

# Ивабрадин в кардиологии: настоящее и будущее

**И.Ю. Кацитадзе, Е.Ф. Самойленко,**  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,  
Александровская клиническая больница, г. Киев

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности в развитых странах [1], в том числе и в Украине [2]. Важным независимым фактором, влияющим на качество и длительность жизни у таких пациентов, является частота сердечных сокращений (ЧСС). Повышение ЧСС в покое оказывает влияние на множество параметров гемодинамики, таких как ишемический порог миокарда, уровень потребления кислорода миокардом, уровень коронарного кровотока и др.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов основной группой препаратов, рекомендуемых для контроля ЧСС, являются бета-адреноблокаторы (ББ) [1]. В то же время существуют ряд факторов, которые ограничивают применение ББ у пациентов с ССЗ (развитие гипотензии, блокад, бронхоспазма, прогрессирование острой левожелудочковой недостаточности – ОЛЖН).

Концептуально новым препаратом, принципиально отличающимся по механизму действия от ББ, является ивабрадин\* – специфический ингибитор медленных If-каналов синусового узла. На протяжении последних лет ивабрадин занимает важное место в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН).

## **Ивабрадин и частота сердечных сокращений**

Повышенная ЧСС отражает активацию симпатической нервной системы и уменьшения влияния парасимпатической активности, повышение нейрогуморальной активации. Таким образом, уменьшение ЧСС является важной терапевтической целью у пациентов с ССЗ. Существует несколько механизмов, связывающих повышенную ЧСС и ухудшение прогноза у пациентов с СН [3, 4], которые включают

ишемию миокарда, возникновение нарушений ритма, развитие атеросклероза.

ЧСС является важной детерминантой уровня потребления кислорода миокардом, требуемого для осуществления митохондриального окисления для реализации цикла «возбуждение-сокращение» и извольюмического сокращения [5]. Повышенная потребность в кислороде является результатом увеличения ЧСС и при невозможности ее реализовать может, в свою очередь, способствовать развитию миокардиальной ишемии [6].

Кроме того, повышение ЧСС уменьшает длительность диастолы левого желудочка (ЛЖ) и ухудшает как диастолическое наполнение ЛЖ, так и сердечный выброс. Повышенная ЧСС непосредственно или косвенно повышает риск развития как суправентрикулярных, так и желудочковых аритмий, что было продемонстрировано в нескольких эпидемиологических исследованиях [7-12].

Ивабрадин – первое активное вещество, действующее непосредственно и селективно на медленные If-каналы синусового узла, снижая наклон петли диастолической деполяризации, что приводит к снижению ЧСС без влияния на миокардиальную сократимость и релаксацию, желудочковую реполяризацию или внутрижелудочковую проводимость [13-15], а это является важным отличием от ББ (в эквивалентных ЧСС-снижающих дозах ББ, в отличие от ивабрадина, могут ухудшать сократительную функцию ЛЖ) [16].

Следует отметить, что ЧСС-снижающее действие ивабрадина связано только с пролонгированием диастолы и времени диастолического наполнения, тогда как негативное инотропное действие ББ приводит к удлинению как систолы, так и диастолы, что свидетельствует о возможных преимуществах ивабрадина перед ББ относительно улучшения миокардиальной перфузии [17, 18].

Одним из свойств ББ, в отличие от ивабрадина, является их способность демаскировать или

\* В Украине ивабрадин зарегистрирован под торговым названием Кораксан®, р/с № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (приказ МЗ Украины № 432 от 15.07.2015). – Прим. ред.

акцентировать альфа-адренергическую вазоконстрикцию эпикардиальных коронарных артерий, что потенциально может приводить к снижению миокардиальной перфузии [19]. Этот эффект особенно выражен в артериях с атеросклеротическим поражением и может усиливать миокардиальную ишемию [20].

#### **Клиническое применение ивабрадина: имплементированные подходы**

##### **Применение ивабрадина у пациентов с хронической ИБС**

Безопасность и эффективность применения ивабрадина у пациентов с хронической ИБС (ХИБС) изучались в 5 исследованиях, в которых антиангинальные эффекты оценивались с помощью нагрузочных проб (табл. 1). В 3 из 5 исследований был использован тредмил (протокол по Брюсу), в остальных – нагрузочная проба с велоэргометром.

Результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по применению ивабрадина у пациентов с ХИБС были опубликованы в 2003 году. Данные исследования свидетельствуют о том, что применение в качестве монотерапии ивабрадина в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки превосходит плацебо относительно снижения ЧСС, частоты эпизодов стенокардии и использования нитратов короткого действия (НКД), а также способствует увеличению толерантности к физической нагрузке и длительности нагрузки до начала ишемии [21].

Антиишемические и антиангинальные эффекты ивабрадина (7,5 и 10 мг дважды в сутки) сравнивали с таковыми атенолола (100 мг/сут) в слепом двойном рандомизированном исследовании INITIATIVE. В этом исследовании монотерапия ивабрадином не уступала лечению атенололом в отношении увеличения общей продолжительности нагрузки, времени до начала симптомов и появления признаков стенокардии. У пациентов, получавших ивабрадин, было констатировано уменьшение частоты приступов стенокардии и приема НКД [22].

Через 3 мес лечения ивабрадин (7,5 или 10 мг 2 раза в сутки) не уступал амлодипину (10 мг/сут) относительно увеличения общей продолжительности нагрузки, а также времени до начала ишемии и стенокардии при проведении тредмил-теста. Оба препарата обеспечивали 60% снижение частоты приступов стенокардии и показателя использования НКД на 50-60%. По сравнению с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) ивабрадин обеспечивал снижение ЧСС как в состоянии покоя, так и на пике нагрузки [23].

В исследовании SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity – Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) сравнивали ивабрадин с плацебо у пациентов с ХИБС ( $n=19102$ ) и ЧСС  $\geq 70$  уд/мин, без признаков СН. Критерием включения было наличие стенокардии напряжения  $\geq 2$  класса или подтвержденных ишемических событий в анамнезе. Ивабрадин продемонстрировал достоверное снижение ЧСС в отличие от плацебо, в то же время достоверной разницы между сердечно-сосудистой смертностью или развитием нефатального инфаркта миокарда (ИМ) не обнаружено ( $p=0,20$ ) [24]. Эти данные свидетельствуют, что ивабрадин значительно улучшает класс стенокардии у пациентов с ХИБС, но не подтверждают гипотезу о том, что данный препарат улучшает прогноз у таких больных.

Е. Scalidis и соавт. изучали влияние терапии ивабрадином на показатели скорости коронарного кровотока и фракционный резерв кровотока (ФРК). В исследование включили 21 пациента с ХИБС, которым была проведена коронарография до рандомизации и спустя неделю после приема ивабрадина в дозе 5 мг дважды в сутки. Результаты исследования показали значительное снижение ЧСС ( $p<0,001$ ), а также увеличение ФРК ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходными показателями [25].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом моноцентровом исследовании С. Seiler и соавт. оценивали эффекты снижения ЧСС с помощью ивабрадина по сравнению с плацебо на функцию коронарного коллатерального кровотока у пациентов с ХИБС. 46 пациентов были рандомизированы в группы ивабрадина ( $n=23$ ) и плацебо ( $n=23$ ). Оценивали коллатеральный индекс кровотока (КИК) при проведении коронарографии во время одномоментной баллонной окклюзии коронарной артерии в начале исследования и через 6 мес терапии. Спустя 6 мес в группе плацебо отмечалось снижение КИК с  $0,140 \pm 0,097$  до  $0,109 \pm 0,067$  ( $p=0,12$ ), в группе ивабрадина – достоверное увеличение КИК с  $0,111 \pm 0,078$  до  $0,156 \pm 0,089$  ( $p=0,0461$ ) [26]. Результаты данного исследования свидетельствуют о позитивных эффектах ивабрадина на коронарный коллатеральный кровоток, что может быть обусловлено наличием коронарного артериогенного эффекта индуцированной брадикардии, вызванной применением ивабрадина.

Таким образом, согласно данным, полученным в ходе перечисленных исследований, ивабрадин

Таблица 1. Клинические исследования с применением ивабрадина у пациентов с ХИБС [24]

Название исследования и дизайн	Популяция	Исследуемый препарат	Доза и продолжительность	Результаты исследования
Ивабрадин против плацебо, Boger и соавт., 2003 (рандомизированное, двойное слепое)	ИБС, средний возраст 58 лет, 91% – мужчины	Ивабрадин 2,5 мг 2 р/сут (n=64), 5 мг 2 р/сут (n=59) и 10 мг 2 р/сут (n=66) против плацебо (n=68)	Ивабрадин 2,5 мг 2 р/сут, 5 мг 2 р/сут или 10 мг 2 р/сут в течение 2 нед	Первичные конечные точки (ивабрадин 2,5, 5 и 10 мг 2 р/сут и плацебо): изменения времени до 1 мм депрессии сегмента ST [32,0±74,3; 44,1±80,1; 46,2±78,2 и 9,0±63,6 с соответственно] и времени до развития лимитирующей стенокардии [22,5±55,4; 27,2±56,8; 40,8±69,3 и 12,7±51,3 с соответственно] во время ПДФН Вторичные конечные точки: изменения времени до начала стенокардии [37,6±57,7; 38,8±81,7; 69,4±74,8 и 24,7±64,2 с соответственно]; уменьшение ЧСС в состоянии покоя [p<0,5 для каждой дозы в каждой группе] и на пике нагрузки [p<0,05 для каждой группы] во время ПДФН; частота приступов стенокардии [отсутствуют статистически значимые различия]
ASSOCIATE 2009 (рандомизированное, двойное слепое)	ИБС (19,5% – стенокардия I класса, 68,6% – II класса, 11,9% – III класса), средний возраст 60 лет, 84% – мужчины, 94% – представители европеоидной расы, 20 стран	Ивабрадин (n=441) и плацебо (n=434), все пациенты получали атенолол 50 мг	Ивабрадин 5 мг дважды в сутки 2 мес, затем ивабрадин 7,5 мг дважды в сутки в течение 2 мес	Первичные конечные точки: увеличение общей продолжительности упражнений во время ПДФН, проведенных под действием лекарственных средств [на 24,3±65,3 и 7,7±63,8 с в группах ивабрадина и плацебо соответственно; p<0,001] Вторичные конечные точки: изменение времени до депрессии сегмента ST [45,7±93,0 и 15,4±86,6 с соответственно; p<0,001], до лимитирующей стенокардии [26,0±65,7 и 9,4±63,8 с, p<0,001], до начала стенокардии [49,1±83,3 и 22,7±79,1 с; p<0,001]; уменьшение ЧСС в покое [на 8,7±9,8 и 1,4±9,8 уд/мин] и на пике нагрузки [на 11,3±13,2 и 0,9±12,3 уд/мин]; уменьшение частоты приступов стенокардии [с 1,8±3,3 до 0,9±2,4 и с 1,6±2,4 до 0,9±2,1 – значительное уменьшение частоты приступов в обеих группах без достоверных различий между группами]
INITIATIVE 2005 (рандомизированное, двойное слепое)	ИБС (20,7% – стенокардия I класса, 70,5% – II класса, 8,8% – III класса), средний возраст 61 год, 85% – мужчины, 21 страна	Ивабрадин 7,5 мг (n=300) или 10 мг дважды в сутки (n=298) против атенолола (n=286)	Ивабрадин 5 мг дважды в сутки 4 нед, затем 7,5 мг или 10 мг дважды в сутки 12 нед против атенолола 50 мг 4 нед, затем 100 мг 12 нед	Первичные конечные точки: изменения общей продолжительности нагрузки при ПДФН [ивабрадин 7,5 мг 86,8±129,0 с; ивабрадин 10 мг 91,7±118,8 с; атенолол 78,8±133,4 с] Вторичные конечные точки: время до депрессии сегмента ST [98,0±153,7; 86,9±128,2 и 95,6±147,5 с соответственно] или лимитирующей стенокардии [91,8±131,1; 96,9±121,2 и 85,4±133,7 с]; уменьшение ЧСС в покое [на 14,3±11,9; 14,3±13,3 и 15,6±12,0 уд/мин] и на пике нагрузки [на 8,6±13,7; 10,3±14,1 и 14,0±14,4 уд/мин], уменьшение частоты приступов стенокардии [на 2,2±4,3; 2,3±4,2 и 2,7±12,3 атаки в неделю] Неблагоприятные события: брадикардия [2,2; 5,4 и 4,3% соответственно], головная боль [2,6; 4,8 и 1,6%] и досрочное исключение [2,3 и 0 пациентов]

<p>Li и соавт., 2014 (рандомизированное, двойное слепое)</p>	<p>ИБС (15,7% – стенокардия 0 класса, 47,6% – I класса, 36,7% – II класса), средний возраст 55 лет, 61% – мужчины, пациенты из Китая</p>	<p>Ивабрадин 5 мг или 7,5 мг дважды в сутки (n=166); атенолол 25 мг дважды в сутки (n=166)</p>	<p>Ивабрадин 5 мг 4 нед, затем такая же доза или увеличенная в течение 8 нед; атенолол 12,5 мг дважды в сутки 4 нед, затем такая же доза или увеличенная 8 нед</p>	<p>Первичные конечные точки: изменения общей длительности нагрузки при ПДФН [84,1±130,5 с в группе ивабрадина и 77,8±136,6 с в группе атенолола; p=0,0011] Вторичные конечные точки: изменение времени до депрессии сегмента ST [43,2±184,8 и 4,8±167,7 с соответственно; p=0,4128]; уменьшение частоты приступов стенокардии [отсутствии статистически значимых различий; p&gt;0,05] Неблагоприятные события: брадикардия [7,2 и 7,2% соответственно; p=1,0], пневмония [5,4 и 0%; p=0,0035], нечеткое зрение [4,8 и 3,0%; p=0,5733] и учащенное сердцебиение [4,8 и 2,4%; p=0,3788]</p>
<p>Ruzylo и соавт., 2007 (рандомизированное, двойное слепое)</p>	<p>ИБС (14,2% – стенокардия I класса, 67,3% – II класса, 18,4% – III класса), средний возраст 60 лет, 87% – мужчины, &gt;99% – представители европеоидной расы, 10 стран</p>	<p>Ивабрадин 7,5 мг (n=381) и 10 мг дважды в сутки (n=376); амлодипин (n=398)</p>	<p>Ивабрадин 7,5 мг или 10 мг дважды в сутки против амлодипина 10 мг, 3 мес</p>	<p>Первичные конечные точки: изменения общей длительности нагрузки при ПДФН [ивабрадин 7,5 мг 27,6±91,7 с; ивабрадин 10 мг 21,7±94,5 с; амлодипин 31,2±92,0 с] Вторичные конечные точки: изменения времени до депрессии сегмента ST [44,9±98,6; 34,7±104,5 и 39,7±103,2 с соответственно], до начала стенокардии [64,7±104,9; 59,76±110,8 и 66,6±99,1 с]; уменьшение ЧСС в покое [на 11,2±12,5; 13,1±13,5 и 0,2±12,2 уд/мин] и на пике нагрузки [на 12,4±15,3; 15,1±14,4 и 0,2±12,8 уд/мин]; уменьшение частоты начальных приступов стенокардии [на 3,0±5,0; 3,2±6,3 и 3,0±6,0 атак в неделю] Неблагоприятные события: брадикардия [6,5; 10,5 и 1,7% соответственно], периферические отеки [0,8; 1,3 и 7,9%]</p>
<p>Примечание. ПДФН – проба с дозированной физической нагрузкой.</p>				

в эквивалентных дозах безопасно и эффективно может применяться для улучшения симптомов стенокардии и показателей толерантности к физической нагрузке у больных с ХИБС.

**Применение ивабрадина у пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса ЛЖ**

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности существенно изменился подход к классификации больных с СН [33]. В отличие от предыдущей редакции рекомендаций выделена СН со сниженной фракцией выброса – ФВ (ФВ <40%), средней (mid-range) ФВ (40-49%) и сохраненной ФВ (>50%). Такие изменения обусловлены доминированием систолической (в первом случае) или диастолической (в третьем случае) дисфункции ЛЖ; что касается варианта СН со средней ФВ, его следует

расценивать как «серую зону». Важно отметить, что данная категория больных является мало изученной, и необходимы длительные обширные клинические испытания по определению эффективности того или иного метода терапии.

Безопасность и клиническая эффективность применения ивабрадина в качестве комбинированной терапии с ББ у пациентов с хронической СН (ХСН) и сниженной ФВ по сравнению с плацебо были определены в рандомизированном клиническом исследовании BEAUTIFUL [34]. Средняя ЧСС в момент рандомизации составила 71,6±9,9 уд/мин, в результате чего ее снижение на фоне терапии ивабрадином было незначительным – на 6,0±0,2 уд/мин. Этим авторы исследования объясняют отсутствие преимущества терапии ивабрадином в отношении первичной конечной точки (общей сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу острого ИМ (ОИМ), остро возникшей СН или ухудшения ее течения)



в общей группе больных. Однако в подгруппе больных с исходной ЧСС  $\geq 70$  уд/мин терапия ивабрадином способствовала 24% снижению частоты наступления первичной конечной точки, относительный риск составил 0,76 (95% доверительный интервал 0,58-1,00;  $p=0,05$ ). Частота госпитализаций по поводу фатального или нефатального ИМ (вторичная точка) снизилась на 42% ( $p=0,021$ ). Примечательно, что эти положительные эффекты были зафиксированы, несмотря на то что 84% пациентов в выделенной подгруппе получали ББ.

Прогноз-модифицирующий эффект добавления ивабрадина по сравнению с плацебо для лечения больных с ХСН с ФВ  $< 45\%$  и синусовым ритмом с ЧСС  $> 70$  уд/мин, имевших более выраженные, чем в исследовании BEAUTIFUL, симптомы ХСН (II-IV функциональный класс – ФК), был подтвержден в многоцентровом исследовании SHIFT (ХСН с ФВ ЛЖ  $< 35\%$ ; 6505 пациентов) [35]. Снижение общей сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу ухудшения СН на 25% ( $p=0,0002$ ) на фоне лечения ивабрадином в этом исследовании ассоциировалось с уменьшением ЧСС в среднем на 8 уд/мин. Важно, что 89% включенных пациентов получали максимально переносимые дозы ББ.

Результаты данных многоцентровых исследований позволили рекомендовать ивабрадин в качестве препарата для контроля ЧСС, снижающего риск повторных госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , синусовым ритмом  $> 70$  уд/мин при невозможности достичь целевой ЧСС с помощью ББ [33].

#### Новые подходы, исследуемые в клинике

##### Ивабрадин и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

Роль медикаментозно-индуцированной брадикардии у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ является противоречивой из-за спорного влияния ББ на диастолическую функцию миокарда и толерантность к физической нагрузке у таких больных [36]. Учитывая, что ивабрадин, уменьшая ЧСС, может пролонгировать время диастолического наполнения, его место в лечении СН с сохраненной ФВ выглядит очень перспективным. Недавнее исследование с участием 61 пациента с СН и сохраненной ФВ с использованием 5 мг ивабрадина дважды в сутки в сравнении с плацебо на протяжении 7 дней показало достоверное улучшение толерантности к физической нагрузке ( $4,2 \pm 1,8$  против  $5,7 \pm 1,9$  метаболических эквивалентов;  $p=0,001$ ) и пикового потребления

кислорода ( $14,0 \pm 6,1$  против  $17,0 \pm 3,3$  мл/мин/кг;  $p=0,001$ ) с одновременным снижением соотношения  $E/E'$ , индуцированного физической нагрузкой ( $3,1 \pm 2,7$  против  $1,3 \pm 2,0$ ;  $p=0,004$ ) [36].

Схожие результаты были получены в 2-месячном исследовании G. De Masi De Luca, в котором 111 пациентов (30% женщин, средний возраст  $59 \pm 14$  лет) с СН II-IV ФК по NYHA и ФВ  $> 50\%$ , получавших стандартную терапию, были рандомизированы в группу ивабрадина (5 мг дважды в сутки с титрацией до 7,5 мг дважды в сутки,  $n=53$ ) и группу плацебо ( $n=58$ ). В результате через 2 мес в группе ивабрадина отмечалось достоверное улучшение толерантности к физической нагрузке, показателей диастолической функции миокарда по данным эхокардиографии (IVRT, конечно-диастолического давления, соотношения  $E/E'$ , все  $p < 0,05$ ), чего не наблюдалось в группе плацебо [37]. Таким образом, результаты данных исследований свидетельствуют о положительных эффектах ивабрадина на показатели толерантности к физической нагрузке, диастолические свойства миокарда и являются многообещающими, но в то же время требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении с большим количеством пациентов.

##### Применение ивабрадина у пациентов с острым инфарктом миокарда

Тахикардия является широко распространенным явлением у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) или ОИМ и вызвана активацией симпатической нервной системы вследствие развития болевого синдрома или осложнений в виде ОЛЖН. Она увеличивает дисбаланс между доставкой кислорода через инфаркт-зависимую артерию в зону поражения миокарда и потребностью кардиомиоцитов в кислороде, что является критически важным фактором в развитии некроза кардиомиоцитов [27]. Применение ЧСС-снижающих препаратов в данной ситуации является привлекательным, и эффективность использования ББ с этой целью подтверждена результатами ряда клинических исследований. Ингибируя влияние на миокард циркулирующих катехоламинов, ББ способствуют снижению потребления миокардом кислорода, в связи с чем оказывают выраженный антиишемический эффект [28-31]. Примечательно, что антиишемическая активность ББ соизмерима с активностью антагонистов кальция и нитратов. Однако в отличие от этих групп ББ не только улучшают качество, но и увеличивают продолжительность жизни пациентов с ИБС.

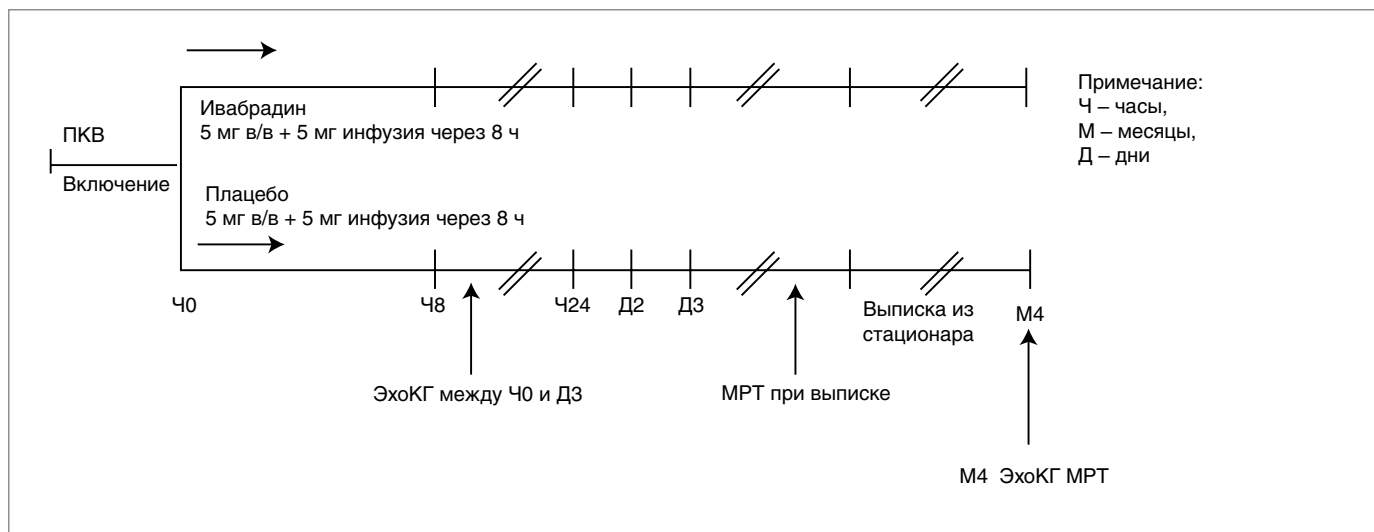


Рис. Дизайн исследования VIVIFY

В то же время, не обладая селективным действием на ЧСС, но имея сочетанные отрицательные хронотропные и инотропные эффекты с замедлением атриовентрикулярной проводимости, ББ вызывают ухудшение релаксации миокарда, увеличение сопротивления коронарных артерий и ограничение прироста коронарного кровотока при физической нагрузке за счет «демаскировки» альфа-адренергических эффектов. Отрицательный инотропный эффект ББ у больных ОИМ с систолической дисфункцией ЛЖ в ранние сроки лечения не позволяет использовать их в периоды декомпенсации СН. Что касается недигидропиридиновых ББК, то из-за выраженного и стойкого угнетения сократимости миокарда больным со сниженной ФВ ЛЖ они противопоказаны. Кроме того, за счет системного вазодилатирующего действия эти препараты могут вызывать артериальную гипотензию, что, особенно в ночное время, чревато снижением коронарной перфузии. Несмотря на то что применение селективного ЧСС-снижающего препарата без сопутствующих эффектов у пациентов с ОИМ является привлекательным и перспективным, большие многоцентровые исследования по этому направлению практически не проводились.

В пилотном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании VIVIFY (Valuation of the Intra Venous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction) оценивались эффекты внутривенного введения ивабрадина на ЧСС и показатели гемодинамики после перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) по поводу ОКС с элевацией сегмента ST [32].

В исследование включались пациенты в возрасте 40-80 лет с диагнозом ОКС с элевацией сегмента ST в предыдущие 9 ч, которым было проведено ПКВ в течение 6 ч от развития болевого синдрома, с синусовым ритмом (ЧСС >80 уд/мин) и систолическим артериальным давлением (АД) >90 мм рт. ст. К критериям исключения относились: атриовентрикулярные блокады II-III ст., фибрилляция или трепетание предсердий, ОЛЖН класса 4 по Killip, потребность в инотропных агентах, тяжелые нарушения функции печени и почек. Внутривенное применение ББ было запрещено, в то же время разрешалось назначение пероральных ББ. Дизайн исследования изображен на рисунке. 124 пациента были рандомизированы в группы ивабрадина (82 пациента) и плацебо (42 пациента). Лечение начиналось через 1 ч после окончания ПКВ. Внутривенный болюс ивабрадина или плацебо вводили на протяжении 30 с и повторно выполняли инфузию через 8 ч. Введение останавливали при достижении ЧСС 60 уд/мин. Основным оценочным критерием была ЧСС по данным 12-канальной электрокардиографии. Для оценки площади поражения миокарда, «серой зоны» и микроваскулярной обструкции проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ).

По результатам исследования, в группе ивабрадина наблюдалось достоверное снижение ЧСС начиная с 1-го часа после инфузии, наиболее выраженный эффект отличался через 4 ч после начала терапии ивабрадином (с  $88,2 \pm 9,8$  до  $66,2 \pm 10,1$  уд/мин), что обусловило достоверную разницу между группами ( $p < 0,0001$ ). В то же время показатели ЧСС в обеих группах выровнялись спустя 48 ч после инфузии препаратов и оставались одинаковыми до выписки.

По данным субанализа МРТ-исследования, показатели обеих групп как в начале, так и в конце исследования существенно не изменились, и достоверных различий между группами не наблюдалось.

Таким образом, использование внутривенной формы ивабрадина у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST является безопасным и эффективным методом быстрого контроля ЧСС, не оказывающего существенного влияния на АД и другие показатели гемодинамики. Для оценки влияния ивабрадина на размер зоны инфаркта, уровень микроциркуляции требуется проведение дополнительных исследований с включением большего количества пациентов.

### Ивабрадин и острая декомпенсированная СН

У пациентов с острой декомпенсированной систолической СН (ОДСН) повышенная ЧСС может быть как компенсаторным механизмом, так и фактором, ухудшающим течение СН. Учитывая, что уровень смертности у пациентов с ОИМ зависит от достигнутого снижения ЧСС [38-40], уменьшение данного показателя у пациентов с ОДСН может считаться важной терапевтической целью. Использование ББ для контроля ЧСС у таких пациентов ограничено их потенциальными негативными эффектами, такими как отрицательное инотропное действие и потенцирование гипотензии. В отношении ивабрадина, не оказывающего негативного влияния на миокардиальную сократимость и сердечный выброс [41], имеется

достаточное количество аргументов в пользу использования с целью селективного контроля ЧСС без характерных побочных эффектов у пациентов с ОДСН и синусовой тахикардией. Но, тем не менее, быстрое и устойчивое действие ивабрадина на ЧСС у пациентов с компенсаторной тахикардией может привести к ухудшению состояния и прогрессированию ОДСН.

В обсервационном открытом исследовании L. Sargento 10 пациентам, находящимся в отделении интенсивной кардиологии, с ОДСН (критерии исключения: кардиогенный шок, инотропная поддержка, ОКС) с ФВ ЛЖ <40% и систолическим АД >90 мм рт. ст., синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин ивабрадин назначали в стартовой дозе 5 мг дважды в сутки с последующей титрацией до 7,5 мг дважды в сутки через 72 ч (доза 2,5 мг дважды в сутки предлагалась пациентам старше 75 лет). Оценку витальных функций и показателей гемодинамики проводили при госпитализации, при включении в исследование (Д2), через 24 ч после начала лечения ивабрадином (Д3) и при выписке. Класс СН оценивали по NYHA, анализировали систолическое, диастолическое, среднее АД, ЧСС, а также измеряли уровень NT-proBNP [42].

По результатам исследования, средняя доза ивабрадина при выписке составила  $9,5 \pm 2,8$  мг дважды в сутки. Уже через 24 ч после начала применения ивабрадина (Д2-Д3) наблюдалось достоверное снижение ЧСС и систолического АД (табл. 2); такая тенденция

Таблица 2. Клинические, гемодинамические и лабораторные показатели пациентов

Показатель	Без ивабрадина		Добавлен ивабрадин		Без ивабрадина, р	Добавлен ивабрадин, р		Начало/окончание, р
	Д0	Д2	Д3	Д4		Д0-Д2	Д2-Д3	
ЧСС, уд/мин	88,3±11,1	82,8±13,9	72,1±8,7	66,5±8,2	0,418	0,001	0,006	0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	112,6±21,1	113,2±17,4	105,6±13,6	113,7±14,3	0,076	0,008	0,012	0,018
Диастолическое АД, мм рт. ст.	64,7±6,7	62,3±8,3	61,6±13,8	58,8±9,1	0,254	0,775	0,237	0,529
Среднее АД, мм рт. ст.	86,9±12,7	87,2±10,6	84,0±9,3	85,7±6,9	0,852	0,152	0,430	0,592
NT-proBNP, пг/мл	7,45±7,74	4,69±5,49	–	4,64±3,73	0,310	–	–	0,050
Класс по NYHA	3,5±0,5	–	–	2,1±0,4				0,001

Таблица 3. Изменения средней ЧСС во время инфузии добутамина

	Группа контроля (средняя ЧСС, уд/мин)	Группа ивабрадина (средняя ЧСС, уд/мин)	P
Исходный показатель	81,9±11,7	82,1±17,3	0,958
Добутамин 5 мкг/кг/мин	90,3±16,6 <sup>#</sup>	82,4±15,7	0,069
Добутамин 10 мкг/кг/мин	97,7±14,8 <sup>**</sup>	85,1±14,9	0,002
Добутамин 15 мкг/кг/мин	101,7±16,9 <sup>###</sup>	83,5±12,4	0,001

<sup>#</sup>0,001; <sup>##</sup>0,0001 – в сравнении с исходным показателем; <sup>\*</sup>0,006; <sup>\*\*</sup>0,0001 – в сравнении с добутамином 5 мкг/кг/мин.

отмечалась и до выписки из стационара. Динамика NT-proBNP с момента госпитализации до выписки достоверно улучшилась, но следует заметить, что существенной разницы между показателями на второй и четвертый дни не зарегистрировано.

Данное пилотное исследование продемонстрировало безопасное и эффективное ЧСС-снижающее влияние ивабрадина у пациентов с ОДСН и синусовым ритмом, что ассоциировалось с уменьшением класса СН по NYHA и уровня NT-proBNP.

В одноцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивались безопасность и эффективность ивабрадина у пациентов с ОДСН (III-IV ФК по NYHA, ФВ ≤35%, ЧСС >70 уд/мин, синусовым ритмом), которые требовали инотропной поддержки [43]. 58 больных были рандомизированы в 2 группы: ивабрадина (n=29) и плацебо (n=29). Пациенты обеих групп не принимали ББ, исключались больные с кардиогенным шоком. Контроль ЧСС проводили с помощью холтеровского мониторинга за 6 ч до начала инфузии добутамина и на протяжении 18 ч инфузии. Добутамин был назначен в дозах 5 мкг/кг/мин, 10 мкг/кг/мин и 15 мкг/кг/мин, увеличение скорости инфузии проводилось в 6 шагов.

Исходные показатели ЧСС были одинаковыми в обеих группах; в группе контроля ЧСС увеличивалась пропорционально повышению дозы добутамина, в то же время в группе ивабрадина достоверная динамика ЧСС отсутствовала (табл. 3.)

Учитывая отрицательные эффекты добутамина на миокард (увеличение сократимости, потребности в кислороде и др.), результаты данного исследования продемонстрировали возможности эффективного применения ивабрадина как ЧСС-сдерживающего фактора при инотропной поддержке у пациентов с ОДСН.

### Заключение

С момента открытия If-каналов синусового узла в 1980-х годах профессором Дарио Ди Франческо и выходом препарата ивабрадин на рынок в 2005 году как определение СН, так и концепция лечения данного состояния существенно изменились. Тем не менее значимость ЧСС как прогноз-модифицирующего фактора по-прежнему остается высокой. На сегодня проведены десятки исследований относительно безопасности и эффективности препарата у пациентов с различными ССЗ, что отражено в европейских и национальных практических рекомендациях. Место ивабрадина как препарата для контроля ЧСС при невозможности достичь целевого уровня с помощью ББ как в монотерапии, так и в комбинации с ББ при хронических формах ИБС и СН неоспоримо. В то же время существует ряд состояний, при которых его практическое применение ограничено существующей доказательной базой (ОДСН, кардиогенный шок, фибрилляция предсердий). Улучшая толерантность к физической нагрузке, ивабрадин способствует повышению качества жизни, что является неперенным условием полноценного образа жизни, а это, в свою очередь, уменьшает экономическую нагрузку как на пациента в частности, так и на систему здравоохранения в целом. Важным фактором в лечении любого заболевания является сотрудничество пациента и врача, что особенно важно для больных с ССЗ, которым приходится принимать несколько препаратов одновременно максимально длительно, и с течением времени приверженность пациентов к лечению снижается, что приводит к прогрессированию состояния и повторным госпитализациям. Исходя из этого, перспективным направлением может быть производство комбинированных форм ББ и ивабрадина, что требует более глубокого анализа и дополнительных исследований.

Список литературы находится в редакции. ■



# Кораксан®

Івабрадин

10-15 мг на добу в 2 прийоми

## Зменшує ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій з СН<sup>1,2</sup>



**СКЛАД\***, Кораксан® 5 мг: 1 таблетка містить 5 мг івабрадину, що відповідає 5,39 мг івабрадину гідрохлориду. Кораксан® 7,5 мг: 1 таблетка містить 7,5 мг івабрадину, що відповідає 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. В якості допоміжних речовин містить лактозу. **Лікарська форма\***, Таблетки, округлі білосірою оболонкою. **Фармакотерапевтична група\***, Кардіологічні засоби, інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01ЕВ17. **Фармакологічні властивості\***, Івабрадин – це речовина, яка виключно знижує частоту серцевого скорочення (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування II-полюсу, що контролює спонтанну діастолічну деполіризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин дозалежно знижує ЧСС. **Показання**, Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та ЧСС  $\geq 70$  уд./хв. Препарат слід призначати пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування  $\beta$ -адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ пацієнтам, 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 СН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС  $\geq 70$  уд./хв. **Протипоказання\***, Пертурбованість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин, ЧСС у стані спокою  $< 70$  уд./хв. до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарду. Тяжка артеріальна гіптензія (АТ  $< 90/50$  мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синотрикулярна 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 (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, діоксидин, телітроміцин), інгібітори ВІІІ-протеази (нефінавір, ритонавір) і нефазадон. Однчасне застосування з верапамілом або дилтіаземом. Вагітність, період годування груддю та жінки дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій\***, Протипоказана комбінація: сильні інгібітори CYP3A4, верапаміл та дилтіазем. **Нерекомендовані комбінації препаратів**, що подовжують інтервал QT, інгібітори CYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік. **Комбінації**, які потребують обережності при застосуванні: салуретики (тіазиди та петльові), інші інгібітори CYP3A4 помірної дії, стимулятори CYP3A4. **Особливості застосування\***, Особливі застереження, Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало суттєвого впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій. Перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації доз слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. 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 за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миттєвої аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь. Якщо під час лікування виняк фібриляції передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН та порушеннями внутрішньочерепної провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом. АВ-блокада II ступеня: івабрадин не рекомендований. Низька ЧСС: не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить  $< 70$  уд./хв.; якщо під час терапії ЧСС у спокої знижується  $< 50$  уд./хв. або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або припинити прийом препарату, якщо ЧСС лишається  $< 50$  уд./хв. або симптоми брадикардії тривають. Комбінація з блокаторами кальцієвих каналів, які зменшують ЧСС (верапаміл, дилтіазем): протипоказано. Пацієнти з ХСН IV класу за NYHA: застосовувати з обережністю. Інсулін: не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту. Візуальна функція: пацієнтам з пігментним ретином слід призначати івабрадин з обережністю. Запобіжні заходи при застосуванні, Артеріальна гіптензія: застосовувати з обережністю. Фібриляція передсердь – кардіоаритмія: проводити DC-кардіоверсію (якщо не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнти, які мають продовжений інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину. Пацієнти з артеріальною гіптензією, які потребують дозу у лікуванні, слід контролювати АТ. Дослідження розовини: до складу препарату входить лактоза. **Застосування у період вагітності або годування груддю\***, Протипоказано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами\***, Необхідно брати до уваги можливе тимчасове зменшення здатності керувати автомобілем. **Спосіб застосування та доза\***, Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів  $\geq 75$  років). Якщо у пацієнтів після 3-4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної, за умови гарної переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні  $> 60$  уд./хв. Підтримувача доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. У разі відсутності поліпшення симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити. Лікування хронічної серцевої недостатності: рекомендована початкова доза івабрадину у пацієнтів віком до 75 років становить 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів  $\geq 75$  років). Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні  $> 60$  уд./хв. у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС залишається на рівні  $< 50$  уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією. Для обох показів, якщо під час лікування ЧСС знижується  $< 50$  уд./хв. у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідно поступово знизити дозу івабрадину до максимум меншої (та застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається  $< 50$  уд./хв. або симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози). **Передозування\***, Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. **Побічні реакції\***, Дуже часто: зорові феномени (фосфени), часті: головний біль, розбиття в лобі, запаморочення, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), штучно-чужа екстрастоїя, неконтрольований кров'яний тиск, ФП, нечасті: ознобіння, гіперуріємія, неприємний смак, діарея, порушення зору, вертіго, підвищене серцевбиття, надшлункова екстрастоїя, пілопатія, диспнея, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіоедема, висипання, м'язові спазми, астения, втома, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідко: еритема, сервіри, хронічна втома, нудкування. Дуже рідко: АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Упаковка\***, По 14 таблеток у блистері; по 2 або по 4 блистери в коробці. **Категорія відпуску**, За рецептом. **Заявник\***, ЛС ЛАБОРАТУАР СЕРВІС, 30, rue Carnot, 92284 Сурен Седек, Франція.



\* Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, затверджену наказом МОЗ України № 432 від 15.07.2015 р. (P/п № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02).

Представництво ЛС Лаборатуар Сервіс в Україні: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40, www.servier.com

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

Інформація для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, призначена для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

