

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.В. ГОЛШМИД<sup>1</sup>, к.м.н., И.М. КУЗЬМИНА<sup>2</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

## ВИДИМАЯ ПРОСТОТА И РЕАЛЬНАЯ СЛОЖНОСТЬ

В статье обсуждается клиническое значение повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) как у здоровых лиц, так и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обсуждаются результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффектов применения ивабрадина у больных с коронарной болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, а также результаты исследований. Обсуждаются результаты анализа, свидетельствующие о положительном влиянии снижения ЧСС за счет применения ивабрадина на ремоделирование левого желудочка. Приводятся данные, которые могут подтверждать обоснованность раннего добавления ивабрадина к  $\beta$ -блокаторам на стационарном этапе лечения больных, которые были госпитализированы по поводу утяжеления сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, частота сердечных сокращений, ивабрадин.

S.R. GILYAREVSKY<sup>1</sup>, MD, Prof., M.V. GOLSHMID<sup>1</sup>, PhD in medicine, I.M. KUZMINA<sup>2</sup>, PhD in medicine

<sup>1</sup> SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> SBHI Sklifosovsky Scientific and Research Institute of Ambulance Service of Moscow Healthcare Department

THERAPEUTIC EFFECT ON HEART RATE: VISIBLE SIMPLICITY AND REAL DIFFICULTY

The article provides discussion of the clinical importance of the increased heart rate in healthy persons and in cardiovascular disease affected patients. Results of large randomized studies devoted to evaluation of ivabradine effect evaluation in patients with coronary heart disease and chronic cardiac insufficiency, as well as study results. Results of analysis evidencing positive effect of heart rate reduction due to ivabradine use on the left ventricle remodeling are discussed. Data are provided that might confirm justification of the early addition of ivabradine to  $\beta$ -adrenergic blocking agents at the stationary stage of the patients therapy who were hospitalized due to cardiac insufficiency aggravation.

**Keywords:** cardiovascular insufficiency, heart rate, ivabradine.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Частота сердечных сокращений (ЧСС) представляет собой физический признак, который легко оценить без использования специальных приборов, и его оценка не требует специального обучения. ЧСС определяет потребность миокарда в кислороде, коронарный кровоток и работу сердца, а также представляет собой один из основных механизмов адаптации минутного объема к изменению метаболических потребностей [1]. ЧСС регулируется вегетативной нервной системой и, следовательно, может существенно изменяться при различных заболеваниях [2]. Достичь снижения ЧСС также достаточно просто, поскольку имеется по крайней мере 3 группы лекарственных препаратов, с помощью которых можно непосредственно добиться такого эффекта:  $\beta$ -блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция (в первую очередь верапамил) и ивабрадин, представляющий собой селективный ингибитор каналов  $I_f$  синоатриального (синусного) узла, который, в отличие от  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция, непосредственно не влияет на сократительную способность миокарда и уровень артериального давления.

Развитие доказательной медицины обуславливает необходимость овладения некоторыми навыками мышления, которые позволяют безопасно и эффективно

использовать результаты как рандомизированных, так и наблюдательных клинических исследований. В первую очередь следует помнить, что установление причинно-следственных связей возможно только в ходе выполнения крупных хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований. Все остальные источники доказательной информации позволяют лишь установить наличие связи между определенными факторами, но не причинно-следственную связь. История изучения прогностической роли ЧСС в покое хороший пример необходимости гибкого подхода к трактовке доказательной информации.

В последние годы были получены данные о том, что повышенная ЧСС может быть надежным маркером развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных относительно недавно, стали основанием считать, что при некоторых заболеваниях, например, при сердечной недостаточности (СН) ЧСС следует рассматривать не только как маркер повышенного риска развития неблагоприятных исходов, но как истинный модифицируемый фактор риска (ФР), т. к. были получены доказательства того, что снижение ЧСС (у больных с синусовым ритмом) приводит к улучшению прогноза [3–6]. Однако роль ЧСС как ФР или как цели терапии при ряде других заболеваний не столь очевидна.

Создание препаратов, которые специфично снижают ЧСС в отсутствие каких-либо других прямых влияний на сердечно-сосудистую систему, в частности ивабрадина [7], позволяет точно оценить влияние снижения ЧСС на прогноз, т. к. исключает действие каких-либо вмешивающихся факторов, которые могут влиять на результаты оценки при использовании препаратов, механизм действия которых обусловлен не только снижением ЧСС. С момента открытия в 1979 г. неспецифического катионного  $I_f$ -тока, отвечающего за модуляцию спонтанной диастолической деполяризации клеток синусного узла [8], и разработки доступного для клинической практики препарата ивабрадин [9] у врачей появилась фармакологическое средство для изучения связи между снижением ЧСС и риском развития осложнений ССЗ.

### **СВЯЗЬ МЕЖДУ ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Результаты эпидемиологических исследований, включавших в целом более 100 тыс. участников, которых наблюдали в течение 5–36 лет, свидетельствовали о связи между ЧСС и выживаемостью как в общей популяции, так и в группе лиц с ССЗ [10–13], а также о том, что такая связь носит обратный характер (т.е. чем выше ЧСС, тем ниже выживаемость) и не зависит от исходного риска [11]. В свою очередь, отмечалась связь между повышенной ЧСС и наличием таких ФР, как нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение и сахарный диабет [14, 15].

Несмотря на большое число исследований, в ходе выполнения которых отмечалась связь между повышенной ЧСС в покое и риском смерти от осложнений ССЗ и/или любой причины, данные о положительном влиянии снижения ЧСС на прогноз в отсутствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) остаются противоречивыми. Следует отметить, что не было выполнено ни одного проспективного исследования для проверки гипотезы о положительном влиянии снижения ЧСС в покое у лиц, не имеющих ССЗ, а также у больных с артериальной гипертензией. Более того, сомнения в возможности повлиять на прогноз лиц, не имеющих систолической дисфункции ЛЖ, за счет снижения ЧСС в покое, стали более основательными после получения неоднозначных результатов исследования SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the  $I_f$  Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) [16], которые будут обсуждаться далее. В пользу такого предположения могут свидетельствовать и результаты части известного обсервационного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [17], в ходе выполнения которого оценивали связь между бессимптомной брадикардией и частотой развития осложнений ССЗ и смертностью. В целом в анализ были включены данные о 6 733 участниках (средний возраст  $62 \pm 10,2$  года; 47% мужчины). В подгруппе участников ( $n = 5 831$ ), не принимающих лекарственные препараты, снижающие частоту сердечных сокращений (ПСЧСС), средняя ЧСС

составляла  $63 \pm 9,5$  уд/мин; причем у 5,3% из них ЧСС была меньше 50 уд/мин. В ходе выполнения анализа не было отмечено связи между ЧСС менее 50 уд/мин с частотой развития осложнений ССЗ ни в одной из подгрупп участников (т.е. в подгруппах применения или неприменения ПСЧСС). В подгруппе участников, не принимающих ПСЧСС, результаты анализа, выполненного с учетом всех факторов, свидетельствовали об отсутствии различий по риску смерти для участников с ЧСС менее 50 уд/мин (отношение риска 0,71 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,41 до 1,09;  $p = 0,12$ ) и о наличии такой связи у участников с ЧСС более 80 уд/мин (отношение риска 1,49 при 95% ДИ от 1,08 до 2,05;  $p = 0,01$ ) по сравнению с участниками контрольной группы с ЧСС 60–69 уд/мин. В подгруппе участников принимающих ПСЧСС ( $n = 902$ ), отмечалось увеличение риска смерти как при ЧСС менее 50 уд/мин (отношение риска 2,42 при 95% ДИ от 1,39 до 4,2;  $p = 0,002$ ), так и при ЧСС более 80 уд/мин (отношение риска 3,55 при 95% от 1,65 до 7,65;  $p = 0,001$ ) по сравнению с участниками контрольной группы с ЧСС 60–69 уд/мин. Таким образом был сделан вывод о том, что в современной когорте лиц из общей популяции брадикардия в целом не связана с увеличением частоты развития осложнений ССЗ или смертности, за исключением возможной связи между брадикардией и увеличением риска развития таких исходов в подгруппе лиц, принимающих ПСЧСС.

### **РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Коронарная болезнь сердца (КБС), несмотря на доступность методов лечения с доказанной эффективностью, в большинстве стран мира остается наиболее частой причиной смерти [18]. По статистическим данным, опубликованным в 2016 г., КБС становится основной причиной смерти мужчин и женщин в 19 и 20% случаев [19]. Кроме вмешательств, направленных на уменьшение выраженности ФР и снижение риска смерти, важная цель лечения больных со стабильным течением КБС состоит в уменьшении тяжести стенокардии или ее устранении, а также оптимизации качества жизни больных [20]. Однако по данным регистра PINNACLE (Practice Innovation and Clinical Excellence) [21], в который было включено 156 145 амбулаторных больных с КБС, частота назначения оптимальной лекарственной терапии составляла лишь 66,5%.

Обычно развитие стенокардии обусловлено ишемией миокарда вследствие несоответствия между перфузией миокарда и потребностью в кислороде. Повышение ЧСС приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и ограничивает перфузию тканей. Последний эффект обусловлен уменьшением продолжительности диастолы, в течение которой в основном осуществляется перфузия миокарда. Отдаленный прогноз у больных с хроническим стабильным течением стенокардии в целом считается относительно благоприятным [22], а примене-

ние лекарственной терапии и выполнение чрескожных вмешательств на коронарных артериях во многих случаях одинаково эффективными [23, 24]. В любом случае, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, лекарственная терапия рассматривается как начальный подход к лечению больных со стабильным течением стенокардии [20, 25]. Применение  $\beta$ -блокаторов, рекомендуемое в качестве начальной терапии при стабильной стенокардии в отсутствие противопоказаний, приводит к уменьшению ишемии миокарда и профилактике приступов стенокардии в основной за счет снижения ЧСС. Однако в условиях современной клинической практики у многих больных со стабильной стенокардией требуется применение противоишемических препаратов, относящихся более чем к одному классу. Результаты РКИ свидетельствовали о том, что прием ивабрадина по сравнению с плацебо в виде монотерапии (при необходимости в сочетании с применением коротко действующих нитратов) оказывает противоишемическое и антиангинальное действие у больных с хронической стабильной стенокардией [26], а также о том, что применение ивабрадина в такой ситуации не менее эффективно, чем прием атенолола [27] или амлодипина [28].

В ходе выполнения РКИ ASSOCIATE оценивали эффективность добавления ингибитора каналов  $I_f$ -синоatriального узла ивабрадина к терапии  $\beta$ -блокатором у больных с хронической стабильной стенокардией [29]. В исследование было включено 889 амбулаторных больных с хронической стенокардией напряжения. Результаты исследования свидетельствовали о том, что сочетанный прием ивабрадина по 7,5 мг 2 р/сут и атенолола в дозе, обычно применяемой в клинической практике, у больных со стабильной стенокардией приводит к дополнительному повышению эффективности терапии, не влияя на ее безопасность или переносимость. Основным результатом исследования можно считать подтверждение гипотезы о том, что длительное снижение ЧСС за счет добавления ивабрадина к терапии  $\beta$ -блокатором атенолол в течение 4 мес. у больных с хронической стабильной стенокардией приводит к статистически значимому увеличению времени переносимости нагрузки в период минимальной выраженности действия препарата. Кроме того, уже через 2 мес. терапии прием ивабрадина по 5 мг 2 р/сут приводил к статистически значимому улучшению всех оцениваемых показателей переносимости физической нагрузки, а при увеличении дозы ивабрадина с 5 до 7,5 мг 2 р/сут к 4-му месяцу наблюдения отмечалось дальнейшее улучшение переносимости нагрузок. Такой эффект сопровождался снижением ЧСС и двойного произведения как в покое, так и на фоне максимальной нагрузки; причем выраженность таких изменений достигала статистической значимости уже через 2 мес. лечения и возрастала к 4-му месяцу. К преимуществам применения ивабрадина можно отнести удлинение диастолы, и соответственно, увеличение продолжительности периода перфузии миокарда в диастолу в отсутствие дополнительного повышения центрального давления в аорте при снижении ЧСС [30].

Следует однако напомнить, что прием ивабрадина в сочетании с  $\beta$ -блокаторами не приводит к снижению риска развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением КБС в отсутствие систолической дисфункции ЛЖ и СН. В ходе выполнения исследования SIGNIFY [16] проверяли гипотезу о том, что снижение ЧСС за счет приема ивабрадина приведет к снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС, но в отсутствие клинических проявлений СН. В исследование было включено 19 102 больных 55 лет и старше с подтвержденной КБС стабильного течения, но в отсутствие клинических проявлений СН. В группе ивабрадина (средняя доза  $8,2 \pm 1,7$  мг) ЧСС снижалась с  $77,2$  до  $60,7 \pm 9,0$  уд/мин в отсутствие существенного изменения ЧСС в группе плацебо. Результаты исследования в целом свидетельствовали об отсутствии преимуществ применения ивабрадина по сравнению с плацебо для снижения риска развития осложнений ССЗ. Более того, прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался увеличением основного показателя в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более (неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, при приеме ивабрадина и плацебо развились у 7,6 и 6,5% больных соответственно; отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 1,03 до 1,35;  $p = 0,02$ ), но не у больных без стенокардии или со стенокардией I ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,74 до 1,08;  $p = 0,25$ ). В подгруппе больных со стенокардией II ФК или более. Однако в подгруппе в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более статистически значимо чаще отмечалось снижение ФК стенокардии (т. е. улучшение течения стенокардии) при приеме ивабрадина по сравнению с плацебо через 3 мес. после рандомизации отмечалось у 24 и 18,8% больных соответственно ( $p = 0,01$ ).

Уроки исследования SIGNIFY были учтены экспертами Европейского медицинского агентства, которые рекомендуют применение ивабрадина при лечении больных со стенокардией, но при решении вопроса о назначении ивабрадина считают необходимым учитывать следующее [31]:

- Начало терапии только при ЧСС более 70 уд/мин.
- Поскольку прием ивабрадина приводит к снижению риска развития ИМ, инсульта и смерти от осложнений заболевания сердца у больных со стенокардией, его применяют только для уменьшения симптомов стенокардии.
- Начальная доза не должна превышать 5 мг 2 р/сут, а максимальная доза – 10 мг 2 р/сут.
- Врач должен учитывать возможность прекращения приема ивабрадина в случае отсутствия уменьшения симптомов стенокардии после 3 мес. терапии или только при ограниченном улучшении.
- Врач не должен назначать ивабрадин в сочетании с верапамилом или дилтиаземом, которые также снижают ЧСС и фармакологически взаимодействуют с ивабрадином, увеличивая его концентрацию в крови.

## РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, СИНУСОВЫМ РИТМОМ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

### *Влияние приема ивабрадина в сочетании с $\beta$ -блокатором на частоту госпитализаций больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка*

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) также имеется прямая связь между ЧСС и риском смерти от любой причины, смерти от осложнений ССЗ и госпитализации [32], а снижение ЧСС у таких больных сопровождается улучшением прогноза [33]. Однако у большинства больных, принимающих  $\beta$ -блокаторы, ЧСС остается повышенной [34], что становится дополнительным основанием для поиска новых подходов к терапии.

Цель исследования международного РКИ SHIFT состояла в оценке влияния приема ивабрадина в дополнение к стандартной терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, связанных с осложнениями ССЗ, а также клинические проявления СН и качество жизни у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. В исследование было включено 6 558 больных с ХСН, синусовым ритмом, ЧСС 70 уд/мин и более, а также ФВЛЖ 35% и менее. Эффективность вмешательства оценивали с помощью основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ или частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, в группе ивабрадина и группе плацебо развились у 793 (24%) и 937 (29%) больных соответственно (отношение риска 0,82 при 95% ДИ от 0,75 до 0,90;  $p < 0,0001$ ). На основании данных об абсолютном снижении риска развития таких исходов был рассчитан показатель числа больных, которых необходимо лечить для предотвращения 1 неблагоприятного исхода, который составил 26, т.е. для предотвращения одной смерти от осложнений ССЗ или одной госпитализации по поводу утяжеления СН 26 больных в течение 1 года должны были принимать ивабрадин. Такой эффект в основном достигался за счет снижения частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, которая в группе ивабрадина и группе плацебо отмечалась у 514 (16%) и 672 (21%) больных соотв. (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,66 до 0,83;  $p < 0,0001$ ). В группе ивабрадина не отмечено статистически значимого снижения смертности от осложнений ССЗ ( $p = 0,128$ ), но смертность от СН снижалась статистически значимо (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,94;  $p = 0,014$ ).

Таким образом, результаты исследования SHIFT, свидетельствовали о том, что снижение ЧСС за счет применения ивабрадина приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ХСН. Полученные в ходе исследования данные подтверждают важную роль повышенной ЧСС среди механизмов развития СН.

Следует напомнить, что роль ивабрадина в лечении больных с ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению больных с СН, в основном определяется данными, полученными в ходе выполнения исследования SHIFT. Напомним, как отражено место ивабрадина в последнем варианте клинических рекомендаций по лечению больных с СН: «Применение ивабрадина следует учитывать с целью снижения риска госпитализаций по поводу утяжеления СН или смерти по поводу осложнений ССЗ у больных с клиническими проявлениями СН, ФВЛЖ 35% и менее, синусовым ритмом и ЧСС в покое 70 уд/мин, несмотря на применение  $\beta$ -блокатора в дозе, эффективность которой была доказана (или меньше, но максимальная переносимой дозы), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (или блокатора рецепторов ангиотензина II), а также антагониста минералокортикоидных рецепторов (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B)» [35].

### *Влияние изолированного снижения частоты сердечных сокращений с помощью ивабрадина на ремоделирование левого желудочка и его функцию*

Ремоделирование сердца относится к основным патофизиологическим звеньям развития СН [36] и доказанным прогностическим факторам у больных с СН. Имеются данные о связи между увеличением левого желудочка (ЛЖ) и повышением риска развития осложнений заболевания сердца [37], в то время как сниженная ФВЛЖ считается мощным прогностическим фактором развития неблагоприятных клинических исходов и смерти от любой причины [38]. Терапевтический эффект применения  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ресинхронизации сердца связывают с их положительным влиянием на ремоделирование сердца [36, 39].

В ходе выполнения части исследования SHIFT оценивали влияние приема ивабрадина по сравнению с плацебо на ремоделирование ЛЖ и его функцию у больных с СН. Медиана продолжительности лечения в ходе выполнения дополнительной части исследования достигала 8,1 мес. (межквартильный диапазон от 7,8 до 8,3 мес.), а медиана продолжительности наблюдения после регистрации эхокардиограммы через 8 мес. наблюдения – 16,1 мес. (межквартильный диапазон от 13,0 до 19,9 мес.). Средняя доза ивабрадина в ходе выполнения дополнительной части исследования достигала  $6,0 \pm 1,6$  мг 2 р/сут. Через 8 мес. наблюдения ЧСС снижалась в среднем в группе ивабрадина на  $14,7 \pm 11,4$  уд/мин (до  $63,5 \pm 9,5$  уд/мин), а в группе плацебо – на  $5,8 \pm 10,8$  уд/мин (до  $72,2 \pm 12,4$  уд/мин).

Средний индекс конечного систолического объема левого желудочка (ИКСОЛЖ) был сходным в группе ивабрадина и группе плацебо ( $65,2 \pm 29,1$  и  $63,6 \pm 30,1$  мл/м<sup>2</sup> соответственно). Прием ивабрадина по сравнению с плацебо в течение 8 мес. сопровождался статистически значимым уменьшением ИКСОЛЖ ( $-7,0 \pm 16,3$  и  $-0,9 \pm 17,1$  мл/м<sup>2</sup>; рассчитанный эффект лечения  $-5,8 \pm 1,6$  мл/м<sup>2</sup> при 95% от  $-8,8$  до  $-2,7$  мл/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). В группе



ивабрадина по сравнению с группой плацебо было больше больных, у которых ИКСОЛЖ снизился на 15% или более (38 и 25% больных соответственно;  $p = 0,005$ ). Снижение ИКСОЛЖ, связанное с применением ивабрадина, было устойчивым во всех заранее определенных подгруппах больных: при ишемической и неишемической природе СН (рассчитанное различие по сравнению с приемом плацебо достигало  $-5,51$  и  $-7,61$  мл/м<sup>2</sup> соответственно), при использовании  $\beta$ -блокатора в дозе не менее 50% от желаемой и в менее высокой дозе в момент рандомизации (рассчитанное различие по сравнению с приемом плацебо достигало  $-4,39$  и  $-7,89$  мл/м<sup>2</sup> соответственно), а также при исходной ФВ ЛЖ более и менее 32% (рассчитанное различие по сравнению с приемом плацебо достигало  $-6,08$  и  $-5,77$  мл/м<sup>2</sup> соответственно). Исходные средние значения дополнительного показателя эффективности были сходными в группе ивабрадина и группе плацебо. Применение ивабрадина по сравнению с плацебо в течение 8 мес. сопровождалось статистически значимым влиянием на ИКСОЛЖ ( $p = 0,002$ ), КСО ЛЖ ( $p < 0,001$ ), КДО ЛЖ ( $p = 0,001$ ) и ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ). В группе ивабрадина ФВ ЛЖ в среднем увеличивалась на  $2,4 \pm 7,7\%$ , в то время как в группе плацебо ФВ ЛЖ не изменялась ( $-0,1 \pm 8,0\%$ ). В группе ивабрадина и группе плацебо увеличение ФВ ЛЖ на 5% или более отмечалось у 36 и 23% больных соответственно ( $p = 0,003$ ). Таким образом, прием ивабрадина по сравнению с плацебо приводит к обратному развитию ремоделирования сердца у больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ.

#### ***Предполагаемая обоснованность раннего назначения ивабрадина в сочетании с $\beta$ -блокатором***

Известно, что в ранние сроки после госпитализации имеется особенно высокий риск развития неблагоприятных исходов. Установлено, что, несмотря на усовершенствование и повышение доступности лечения больных с СН, смертность и частота повторных госпитализаций в течение 90 дней после выписки больного с СН из стационара может достигать 15 и 30% соответственно [40]. Можно предполагать, что более раннее назначение ивабрадина уже на этапе пребывания в стационаре по поводу декомпенсации СН, имеет преимущества по сравнению с его добавлением к терапии в более поздние сроки наблюдения. Имеется несколько источников доказательной информации для такого предположения.

В ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования SHIFT оценивали влияние длительного приема ивабрадина на частоту повторных госпитализаций в ранние сроки после выписки больных с СН из стационара [41]. В целом в ходе выполнения исследования SHIFT хотя бы одна госпитализация по поводу утяжеления СН отмечалась у 1 186 из 6 505 больных; из них в течение 3 мес. после выписки было повторно госпитализировано 334 (28%) больных (в т. ч. 61% по поводу утяжеления СН). Прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался менее высокой частотой повторных госпитализаций в течение 1 мес. после выпи-

ски из стационара (относительный риск –  $OR = 0,70$  при 95% ДИ от 0,50 до 1,00;  $p < 0,05$ ), а также через 2 мес. после выписки ( $OR = 0,75$  при 95% ДИ от 0,58 до 0,98;  $p = 0,03$ ) и 3 мес. после выписки ( $OR = 0,79$  при 95% ДИ от 0,63 до 0,99;  $p = 0,04$ ). Таким образом, прием ивабрадина приводил к снижению частоты развития повторных госпитализаций в наиболее ранний период после выписки из стационара, куда больной был госпитализирован по поводу утяжеления СН.

Эффективность раннего сочетанного применения ивабрадина и  $\beta$ -блокаторов у госпитализированных больных с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, оценивали в ходе выполнения РКИ ETHIC-ANF [42]. Цель исследования состояла в сравнении эффективности тактики с изолированным применением  $\beta$ -блокаторов и тактики сочетанного приема  $\beta$ -блокаторов и ивабрадина, которое начиналось через 24 ч после госпитализации у больных с остро развившейся СН, ФВЛЖ  $<40\%$ , синусовым ритмом и ЧСС более 70 уд/мин. В исследование был включен 71 больной: в группу изолированного приема  $\beta$ -блокатора (группа контроля) и группу сочетанного приема  $\beta$ -блокатора и ивабрадина (группа вмешательства) 33 и 38 больных. Продолжительность наблюдения достигала 4 мес.

В группе вмешательства доза ивабрадина через 12 ч после начала приема достигала 5 и 7,5 мг у 61 и 39% больных соответственно, а средняя суточная доза ивабрадина составляла  $11,9 \pm 1,6$  мг.

В группе вмешательства по сравнению с группой контроля в разные сроки после выписки из стационара ЧСС была статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля: через 28 дней после выписки из стационара в группе вмешательства и группе контроля ЧСС составляла  $64,3 \pm 7,5$  vs.  $70,3 \pm 9,3$  уд/мин,  $p = 0,01$ , а через 4 мес. –  $60,6 \pm 7,5$  vs.  $67,8 \pm 8$  уд/мин,  $p = 0,004$ . Кроме того, через 4 мес. после рандомизации в группе вмешательства по сравнению с группой контроля отмечалась статистически более высокая ФВЛЖ ( $44,8 \pm 14,4$  и  $38,1 \pm 6,1\%$  соответственно;  $p = 0,039$ ), а также менее высокий уровень мозгового натрийуретического пептида ( $259 \pm 78$  и  $554 \pm 192$  пкг/мл;  $p = 0,02$ ). Кроме того, отмечалась тенденция к улучшению функционального класса СН по классификации NYHA: через 4 мес. после выписки из стационара в группе вмешательства и группе контроля число больных III или IV функциональный класс по классификации NYHA составляло 13 и 27% соответственно ( $p = 0,08$ ).

На основании полученных данных авторы исследования ETHIC-ANF сделали вывод о том, что раннее сочетанное назначение  $\beta$ -блокатора и ивабрадина во время пребывания в стационаре по поводу утяжеления СН возможно и безопасно и приводит к статистически значимо более выраженному снижению ЧСС через 28 дней и 4 мес. после выписки из стационара. Кроме того, раннее назначение ивабрадина в сочетании с  $\beta$ -блокатором сопровождалось улучшением систолической функции ЛЖ и клинических показателей в течение 4 мес. наблюдения [42].



# РАЕНОМ®

ивабрадин

## УПРАВЛЕНИЕ ПУЛЬСОМ

Эффективный контроль  
ЧСС при стабильной  
стенокардии и ХСН\*



### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Раенوم®

**Регистрационный номер:** ЛП – 003071-020715. **Международное непатентованное название:** ивабрадин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангинальный препарат. **Код АТХ:** С01ЕВ17. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. **Терапия стабильной стенокардии** у пациентов с нормальным синусовым ритмом: • при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; • в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность.** Для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы:** Препарат Раенوم® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»). Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, ЭКГ. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Условия хранения:** В оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Раенум от 2.07.2015.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):  
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 8,  
тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)



ГЕДЕОН РИХТЕР

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение ЧСС остается одним из важных подходов к лечению больных с хронической стенокардией напряжения и больных с СН, синусовым ритмом и ФВЛЖ 35% и менее. Причем назначение ивабрадина на ранних этапах терапии позволяет добиться более выраженности клинического эффекта. При лечении больных с хроническим течением стенокардии, синусовым ритмом и

ЧСС 70 уд/мин или более, несмотря на прием целевой или максимально переносимой дозы  $\beta$ -блокатора, позволяет уменьшить выраженность стенокардии, но такая терапия требует выполнения ряда условий для обеспечения безопасности. В связи с этим представляется важным появление нового препарата ивабрадина Раеном® (компания «Гедеон Рихтер»), что позволит повысить доступность использования ивабрадина у более широкого круга больных со стенокардией и СН.



## ЛИТЕРАТУРА

- Böhm M, Reil JC, Deedwania P et al. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med*, 2015, 128: 219-228.
- Sabbah HN, Ilisar I, Zaretsky A et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev*, 2011, 16: 171-178.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, 376: 847-849.
- Böhm M, Reil JC. Heart rate: surrogate or target in the management of heart failure? *Heart*, 2013, 99: 72-75.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev*, 2009, 89: 847-885.
- Palatini P. Elevated heart rate: a «new» cardiovascular risk factor? *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 52: 1-5.
- DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res*, 2006, 53: 399-406.
- Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 1979, 280: 235-236.
- DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*, 2004, 64: 1757-1765.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1980, 112: 736-749.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*, 1991, 121: 172-177.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American Heart Journal*, 1987, 113: 1489-1494.
- Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001, 6: 313-331.
- Carnethon MR, Yan L, Greenland P et al. Resting heart rate in middle age and diabetes development in older age. *Diabetes Care*, 2008, 31: 335-339.
- Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *Am J Hypertens*, 2009, 22: 151-155.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1091-1099.
- Dharod A, Soliman EZ, Dawood F et al. Association of Asymptomatic Bradycardia With Incident Cardiovascular Disease and Mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 219-227.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2006, 368: 679-686.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 2016 Aug 14. pii: ehv334. [Epub ahead of print].
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2014, 130: 1749-1767.
- Maddox TM, Chan PS, Spertus JA et al. Variations in coronary artery disease secondary prevention prescriptions among outpatient cardiology practices: insights from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 539-546.
- Hjelm Dahl P, Eriksson SV, Held C et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APStis). *Heart*, 2006, 92: 177-182.
- Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2005, 111: 2906-2912.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1503-1516.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2003, 107: 817-823.
- Tardif J-C, Ford I, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2529-2536.
- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 2007, 67: 393-405.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) 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.
- Dillinger JG, Maher V, Vitale C et al. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Hypertension*, 2015, 66: 1138-1144.
- European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). EMA/705247/2014.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2006, 27: 65-75.
- Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 865-869.
- Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*, 2003, 24: 464-474.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2129-2200.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 569-582.
- St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*, 1994, 89: 68-75.
- Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*, 2005, 112: 3738-3744.
- St John Sutton M, Ghio S, Plappert T et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation*, 2009, 120: 1858-1865.
- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*, 2006, 296: 2217-2226.
- Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail*, 2016 May 22. [Epub ahead of print].
- Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol*, 2016, 217: 7-11.