

# Пути улучшения прогноза у пациентов с ИБС и ХСН: в фокусе внимания ЧСС

**Ведение пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) представляет достаточно серьезную проблему, в решении которой большую роль играет эффективное воздействие на все звенья патогенеза этих заболеваний и факторы риска, влияющие на прогноз пациентов. О современных возможностях оптимизации лечения таких больных наш корреспондент беседовала с заведующей кафедрой госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Екатериной Николаевной Амосовой.**



Е.Н. Амосова

— На протяжении последних пяти лет активно обсуждается вопрос о роли повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) как фактора риска для пациентов с ИБС и ХСН. С чем связан повышенный интерес к ЧСС у лиц с данными заболеваниями?

— Пристальный интерес к ЧСС и важность идентификации этого параметра как фактора кардиоваскулярного

риска не случайны. На протяжении последних лет воздействие на традиционные факторы риска (артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, инсулинорезистентность и др.) в отношении улучшения прогноза больных ИБС не вполне оправдывает наши ожидания. Даже при успешной коррекции вышеуказанных факторов резидуальный риск у пациентов с ИБС, особенно осложненной ХСН, остается достаточно высоким. В связи с этим выявление и эффективная коррекция увеличенной ЧСС открывает новые перспективы и возможности влияния на продолжительность и качество жизни таких больных.

В большом количестве клинических исследований четко показана высокодостоверная связь повышенной ЧСС в покое с увеличением общей и кардиоваскулярной смертности как у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у лиц, не имевших исходно кардиоваскулярной патологии.

В то же время накоплены не только косвенные, но и прямые доказательства важной роли снижения ЧСС в улучшении прогноза у больных ИБС и ХСН. Косвенные доказательства получены в проспективных исследованиях с  $\beta$ -блокаторами (ББ) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Результаты нескольких метарегиональных анализов продемонстрировали, что выраженность снижения общей и сердечно-сосудистой смертности под влиянием ББ определяется именно величиной уменьшения ЧСС в покое. Однако наличие у ББ других точек приложения на сердечно-сосудистую систему не позволит исключить влияние на клиническую эффективность этих препаратов и других факторов, кроме ЧСС.

Прямые же доказательства важности снижения ЧСС для улучшения прогноза больных хронической ИБС и ХСН получены в плацебо-контролируемых исследованиях с ингибитором If-тока ивабрадином (Кораксан<sup>®</sup>). Кораксан обеспечивает высокоспецифичное селективное уменьшение автоматизма синусового узла при отсутствии каких-либо других эффектов: в частности, он не влияет на проводящую систему сердца, сократимость миокарда и артериальное давление (АД). Кроме того, что чрезвычайно важно, в отличие от ББ Кораксан не оказывает негативного влияния на сосудистое сопротивление как периферических, так и коронарных сосудов, что опосредовано блокадой вазодилатирующего действия стимуляции бета-адренорецепторов. Следует отметить, что такой сосудосуживающий эффект присущ также терапевтическим дозам кардиоселективных ББ, что убедительно доказано как в эксперименте, так и в клинике.

Значимость селективного снижения ЧСС при помощи Кораксана в улучшении исходов у больных ИБС была продемонстрирована в исследовании BEAUTIFUL у пациентов с документально подтвержденным диагнозом стабильной ИБС, ФВ ЛЖ <40% и частотой синусового ритма менее 60 уд/мин.

В заранее выделенной подгруппе больных со стабильной

стенокардией добавление Кораксана к стандартной терапии обеспечило статистически достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального ИМ на 42% по сравнению с плацебо. В подгруппе больных со стенокардией и ЧСС >70 уд/мин уменьшение частоты ИМ составило 73%. Следует отметить, что возможность улучшения прогноза у больных хронической ИБС без ИМ в анамнезе не доказана ни для одного из традиционных классов антиангинальных препаратов — ББ, блокаторов кальциевых каналов (БКК) и нитратов, что обуславливает значимость результатов, полученных при применении Кораксана у данной подгруппы больных в исследовании BEAUTIFUL. Окончательный ответ на этот вопрос будет получен в текущем исследовании SIGNIFY.

Неопровержимые доказательства клинической эффективности ЧСС-урежающей терапии с использованием Кораксана в отношении улучшения прогноза у больных ХСН были представлены в крупном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании SHIFT. Добавление Кораксана к лечению больных II-IV ФК по NYHA с ФВ <35% и синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин, получающих современную терапию с доказанной прогнозомодифицирующей эффективностью (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — в 91% случаев, ББ — в 90%, антагонисты альдостерона — в 60%), привело к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН как первичной точки на 18%. При этом частота госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН, уменьшилась на 26%, и на 26% снизился риск смерти вследствие СН (вторичные точки).

Данные, полученные в исследованиях BEAUTIFUL и SHIFT, позволили не только поставить ЧСС в один ряд с классическими факторами кардиоваскулярного риска, но и определить исходный уровень этого параметра, при котором его коррекция обеспечивает выраженный клинический эффект, а именно более 70 уд/мин. В реальной клинической практике это позволяет четко осуществлять отбор пациентов с хронической ИБС и ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, у которых ЧСС-урежающая терапия должна стать неотъемлемой частью комплексного лечения.

Концепция роли ЧСС в улучшении прогноза у больных ХСН и ИБС подкупает своей простотой, что свойственно большинству ключевых концепций, на которых базируются современные методы вторичной кардиоваскулярной профилактики. Эта концепция основана на коррекции легко выявляемого фактора риска — ЧСС путем добавления селективного ингибитора синусового узла ивабрадина (Кораксана) к терапии максимально переносимыми дозами ББ или при наличии противопоказаний и непереносимости ББ — путем монотерапии таких больных Кораксаном.

— Насколько реально в ежедневной клинической практике достичь целевого уровня ЧСС у пациентов с ИБС и ХСН?

— До появления ивабрадина (Кораксана) в арсенале практических врачей присутствовали всего две группы препаратов, которые наряду с другими эффектами снижали ЧСС, — ББ и БКК верапамил, дилтиазем.

Однако даже при применении ББ высококвалифицированными кардиологами в рамках специально спланированных клинических исследований, на основании которых препараты этой группы были включены в рекомендации по лечению больных ХСН, проводимое лечение ББ оказалось недостаточно эффективным в отношении достижения оптимального контроля ЧСС. Так, в исследовании COPERNICUS с использованием карведилола среднее значение ЧСС в группе активной терапии составило 70 уд/мин. В исследовании CIBIS II (биспролол) — 71 уд/мин. Для сравнения: в исследовании SHIFT у больных, получавших в дополнение к ББ Кораксан, ЧСС снизилась в среднем до 65 уд/мин. Значительно худшие результаты

получены в международных регистрах: среди пациентов с ХСН, получающих ББ, более 50% имеют ЧСС свыше 70 уд/мин и практически каждый третий больной — более 75 уд/мин. Сопоставимые неудовлетворительные данные в отношении контроля ЧСС получены и в популяции пациентов со стабильной стенокардией.

Такая ситуация характерна и для Украины: по данным М.И. Лутая и соавт. (исследование PULSAR, 2010), 70% пациентов с ИБС назначаются ББ, однако дозы не достигают целевых и препараты принимаются нерегулярно, в результате чего у 43,5% пациентов ЧСС в покое превышает 80 уд/мин, а целевых значений 55-60 уд/мин достигают только 5% пациентов.

Низкая частота успешного контроля ЧСС с помощью ББ и БКК в реальной клинической практике обусловлена рядом объективных причин, прежде всего наличием абсолютных и относительных противопоказаний и побочных эффектов, ограничивающих применение ББ и БКК. Особенно актуальна эта проблема для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, которым ЧСС-снижающие БКК, обладающие негативным инотропным эффектом, противопоказаны в связи с доказанным повышением риска смерти, а попытки увеличения дозы ББ часто приводят к усугублению симптомов ХСН и общей слабости, лимитирующей физическую и умственную активность больных, а также к артериальной гипотензии.

Немалую роль в невозможности достижения целевой ЧСС у больных ХСН со сниженной ФВ, а также у больных со стенокардией с помощью ББ и БКК играют субъективные причины. К ним относятся низкая приверженность к лечению ББ пациентов и боязнь развития побочных эффектов этих препаратов со стороны врачей, особенно при лечении в амбулаторных условиях, что возлагает большую ответственность на врача, не имеющего возможности наблюдать реакцию пациента на используемую дозу ББ и быстро ее откорректировать. С этой точки зрения появление Кораксана, селективно воздействующего на ЧСС и лишённого побочных эффектов ББ, обеспечивает возможность достижения целевой ЧСС у гораздо большего количества больных, в том числе получающих терапию ББ, особенно в амбулаторной практике.

— Отличаются ли подходы к коррекции ЧСС у пациентов с ИБС и ХСН, и в каких ситуациях правомерно говорить о целевой дозе ББ?

— Подходы к снижению ЧСС у больных с ИБС и пациентами с ХСН имеют определенные отличия, что имеет важное практическое значение. Следует помнить, что понятие целевой дозы ББ применимо только в лечении ХСН со сниженной ФВ, тогда как для пациентов с ИБС такого понятия не существует. У больных ХСН речь идет о тех дозах ББ метопролола сукцината, биспролола, карведилола и небиволола, которые были чисто эмпирически приняты как целевые для титрования этих препаратов при утверждении протоколов проспективных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований MERIT-HF, CIBIS II, COPERNICUS и SENIORS и лечение которыми большинства больных в этих исследованиях (но не 100%), о чем я говорила, обеспечило существенное улучшение исходов по сравнению с плацебо.

Однако, на мой взгляд, подход, предусматривающий достижение определенной целевой дозы ББ, является субоптимальным в связи с отсутствием проспективных исследований сравнительной клинической эффективности разных доз, при этом не учитываются индивидуальные характеристики пациентов, в частности исходная ЧСС и ее динамика, а также АД и др. Как показали данные ретроспективного анализа в подгруппах в рамках исследований MERIT-HF и CIBIS II, а также метарегиональных анализов, выраженность клинического эффекта ББ зависела не от дозы препаратов, а от величины снижения ЧСС. Это положение полностью подтверждается результатами исследования SHIFT с применением Кораксана в дополнение к ББ.

Такой подход, предполагающий достижение определенной целевой ЧСС у больных ХСН, является более оправданным по сравнению с использованием определенной эмпирической целевой дозы ББ.

— Каковы оптимальные стратегия и тактика ведения пациентов со стенокардией или ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ЧСС >70 уд/мин? Какова целевая ЧСС у больных ХСН и хронической ИБС без ХСН?



– В результате анализа исследований BEAUTIFUL и SHIFT мы имеем основания считать, что для больных с ЧСС >70 уд/мин целевым является снижение ЧСС до <70 уд/мин, в среднем до 65 уд/мин у больных хронической ИБС I-III ФК с ФВ <40% (BEAUTIFUL) и ХСН II-IV ФК любой этиологии, в том числе дилатационной кардиомиопатией, с ФВ <35% (SHIFT). Ретроспективный анализ в подгруппах в рамках исследования SHIFT свидетельствует о тесной связи достигнутой ЧСС с исходами и наименьшей частоте первичной комбинированной конечной точки у больных, достигших ЧСС <60 уд/мин.

Однако это не следует считать руководством к действию для больных ХСН, особенно тяжелой, ввиду опасности развития негативного эффекта снижения минутного объема сердца в условиях лимитированного ударного выброса при резком уменьшении ЧСС, так как ее повышение изначально носит компенсаторный характер. Точный ответ на вопрос об оптимальной ЧСС у больных ХСН могут дать только специально спланированные проспективные рандомизированные исследования, подобно исследованиям HOT и ACCORD у больных с артериальной гипертензией. Пока таких исследований нет, пациентам с ХСН следует рекомендовать осторожное снижение ЧСС до 60-70 уд/мин с тщательной оценкой выраженности симптомов и признаков ХСН, а также АД. При хорошей переносимости можно предполагать, что достижение ЧСС 60 уд/мин прогностически более благоприятно, чем 69 уд/мин.

Что касается больных со стабильной стенокардией с сохраненной ФВ ЛЖ и без ХСН, для получения максимального антиангинального действия эффективным и безопасным является снижение ЧСС до 50 уд/мин, разумеется, при отсутствии побочных реакций, что при использовании ББ и БКК не всегда реально.

Хочу подчеркнуть, что это касается больных хронической ИБС, у которых по тем или иным причинам невозможно выполнить хирургическую реваскуляризацию миокарда, что является стратегией выбора для достижения антиангинального эффекта.

Стратегия медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией и повышенной ЧСС заключается в снижении ЧСС до 50 уд/мин с целью предупреждения приступов стенокардии. При отсутствии противопоказаний препаратами выбора для начала лечения являются ББ. Дозу ББ необходимо титровать до обеспечивающей данную ЧСС и/или максимально переносимой. При недостижении целевой ЧСС следует дополнительно назначить Кораксан, начиная с дозы 5 мг 2 раза в сутки с последующим повышением дозы при необходимости до 7,5 мг 2 раза в сутки.

Подчеркну, что выраженность ЧСС-снижающего эффекта Кораксана прямо коррелирует с исходной ЧСС: чем выше значение этого параметра, тем большего снижения можно добиться, и чем оно меньше, тем меньше снижается ЧСС. Таким образом, риск развития выраженной брадикардии при применении Кораксана невелик.

Комбинация ББ с ЧСС-снижающими БКК является нерациональной в связи с наличием общей точки приложения – отрицательный инотропный эффект.

Безусловно, больным с упорной стенокардией показана коронарография, при возможности – хирургическая реваскуляризация миокарда, которая позволяет в большинстве случаев устранить стенокардию или значительно уменьшить количество приступов на ближайшие несколько лет. Вопрос о том, позволяет ли снижение ЧСС улучшить прогноз у бессимптомных больных в случаях ее сохранения после операции или процедуры более 70 уд/мин, остается открытым.

Стратегия снижения ЧСС у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ сходная: ББ до целевой или максимально переносимой дозы и в случаях сохранения ЧСС >70 уд/мин – добавление Кораксана. При непереносимости ББ – монотерапия Кораксаном. Подчеркну, что использование дигоксина с целью снижения ЧСС недопустимо, так как согласно ретроспективному анализу в подгруппах в рамках исследования DIG прогноз-модифицирующим действием у больных ХСН с синусовым ритмом обладают лишь малые дозы ≤0,125 мкг/сут, не влияющие на гемодинамику. Вопрос о том, до каких цифр следует снижать ЧСС <70 уд/мин у пациентов данной категории, необходимо решать индивидуально.

Это стратегия сегодняшнего дня, ключевым в которой является достижение целевой ЧСС <70 уд/мин, что предусматривает использование у большинства больных «в реальной жизни» комбинированной терапии ББ и Кораксаном, безусловно, соблюдая последовательность: ББ в относительно малой дозе → титрование дозы ББ до полной или максимально переносимой → добавление Кораксана с титрованием его дозы до достижения целевой ЧСС. Интригующим является вопрос: может ли Кораксан полностью заменить ББ для конт-

роля ЧСС, прежде всего у больных ХСН? Это позволит устранить такие существенные неблагоприятные эффекты блокады бета-рецепторов, как увеличение общего периферического сопротивления сосудов и, как следствие, увеличение постнагрузки ЛЖ и уменьшение кровотока скелетных мышц, уменьшение коронарного кровотока у больных с коронарным атеросклерозом при физической нагрузке, а также исключить риск снижения сократимости миокарда и замедления AV-проводимости, усугубления инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2 типа, снижения жизненного тонуса, физической и умственной работоспособности. Единственным, на мой взгляд, потенциальным дополнительным позитивным эффектом блокады бета-рецепторов, кроме уменьшения ЧСС, является снижение риска фибрилляции желудочков у больных ХСН и предупреждение внезапной смерти. Впрочем, этот эффект в значительной степени опосредован уменьшением ЧСС и ишемии миокарда, о чем свидетельствуют данные экспериментальных исследований. Однако для исключения существенного воздействия липофильных ББ на ЦНС и самостоятельного мембраностабилизирующего эффекта всех ББ необходимы специальные исследования. Есть и другой, более надежный путь: провести рандомизированное клиническое исследование сравнительной эффективности монотерапии ББ и Кораксаном у определенной категории больных

хронической ИБС/ХСН. Очень хотелось бы увидеть его результаты.

#### – Как изменилась Ваша практика с появлением в Украине Кораксана?

– Возможность применения Кораксана означает прежде всего увеличение частоты достижения целевой ЧСС в повседневной клинической практике. Использование Кораксана в комбинации с ББ устраняет необходимость «дотитрования» дозы ББ до максимальной у больных тяжелой ХСН, что чревато высоким риском развития побочных эффектов, прежде всего декомпенсации ХСН. Это обуславливает большую уверенность врача при назначении ЧСС-урежающей терапии амбулаторным пациентам, а также возможность повышения их приверженности к лечению, не сопряженному с риском ухудшения качества их жизни.

Появление в Украине Кораксана позволяет надеяться на значительное увеличение в ближайшие годы частоты достижения целевого уровня ЧСС у больных хронической ИБС и ХСН, а значит, и улучшения их прогноза.

Подготовила Наталья Очеретяная

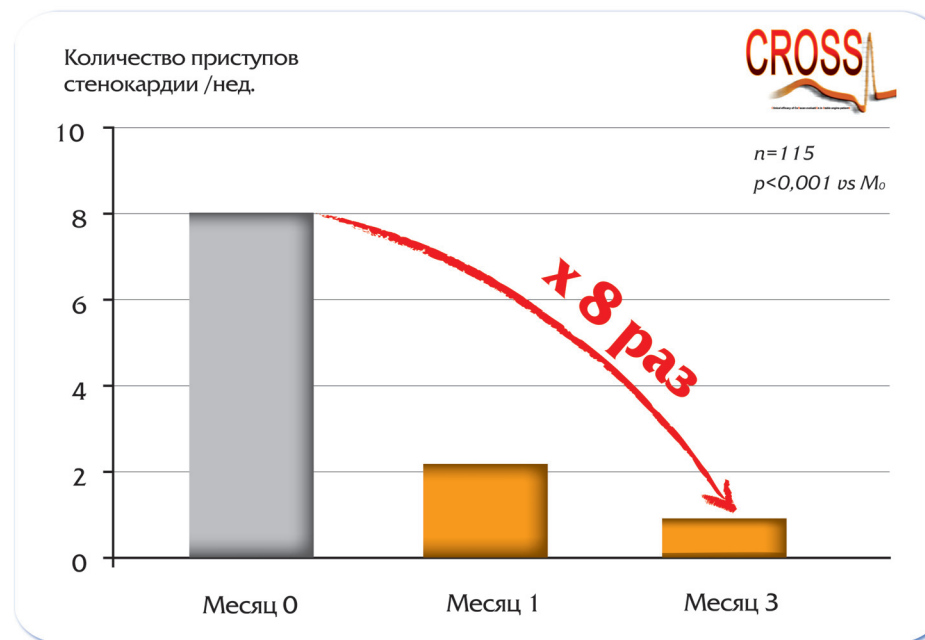


# Кораксан®

Ивабрадин

10-15 мг в сутки в 2 приема

## Освободите от симптомов стенокардии Ваших пациентов с ИБС



**Значительное уменьшение симптомов стенокардии!**

**Надежная защита от ИМ!**



Fox K, Ford 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.  
М.И. Лугай, УЖК, 2008. Р/п № UA/3905/01/01, UA/3905/01/02. За детальной информацией обратитесь к полной инструкции для медицинского применения препарата  
ООО «Сервье Украина»: г. Киев, ул. Воровского, 24. Тел.: (044) 490 34 40