

# Перспективы контроля частоты сердечных сокращений в лечении ИБС и сердечной недостаточности

По материалам XI Национального конгресса кардиологов Украины (28-30 сентября 2010 г., Киев)

**На прошедшем в рамках конгресса симпозиуме ведущие кардиологи Украины обсуждали роль частоты сердечных сокращений (ЧСС) в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний, новые перспективы контроля ЧСС и возможности пересмотра украинских клинических рекомендаций в связи с результатами недавних крупных клинических исследований.**

Открыл симпозиум директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.



Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) приводят к тяжелым социально-экономическим последствиям, поэтому борьба с ними остается приоритетной задачей здравоохранения большинства стран мира. Оптимизация лечения пациентов с кардиоваскулярной патологией требует активного внедрения научных достижений в практическую кардиологию. Ингибитор I<sub>7</sub>-тока синусового узла ивабрадин открывает новые перспективы улучшения прогноза у разных категорий пациентов с ССЗ. Как показали результаты масштабных клинических исследований ивабрадина, селективный контроль ЧСС путем применения этого препарата позволяет существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и улучшить ее качество. I<sub>7</sub>-ингибирование как инновационный подход к снижению ЧСС еще недостаточно внедрено в практику, поэтому мы уже не впервые акцентируем внимание врачей на его возможностях в кардиологии.

Руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай рассказал о ЧСС как о независимом факторе риска у пациентов с ИБС и ХСН.



Патофизиологическое значение ЧСС в покое как маркера и фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений было признано относительно недавно. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что повышение ЧСС покоя усиливает оксидантный стресс, повышает ригидность стенки сосудов и нарушает стабильность атеросклеротической бляшки, повышает потребление кислорода миокардом, сокращает диастолу и снижает коронарную перфузию. Повышение ЧСС способствует гипертрофии миокарда, то есть принимает непосредственное участие в процессе патологического ремоделирования сердца, а у пациентов с ХСН приводит к дальнейшему снижению сократительной функции левого желудочка (ЛЖ).

Крупные клинические исследования последних лет четко продемонстрировали отрицательное влияние повышенной ЧСС на прогноз у пациентов с ИБС (BEAUTIFUL) и ХСН (SHIFT).

Существующие сегодня терапевтические стратегии снижения ЧСС позволяют снизить риск кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС. Наиболее перспективным и активно изучаемым направлением является снижение ЧСС путем селективного ингибирования I<sub>7</sub>-тока в синусовом узле при помощи Кораксана (ивабрадина).

В исследовании ASSOCIATE (рис. 1) было доказано, что ивабрадин обладает антиангинальным эффектом, сопоставимым с таковым β-адреноблокатора атенолола, а при сочетанном назначении Кораксана с β-адреноблокатором повышение толерантности к физическим нагрузкам было достоверно выше, чем на фоне приема комбинаций β-адреноблокатор + антагонист кальция или β-адреноблокатор + нитраты (J.C. Tardif et al., 2009).

В исследовании BEAUTIFUL у пациентов со стабильной ИБС на фоне систолической дисфункции ЛЖ присоединение ивабрадина к комплексной терапии обеспечивало достоверное дополнительное снижение риска кардиоваскулярной смерти, госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или развития СН на 24%. Наиболее выраженное улучшение прогноза наблюдалось у пациентов с симптомами стенокардии и исходной ЧСС выше 70 уд/мин. Частота комбинированной первичной конечной точки в этой подгруппе снизилась на 31%.

Результаты этого исследования послужили поводом к дополнению национальных рекомендаций по ведению больных со стабильной стенокардией 2010 г. следующими положениями:

– комбинированное лечение β-адреноблокаторами и ивабрадином рекомендуется в случае недостаточной эффективности антиангинальной терапии и сохранения ЧСС выше целевых значений (55–60 уд/мин в состоянии покоя) на фоне монотерапии β-адреноблокаторами;

– доказано, что ивабрадин оказывает положительное влияние на прогноз у больных ИБС с симптомами стенокардии и дисфункции ЛЖ, что сопровождается достоверным снижением риска развития ИМ (на 42%). Влияние на этот риск было наиболее значимым (73%, p=0,002) у больных с исходной ЧСС в покое >70 уд/мин.

В исследовании SHIFT ивабрадин продемонстрировал способность улучшать сердечно-сосудистые исходы у тяжелой категории кардиологических больных – у пациентов с ХСН и систолической

дисфункцией ЛЖ. Назначение ивабрадина в дополнение к стандартной терапии (пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона) способствовало снижению ЧСС в среднем на 9 уд/мин, а риска кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу прогрессирования СН – на 18%. Наиболее выраженный эффект ивабрадина наблюдался у больных с исходной ЧСС >77 уд/мин независимо от дозы β-адреноблокатора.

Кардиологи продолжают обсуждать вопросы о том, были ли дозы β-адреноблокаторов в исследовании SHIFT оптимальными для реализации отрицательного хронотропного эффекта и может ли использование более высоких доз β-адреноблокаторов изменить прогноз у больных ХСН.

В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа 23 исследований с участием 19 209 пациентов с СН, которые показали, что снижение смертности в большей мере коррелировало со снижением ЧСС, а не с повышением дозы β-адреноблокаторов. Относительный риск для среднего снижения ЧСС на 12 уд/мин составил 0,76. Такая же зависимость прогноза от степени снижения ЧСС ивабрадином зафиксирована в исследовании SHIFT.

По результатам скринингового исследования PULSAR, проведенного в крупных городах Украины по инициативе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, наши врачи назначают β-адреноблокаторы пациентам с ИБС достаточно часто – в 68% случаев, однако дозы не достигают целевых, в результате чего у 43,5% больных на момент проведения исследования ЧСС в покое превышала 80 уд/мин, а диапазон 50–60 уд/мин отмечен только у 5% больных.

В настоящее время считается, что больным с СН и ЧСС в покое >70 уд/мин при условии сохранения синусового ритма показано назначение Кораксана (ивабрадина) для снижения ЧСС и улучшения прогноза. Именно такие больные и были включены в исследование SHIFT. Однако следует отметить, что в этом исследовании максимальное улучшение отдаленных результатов наблюдалось в подгруппе больных с исходной ЧСС >77 уд/мин.

В заключение отмечу, что Кораксан (ивабрадин) продемонстрировал способность улучшать клинический прогноз при двух основных вариантах течения хронической ИБС. Первый вариант – это собственно стабильная стенокардия, обусловленная недостаточностью коронарного кровотока; второй – ремоделирование миокарда левого желудочка, как правило, постинфарктное с утратой сократимости кардиомиоцитов, приводящее к развитию ХСН. Эти варианты отличаются клинической картиной, патофизиологическими механизмами и, соответственно, подходами к лечению. Если при стабильной стенокардии β-адреноблокаторы назначают в высоких дозах, то при ХСН доза титруется очень медленно и, как правило, ее не удается повысить до целевой. Ивабрадин зарекомендовал себя в качестве антиангинального препарата (ASSOCIATE) и средства, улучшающего прогноз как у пациентов со стабильной стенокардией и систолической дисфункцией ЛЖ (BEAUTIFUL), так и у больных с ХСН, в том числе ишемического генеза (SHIFT).

Изучение возможности применения Кораксана для предупреждения кардиоваскулярных событий продолжается, в скором времени мы ожидаем результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SIGNIFY, которое проводится в настоящее время, в том числе с участием украинских клинических центров.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой госпитальной терапии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Екатерина Николаевна Амосова представила результаты собственного исследования по изучению влияния ЧСС-снижающей терапии на толерантность к физической нагрузке и кардиогемодинамику у пациентов со стабильной стенокардией и умеренной СН.

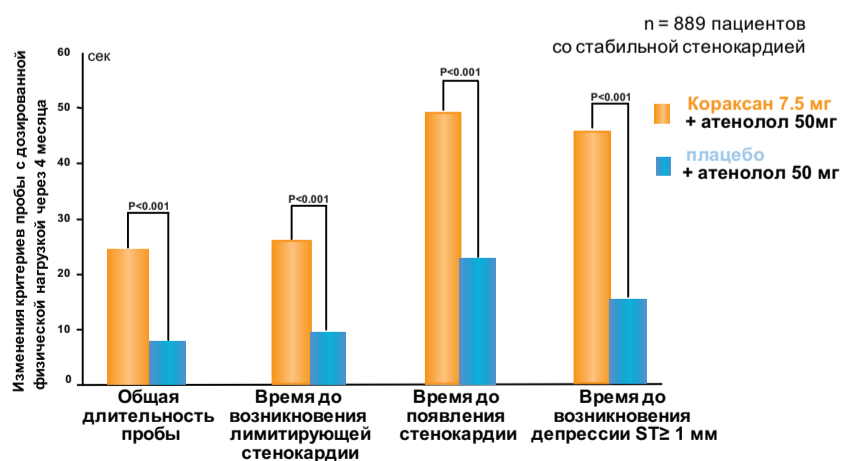


– Цель нашего открытого рандомизированного исследования заключалась в сопоставлении влияния контроля ЧСС при помощи комбинации ивабрадина и β-адреноблокатора в половинной дозе и монотерапии β-адреноблокатором в целевой дозе на переносимость физической нагрузки и систолическую функцию ЛЖ в покое у больных со стабильной стенокардией I-II функционального класса (ФК) и умеренной систолической СН. Критерии включения и исключения в целом были такими же, как в исследовании BEAUTIFUL. Включались больные в возрасте 75 лет с верифицированной ИБС (у 100% в анамнезе ИМ), стабильной стенокардией напряжения I-II ФК, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <45%, ХСН I-IIА стадии, синусовым ритмом и ЧСС >60 уд/мин, у которых по каким-либо причинам не достигались целевые дозы β-адреноблокаторов.

Пациенты основной группы (n=17) в дополнение к бисопрололу в дозе 5 мг/сут получали ивабрадин, дозу которого повышали с 10 до 15 мг/сут. В контрольной группе исходную дозу бисопролола 5 мг/сут постепенно титровали до 10 мг/сут. Длительность лечения составила 2 месяца. Группы были сопоставимы по возрасту больных, ФК стенокардии, стадиям ХСН, частоте артериальной гипертензии, хронического obstructивного заболевания легких и сахарного диабета (легкая форма). Условием участия в исследовании был прием пациентами препаратов, предусмотренных современными рекомендациями терапии ИБС в стабильных дозах в течение как минимум месяца до включения. Эта терапия, кроме бисопролола, включала ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибиторы АПФ, по показаниям – петлевой диуретик и была сопоставимой в обеих группах.

Для оценки толерантности к физической нагрузке и систолической функции ЛЖ в динамике применялись следующие методы:

## ASSOCIATE Кораксан повышает эффективность терапии пациентов, уже получавших ББ



“...представленное исследование (...) показывает самые блестящие данные из опубликованных до сегодняшнего дня, подтверждающие преимущества данной комбинации антиангинальных препаратов в улучшении всех параметров теста с физической нагрузкой с учетом временного контекста...”

Рис. 1 Tardif J.C. et al. Efficacy of the I<sub>7</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2009;30:540-548.

## Кораксан – шаг вперед в лечении сердечной недостаточности

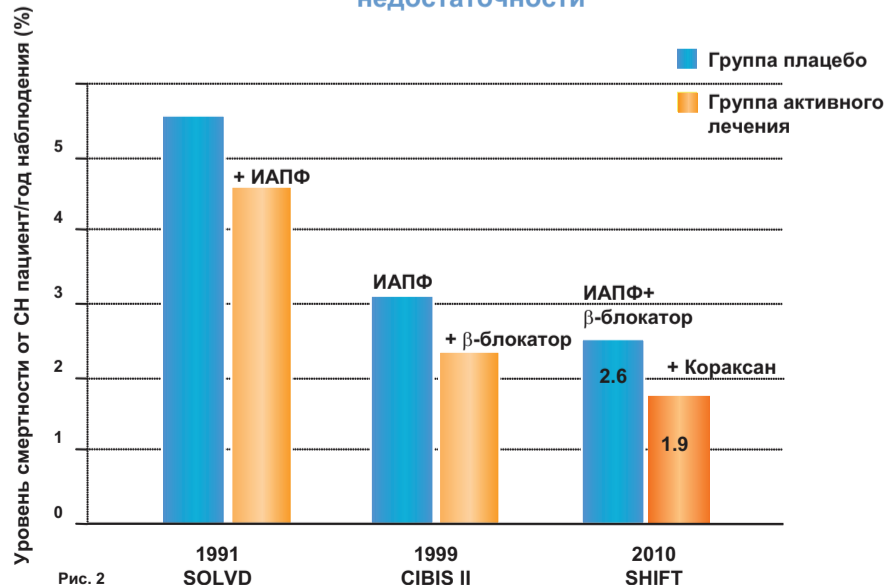


Рис. 2

– тредмил-тест по стандартному протоколу Bruce (с предварительной отменой ивабрадина за 12 ч и бисопролола за 24 ч);  
– тест с 6-минутной ходьбой;  
– эхокардиография с оценкой конечнодиастолического и конечносистолического объема (КДО и КСО) по Simpson, ФВ и размера левого предсердия.

Исходная ЧСС в покое у пациентов обеих групп составляла в среднем 76 уд/мин, что соответствует результатам, полученным у пациентов с ИБС другими авторами.

Через 2 мес от начала исследования ЧСС снизилась в одинаковой степени (в среднем до 60 уд/мин) в обеих группах. Систолическое артериальное давление не изменилось в группе ивабрадина и статистически достоверно снизилось в среднем с 129 до 120 мм рт. ст. при повышении дозы бисопролола. При этом расстояние, пройденное пациентами в тесте с 6-минутной ходьбой, в контрольной группе практически не изменилось, а в группе ивабрадина статистически достоверно увеличилось. Повышение переносимости физической нагрузки после присоединения ивабрадина к базисной терапии было подтверждено тредмил-тестом. Этот результат предсказуем: в крупных исследованиях доказано, что β-адреноблокаторы при ИБС даже у пациентов с более тяжелой СН улучшают прогноз, но не влияют на толерантность к нагрузке.

Неожиданные результаты получены в отношении влияния сравниваемых стратегий терапии на пиковую ЧСС, которая определялась на высоте нагрузки в тредмил-тесте. Повышение дозы бисопролола не отразилось на динамике ЧСС при физической нагрузке, тогда как в группе ивабрадина отмечался достоверный прирост пиковой ЧСС – со 112 уд/мин исходно до 132 уд/мин через 2 месяца лечения ( $p=0,004$ ).

На фоне терапии ивабрадином статистически достоверно увеличилась ФВ ЛЖ – с 39 до 43% ( $p=0,003$ ), а также уменьшился диаметр левого предсердия – с 4,35 до 4,26 см ( $p=0,0033$ ). При повышении дозы бисопролола показатели кардиогемодинамики достоверно не изменились. Безусловно, значимость этих результатов ограничена из-за малых размеров выборки, однако

в целом они не противоречат результатам крупных исследований β-адреноблокаторов и ивабрадина у пациентов с систолической дисфункцией.

Ответить на вопрос, почему терапия β-адреноблокатором и ивабрадином повышает толерантность к физической нагрузке, несмотря на прирост пиковой ЧСС, помогают данные экспериментального исследования L. Simon et al. (1995), в котором изучалось влияние ивабрадина и пропранолола на коронарный кровоток при физической нагрузке. Ивабрадин, как и плацебо, способствовал увеличению коронарного кровотока, тогда как на фоне терапии β-адреноблокатором перфузия миокарда с первых минут выполнения нагрузки достоверно снижалась. Очевидно, так проявлялся α-стимулирующий эффект активации симпатико-адреналовой системы в условиях блокады β-адренорецепторов коронарных артерий. В другом исследовании установлено, что на фоне терапии ивабрадином по сравнению с ателололом при одинаковой ЧСС достоверно увеличивается длительность диастолы в покое. Эти данные могут иметь клиническое значение для пациентов с ИБС.

Результаты нашего и других рассмотренных здесь исследований позволили сделать вывод о том, что добавление ивабрадина к β-адреноблокатору по сравнению с повышением дозы β-адреноблокатора при одинаковом снижении ЧСС в покое способствует повышению толерантности к физической нагрузке, несмотря на прирост ЧСС на высоте нагрузки, вероятно, за счет относительного увеличения перфузии миокарда.

Наше небольшое исследование было проведено до оглашения результатов исследования BEAUTIFUL, которое подтвердило, что у больных ИБС с умеренной СН ЧСС является фактором риска ИМ и сердечно-сосудистой смерти и что присоединение ивабрадина к β-адреноблокатору у данной категории пациентов при исходной ЧСС >70 уд/мин способствует улучшению прогноза.



Академик НАМН Украины, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Георгий Викторович Дзяк подвел итоги симпозиума и подчеркнул перспективность

ЧСС-снижающей терапии для улучшения клинических исходов у разных категорий кардиологических больных.

– Результаты исследований последних лет позволили переосмыслить роль ЧСС на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Точно известно, что при хронической ИБС и СН ЧСС >70 уд/мин является не только маркером риска развития ИМ и кардиоваскулярной смерти, но и фактором, на который можно избирательно повлиять для улучшения клинического прогноза.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили включить ивабрадин в Украинские рекомендации по ведению пациентов со стабильной стенокардией. Доказательства способности ивабрадина снижать риск смерти и госпитализации по причине ухудшения течения СН, полученные в исследовании SHIFT, – это шаг вперед в лечении ХСН после долгих лет безуспешных попыток дополнительно повысить выживаемость этих пациентов. Интересно проследить, как изменялся показатель смертности больных вместе с эволюцией подходов к терапии ХСН. Значительный прорыв в 1991 году произвели ингибиторы АПФ по результатам исследования SOLVD. В 1999 г. новые преимущества в улучшении прогноза при данной патологии продемонстрировали хорошо известные кардиологам β-адреноблокаторы (исследование CIBIS II). С этого момента комбинация ингибитора АПФ и блокатора β-адренорецепторов считалась основой лечения ХСН. Сегодня к ним присоединился ивабрадин, который в исследовании SHIFT показал способность дополнительно снижать смертность у пациентов с тяжелой СН (рис. 2).

Ивабрадин (Кораксан) уже несколько лет доступен в Украине. Это уникальная молекула, ей нет аналогов по механизму действия и влиянию на прогноз. Станет ли Кораксан средством базисной терапии ИБС и ХСН наряду с ингибиторами АПФ и β-адреноблокаторами не только формально, на уровне рекомендаций и протоколов, но и в реальной практике, зависит от клиницистов. Хочется верить, что частота назначений Кораксана в Украине уже в ближайшее время отразится на результатах лечения.

Подготовил  
Дмитрий Молчанов

# Кораксан®

Ивабрадин

1 таблетка 2 раза в день

Открывает новую эпоху в лечении ИБС!  
и новые перспективы в лечении СН!



У пациентов со стенокардией<sup>1</sup>  
и ЧСС ≥ 60 уд/мин

**BEAUTIFUL**  
Angina

**-42%**

Снижение  
риска ИМ

У пациентов с СН<sup>2</sup>  
и ЧСС ≥ 70 уд/мин

**SHIFT**

**-26%**

Снижение риска  
смерти от СН

1. Fox K., Ford L., Steg P.G. et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009 Aug 31.

2. Swedberg K. et al. Beneficial effects of ivabradine on outcomes in chronic heart failure. The Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Lancet. Online 29th August 2010

ООО «СервьеУкраина»: Киев, ул. Воробьоского, 24. Тел.: (044) 4903441, факс: (044) 4903440.