

Эффективность и безопасность ивабрадина в особых клинических ситуациях

В рамках научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль осветила особенности ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН).

— В структуре больных, госпитализированных по поводу ОСН, преобладают пациенты с острой декомпенсацией хронической СН — ХСН (более 80%). Чаще всего это пожилые лица с признаками бивентрикулярной СН. У каждого четвертого выявляется плохо леченная артериальная гипертензия. Для таких пациентов также характерно наличие коморбидных состояний, которые способствуют прогрессированию СН.

Значительная доля пациентов с ОСН имеют нарушение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). В связи с этим инотропные средства являются традиционным компонентом стратегии лечения ОСН. Раннее применение инотропов может быть целесообразным у больных с кардиогенным шоком или признаками низкого сердечного выброса, которые не отвечают на другие виды терапии.

Инотропная поддержка может стабилизировать состояние пациентов с риском гемодинамического коллапса либо послужить жизнеподдерживающим средством для проведения более радикальной терапии в будущем. В основе инотропной поддержки у больных с ОСН лежит использование избирательного стимулятора β -адренорецепторов миокарда добутина. Препарат обладает сильным инотропным действием и практически не влияет на альфа-адренорецепторы сосудов. Добутамин назначается в виде инфузий в дозе от 2,5 до 10-15 мкг/кг/мин. Неизбежным побочным эффектом применения высоких доз добутина является значительное повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

К сожалению, учащение сердечного ритма при коррекции недостаточности инотропной функции ЛЖ добутином приводит к ослаблению его инотропного эффекта (Asanoi et al., 1996).

Снижение ЧСС на фоне применения добутина (стимулятора β -адренорецепторов) путем бета-блокады приводит к эффекту «тяги-толкай» и является нецелесообразным.

Повышенная ЧСС в покое как прогностический фактор у больных с СН оказывает влияние на такие важные параметры, как потребление кислорода миокардом, ишемический порог миокарда (повышение ЧСС снижает ишемический порог), время диастолического наполнения, объем коронарного кровотока и др. Эффективный контроль ЧСС как фактора риска позволяет улучшить не только качество жизни, но и прогноз пациентов с СН.

Для практических врачей в качестве инструмента для достижения этой цели мы рассматриваем возможность применения ингибитора I_f -тока в синусовом узле — ивабрадина (Кораксан®), который эффективно предупреждает развитие тахикардии при инфузии добутина.

Концепция снижения и контроля ЧСС с использованием ивабрадина (Кораксан®) представляется совершенно иной, чем снижение ЧСС при назначении блокаторов бета-адренорецепторов (ББ). Действуя на синусовый узел и снижая только ЧСС, ивабрадин (Кораксан®) обеспечивает максимально продолжительную и эффективную диастолу. Препарат не только уменьшает работу сердца (потребность в кислороде), но и гораздо более существенно, чем ББ, увеличивает доставку кислорода

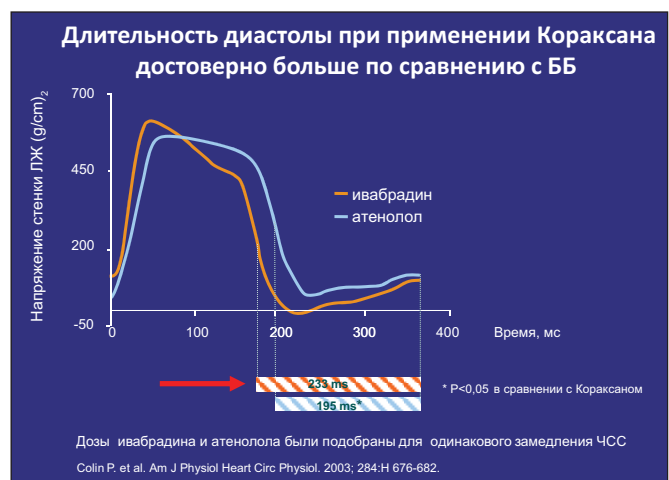


Рис. 1.

*В Украине 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). — Прим. ред.

за счет продолжительности диастолы (рис. 1), способствуя улучшению перфузии миокарда. С другой стороны, ивабрадин (Кораксан®) не влияет на сократительную способность миокарда, что позволяет увеличить ударный объем и сохранить сердечный выброс, обуславливая улучшение насосной функции сердца (рис. 2).

Следует также отметить, что саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов при ОСН перегружен ионами кальция, а при острой ишемии ситуация значительно усугубляется. Улучшение обмена кальция в саркоплазматическом ретикулуме при назначении ивабрадина способно улучшать функцию ЛЖ при такой причине СН, как микроэмболизация у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Кроме того, ивабрадин улучшает сопряжение сокращения сердца и реакции сосудов у пациентов с ХСН (J.-C. Reil et al., 2013).

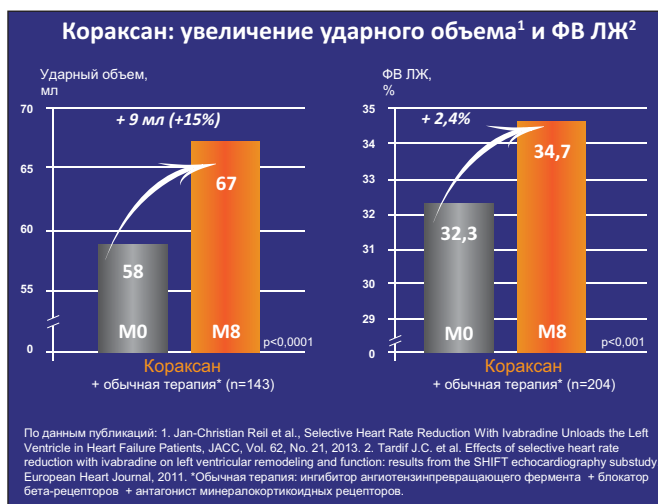


Рис. 2.

Эффективность и безопасность комбинированного применения ивабрадина и добутамина у больных с ОСН в последние годы активно изучаются в ходе клинических исследований. В одном из них приняли участие 73 пациента с ОДСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35% и синусовым ритмом, которые нуждались в инотропной поддержке. Участникам выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ. Инфузия добутамина проводилась с постепенным 6-этапным повышением дозы (от 5 до 15 мкг/кг/мин). Одновременно с началом инфузии добутамина пациенты получали ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки, причем 29 больным назначали только ивабрадин, а 15 пациентов дополнительно получали ББ. Результаты исследования показали, что независимо от повышения дозы добутамина применение ивабрадина обеспечивало сохранение исходного уровня ЧСС (82-83 уд/мин) по сравнению с контрольной группой (81-101 уд/мин) и не уступало по эффективности использованию ББ (75-88 уд/мин) (Cavus et al., 2013).

В 2014 г. также было проведено исследование новой терапевтической стратегии совместного введения

добутамина и ивабрадина при постишемической ОСН. Тщательно изучив изменения производительности ЛЖ (кривые давления/объема, показатели центральной гемодинамики) при введении добутамина совместно с ивабрадином, авторы пришли к выводу о том, что такая терапия позволяет достичь восстановления функции ЛЖ без нарушения эффективности его работы (Bakrehaug et al., 2014).

Результаты комбинированного применения ивабрадина и добутамина при ОСН/ОДСН

На базе Регионального центра скорой медицинской помощи совместно с сотрудниками Днепропетровской медицинской академии было проведено исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности комбинированного применения ивабрадина и добутамина по сравнению со стандартной терапией у больных с ОСН ишемической и неишемической этиологии, требующих инотропной поддержки. Данная научная работа была основана на следующих клинических предпосылках.

- У больных с передним ОИМ и ранней систолической дисфункцией добавление ивабрадина к метопрололу в сравнении с дальнейшей титрацией дозы метопролола приводило к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ и снижению уровня NT-proBNP к концу госпитального периода (Е.Н. Амосова и соавт., 2012).

- Терапия ивабрадином регос у пациентов с ОИМ безопасна и позволяет эффективно снизить ЧСС.

- Прием ивабрадина ассоциировался с более быстрым регрессом острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) и меньшей вероятностью образования острой аневризмы ЛЖ.

- У пациентов с ОИМ и сопутствующей ОЛЖН применение ивабрадина приводило к увеличению SpO_2 , снижению вероятности постинфарктной стенокардии и желудочковых нарушений ритма сердца (А.Н. Пархоменко и соавт., 2012).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом лечебного учреждения, имело сравнительный открытый нерандомизированный характер и включило 40 пациентов с ОИМ и ОСН. Из них 22 участника получали базисную терапию, а 18 дополнительно назначался ивабрадин (Кораксан®). Кроме того, в исследование включили 18 больных с ОДСН с показаниями к применению добутамина, часть из которых ранее получали ББ. 11 пациентам с ОДСН была назначена базисная терапия, а 8 дополнительно получали ивабрадин. Помимо клинического обследования и выполнения ЭКГ, участникам также проводили мониторирование ЭКГ (прикроватный монитор с интервальной записью ЭКГ) и эхокардиографию в 1, 7 и 21-й день заболевания.

Средний возраст участников контрольной группы составил 61,7 года, а в группе ивабрадина — 59,9 года. Доля пациентов мужского пола в группе базисной терапии и в группе ивабрадина составила 83 и 85% соответственно. Артериальная гипертензия наблюдалась у 53 и 60%, сахарный диабет — у 15 и 17%, ИМ — у 18 и 15%, ХСН — у 13 и 15%, курение — у 46 и 44% участников контрольной и группы с дополнительным применением ивабрадина соответственно. Такие характеристики пациентов, как локализация ИМ, время от начала симптомов ОИМ до госпитализации, систолическое артериальное давление (АД) и ФВ ЛЖ в первые сутки, были сопоставимы в обеих группах. Исходные показатели ЧСС в группе базисной терапии и в группе ивабрадина составили $95,6 \pm 12,7$ и $98,9 \pm 11,8$ уд/мин.

Ивабрадин назначался в первые сутки госпитализации в дозе 5 мг 2 раза в день одновременно с решением об инотропной поддержке. При необходимости (12 пациентов, 21% всех участников) дозу препарата увеличивали до 7,5 мг/сут 2 раза в день. Терапия ивабрадином продолжалась в течение всего периода госпитализации и рекомендовалась в аналогичных дозах при выписке.

Терапию ББ приостанавливали у всех ранее получавших ее пациентов в связи с развитием ОСН и необходимостью инотропной поддержки и возобновляли не ранее, чем через 48 ч после стабилизации состояния больного, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2009 г. (в среднем через 2,5 суток после окончания инфузии инотропов). При возобновлении терапии в течение первых 3–5 суток применялись ББ короткого действия с последующим переходом на ББ суточного действия. Титрование дозы ББ проводилось без уменьшения дозы ивабрадина. Базисная терапия включала тромболитики, аспирин, тиенопиридины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и статины.

В результате назначения ивабрадина уже к концу первых суток исследования наблюдалась позитивная динамика показателей ЧСС (рис. 3). У пациентов с ОИМ в группе базисной терапии при назначении добутина в дозе 5, 10 и 15 мкг/кг/мин средняя ЧСС составила $106,8 \pm 15,6$; $108,7 \pm 16,7$ и $115 \pm 14,5$ уд/мин соответственно. В группе ивабрадина при аналогичных дозах добутина ЧСС составила $89,8 \pm 10,8$; $84,5 \pm 12,6$ и $85,5 \pm 10,7$ уд/мин соответственно. У пациентов с ОДСН в группе базисной терапии при назначении добутина в дозе 5 и 10 мкг/кг/мин ЧСС составила $91,4 \pm 11,0$ и $105,3 \pm 12,9$ уд/мин соответственно. В группе ивабрадина при аналогичных дозах добутина ЧСС составила $81,2 \pm 8,9$ и $83,7 \pm 7,7$ уд/мин соответственно. Следует отметить, что пациенты с ОДСН не требовали столь значительной инотропной

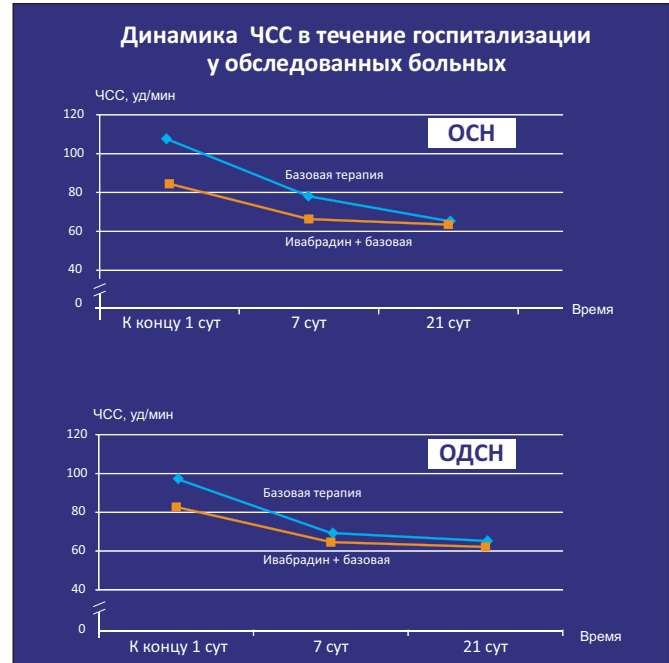


Рис. 3.

поддержки, как больные с ОИМ. Тем не менее уже при дозе добутина 10 мкг/кг/мин ивабрадин обеспечивал значительное снижение ЧСС.

Как известно, у пациентов с ХСН замедление синусового ритма может вызывать различные типы аритмий. Кроме того, при использовании высоких доз добутина у пациентов может развиваться фибрилляция предсердий (ФП). В данном исследовании при снижении ЧСС на фоне дополнительного назначения ивабрадина эпизодов ФП не наблюдалось. В группе базисной терапии, напротив, было выявлено по 2 эпизода ФП среди пациентов с ОСН и ОДСН. У больных с ОСН, получавших базисную терапию, развитие ФП потребовало снижения дозы или прекращения инфузии. Эпизодов брадикардии в группе ивабрадина не отмечалось.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

- Совместное применение ивабрадина и добутина у больных с ОСН и ОДСН с сохраненным синусовым ритмом, требующих инотропной поддержки, является эффективной терапией.
- Результаты клинических исследований продемонстрировали безопасность такой комбинации препаратов у пациентов с ОСН и ОДСН.
- У больных, получивших терапию ивабрадином и добутином в острый период, в дальнейшем рекомендуется сохранение терапии ивабрадином.
- В данной группе пациентов также рекомендуется назначение/возобновление и титрование дозы ББ дополнительно к терапии ивабрадином после гемодинамической стабилизации пациента.

Подготовил Игорь Кравченко ■

