості застосування\*. Аритмії. Івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг стану пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миттєвої аритмії. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, порушеннями внутрішньосерцевої провідності (блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса) та шлуночковою десинхронізацією мають знаходитися під ретельним наглядом. Пацієнтам з АВ-блокадою II ступеня не рекомендовано призначати івабрадин. Не рекомендовано призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить менше ніж 60 уд./хв. Якщо під час лікування ЧСС у спокої знижується нижче 50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або застосування препарату припинити. Застосування з блокаторами кальцевих каналів верапамілом або дилтіаземом не рекомендоване. Пацієнтам з ХСН NYHA IV івабрадин слід застосовувати з обережністю. Інсуліт. Івабрадин не рекомендовано призначати пацієнтам відразу після перенесеного інсуліту. Функція сітківки. З обережністю слід призначати пацієнтам з пігментним ретинітом. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією івабрадин слід призначати з обережністю. Фібриляція передсердь. Кардіоаритмії. Проводити DC-кардіоверсію, рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнтам, які мають подовжений інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT, слід уникати застосування івабрадину. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні, слід контролювати артеріальний тиск. До складу препарату входить лактоза. Взаємодія\*. Протипоказане одночасне застосування івабрадину та сильних інгібіторів CYP3A4. Не рекомендовано до застосування у комбінації з інгібіторами CYP3A4 помірної дії (дильтіазем та верапаміл). Одночасне застосування, що потребує обережності: калійзберігаючі діуретики (гіалізиди та петльові), інші інгібітори CYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік, стимулятори CYP3A4. Фертильність. Вагітність та лактація: протипоказано застосування івабрадину. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами\* – можливе виникнення тимчасового порушення зору (поява світлових спалахів перед очима або розмиття бачення внаслідок раптової зміни інтенсивності світла). Побічні реакції\*. Найчастіші: фотопсії (фосфени). Часті: головний біль, розмите бачення, нудота, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрастисія, неконтрольована артеріальна гіпертензія. Нечасті: созинофілія, гіперурікемія, синкопе, вертиго, підвищене серцебиття, надшлуночкова екстрастисія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення вмісту креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідкі: еритема, свербіж, кропив'янка, нездужання. Дуже рідкі: фібриляція передсердь, АВ-блокада II ступеня, АВ-блокада III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. Передозування\*. Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. Власності\*. Івабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Івабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполіаризацію синусового вузла й таким чином зменшує ЧСС. Івабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 14 таблеток у бістері; по 2 або по 4 бістері в картонній коробці.



Представництво Ле Лабораторі Серві в Україні: Київ, вул. Воровського, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. [www.servier.com](http://www.servier.com)

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

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

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-885.

2. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102(1):11-22.





роль как для пациентов, так и для врача, ведущего за ними динамическое наблюдение.

Заслуживающим внимания инновационным моментом данного исследования является то, что в него вошло более 2/3 лиц с ФВ ЛЖ >35%, т.е. ее величиной, превышающей критерий включения испытуемых в исследовании SHIFT (<35%). При этом вышеупомянутые благоприятные клинические эффекты и влияние на качество жизни в данной группе пациентов оказались сопоставимыми с таковыми, наблюдавшимися среди лиц, соответствовавшим по величине ФВ ЛЖ критериям испытания SHIFT.

В контексте анализа результатов исследования INTENSIFY нельзя не упомянуть о ранее выполненном в Украине сходном по дизайну кооперативном обсервационном исследовании ФАКТ-СН, охватившем в общей сложности 372 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ <45%, наблюдавшихся в течение 3 мес [4]. Сравнение исходных характеристик пациентов в обоих исследованиях продемонстрировало сопоставимость соответствующих популяций амбулаторных пациентов в Украине и Германии по таким показателям, как доля лиц с АГ (соответственно, 85,9 и 85,1%), частота сопутствующего ХОЗЛ (15,6 и 19,3%), по структуре базисного лечения нейрогуморальными антагонистами (ингибиторы АПФ — соответственно, 79,8 и 83,0%, бета-блокаторы — 87,1 и 77,8%). В обоих исследованиях, несмотря на прием подавляющим большинством пациентов бета-блокаторов, ЧСС на момент присоединения ивабрадина была сопоставимо высокой (соответственно, 88 и 85 сокращ./мин), что, по-видимому, объективно отражает положение дел с «титрацией вверх» бета-блокаторов в реальной клинической практике — независимо от географии реализации таковой.

Прием ивабрадина в соответствии с рекомендованной унифицированной схемой его применения (см. выше) в обоих исследованиях сопровождался сопоставимым замедлением частоты синусового ритма (соответственно, на 18 и 22 сокращ./мин), что соответствовало абсолютным цифрам 66 и 67 сокращ./мин в конце, соответственно, 3-месячного и 4-месячного сроков наблюдения. Сопоставимой выглядит и динамика качества жизни пациента, несмотря на их оценку по разным шкалам (анкета MHFLQ — в исследовании ФАКТ-СН, опросник EQ-SD — в исследовании INTENSIFY).

Как в одном, так и в другом из вышеуказанных исследований благоприятные эффекты ивабрадина не зависели от возраста пациентов, выраженности дисфункции ЛЖ, поддерживающей дозы бета-блокатора. Аналогичные данные были продемонстрированы и в отношении влияния ивабрадина на клинический прогноз пациентов систолической ХСН в серии соответствующих публикаций, посвященных субанализам исследования SHIFT [4-6].

Наконец, принимая во внимание структуру популяции пациентов — участников проектов INTENSIFY и ФАКТ-СН, в которой преобладали лица с величиной ФВ >35%, вполне обоснованной представляется целесообразность проведения соответствующего рандомизированного испытания, которое смогло бы «узаконить» пользу от применения ивабрадина в более широкой когорте пациентов с систолической ХСН — выходящей за жесткие рамки величины ФВ ЛЖ 35% и менее.

Клиническое значение результатов INTENSIFY состоит в демонстрации возможности достижения значительного симптоматического улучшения у пациентов с ХСН в обычной амбулаторной практике благодаря приему ивабрадина даже на фоне лечения нейрогуморальными антагонистами.

Перспективность назначения ивабрадина пациентам с ХСН с позиций влияния на механизмы клинического прогрессирования ХСН, в том числе — улучшения насосной функции сердца, подтверждена ранее в SHIFT. Терапия с ивабрадином хорошо переносится и позволяет улучшить функциональные возможности пациентов с ХСН и, как следствие, качество их жизни.

#### Литература

1. Swedberg K., Komajda M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1
2. Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M. et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy // *Europ. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr311
3. Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study // *Europ. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr343
4. Tavazzi L., Swedberg K., Komajda M. et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study // *Europ. Heart J.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1296-1303
5. Borer J.S., Bohm M., Ford I. et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT Study) // *Am. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 113. — P. 497-503.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012; 59: 1938-45. ■