

Абатурова О.В.¹, Кремнева Л.В.²

Позиции блокатора I₁ – каналов синусового узла – ивабрадина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

1 - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Тюмень; 2 - Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области « Научно-практический медицинский центр», г. Тюмень

Abaturova O.V., Kremneva L.V.

Positions blocker I₁ - channel sinus - ivabradine in treating cardiovascular disease

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности населения во всем мире. В России показатели смертности от сердечно-сосудистой патологии превышают в 3 раза аналогичные показатели в странах Западной Европы [1]. Выживаемость больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями тесно связана с содержанием в крови гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симплато – адреналовой систем (САС).

Надежным клиническим маркером активности САС является частота сердечных сокращений (ЧСС). Увеличение ЧСС сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде, уменьшением времени диастолической перфузии, перераспределением коронарного кровотока с обкрадыванием субэндокардиальных слоев миокарда, что в конечном итоге приводит к ишемии миокарда. В условиях гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий увеличение ЧСС сопровождается повышением нагрузки на артериальную стенку, увеличением скорости турбулентного кровотока в месте стеноза, что повышает риск разрыва атеросклеротической бляшки. Влияние ЧСС на риск разрыва атеросклеротической бляшки и развитие острого коронарного синдрома оценивали в исследовании Berton G.S. et al. [2]. 106 больным ИБС выполняли коронароангиографию с интервалом в 6 месяцев. Установлено, что гемодинамические изменения, связанные с повышением ЧСС > 80 уд/мин, были ассоциированы с повреждением покрышки атеросклеротической бляшки и ее разрывом.

Повышение ЧСС при ХСН носит компенсаторный характер и направлено на поддержание минутного объема крови. Однако в условиях длительной гиперсимпатикотонии повышение ЧСС гемодинамически не выгодно. Увеличение ЧСС до 90—100 уд в мин при ХСН может приводить к парадоксальному снижению ударного объема [3]. В эксперименте было показано, что увеличение частоты стимуляции полосок папиллярных мышц сердца у пациентов IV ФК ХСН приводит к резкому снижению

сократимости и расслабления миокарда в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц [4]. Т.о. исходно компенсаторный механизм повышения ЧСС приводит к тяжелой декомпенсации ХСН.

В эпидемиологических и обсервационных исследованиях последних лет установлена взаимосвязь между ЧСС и продолжительностью жизни пациентов. Высокая ЧСС считается маркером риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смерти как у здоровых лиц, так и у больных ИБС, ХСН, сахарным диабетом [3,5, 14].

В исследовании A. Diaz и соавт., включавшем 24 913 больных ИБС установлено, что пациенты с ЧСС выше 83 уд/мин имели более высокий риск общей (ОР 1,32, 95% ДИ 1,19-1,47, p<0,0001) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, 95% ДИ 1,15-1,48, p<0,0001) [6].

В исследовании BEAUTIFUL [7] ЧСС более 70 уд/мин являлась предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и была ассоциирована с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 34% (p=0.0041), частоты госпитализаций по поводу ХСН на 53% (p<0.001), госпитализаций в связи с фатальными и нефатальными инфарктами миокарда (ИМ) на 46% (p=0.0066).

Подобные результаты были получены в исследовании EVEREST [5] с участием 1947 пациентов с ХСН (ФВ<40%). Было показано, что прирост ЧСС на каждые 5 уд/мин у пациентов, имеющих ЧСС > 70 уд/мин, приводит к повышению общей смертности (ОР 1.13; 95% ДИ 1.05-1.22, p=0.002).

Детальный анализ взаимосвязи ЧСС и риска смерти выполнен Nabal M.V. et al. [8]. В зависимости от ЧСС 9097 пациентов ХСН были разделены на 5 групп: ЧСС 40-60 (n=1333), 61-70 (n=2170), 71-80 (n=2631), 81-90 (n=1700) и > 90 уд/мин (n=1263). Показатели общей и сердечно – сосудистой смерти через год наблюдения были достоверно выше у пациентов, имеющих ЧСС > 90 уд/мин в сравнении с референтной группой (ЧСС 40-60 уд/мин).

В настоящее время ЧСС рассматривают как самостоятельный показатель, определяющий алгоритм выбора терапии (Национальные и Европейские рекомендации по диагностике и лечению ХСН 2012 г). Однако безопасность урежения ЧСС менее 50 уд/мин в специально спланированных исследованиях не изучали.

Зависимость смертности пациентов с АГ и ИБС от ЧСС в исследовании INVEST [9] имела J-образный характер. Диапазон оптимальных значений ЧСС для этой категории пациентов находился в пределах 55 – 60 уд/мин. Частота неблагоприятных событий возрастала как при более низких, так и более высоких значениях. Согласно российским рекомендациям по лечению хронической ИБС 2013 г., при лечении бета-блокаторами (ББ) оптимальными считают значения ЧСС 55-60 уд/мин, а при рефрактерной стенокардии возможно урежение ЧСС до 50 уд/мин. Однако указанные значения ЧСС выбраны эмпирически и не имеют строгой доказательной базы. Для пациентов с ХСН нижние значения ЧСС не установлены. В российских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2012 г. не указаны целевые показатели ЧСС.

Для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время используют 3 группы пульсурежающих препаратов: ББ, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ингибиторы If-каналов синусового узла. ББ занимают ведущие позиции в лечении ХСН. Согласно международным и российским рекомендациям, назначение ББ при ХСН относится к I A классу вмешательств. Данные рекомендации основаны на результатах крупных рандомизированных исследований в которых доказано снижение смертности пациентов со II-IV ФК ХСН для трех ББ: метопролола – сукцинат (MERIT - HF, COMET), карведилола (COPERNICUS, COMET), бисопролола (GIBIS, GIBIS II, GIBIS III). Лечение больных ХСН ББ приводит к урежению ЧСС на 9-14 уд в мин, увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем на 5-9%, уменьшению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 46%, снижению риска общей и внезапной смерти на 34 и 43% соответственно.

Мета-анализ 4 крупных рандомизированных исследований (MERIT - HF, GIBIS II, U.S. Carvedilol, SENIOR) подтвердил высокую эффективность ББ у больных ХСН с синусовым ритмом: снижение риска общей смерти в сравнении с плацебо составило 37% (95% ДИ; ОР 0.54-0.73, $p < 0.00001$), частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 32% (95% ДИ 0.49-0.68, $p < 0.001$) [10].

Следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях при лечении больных ХСН использовали высокие дозы ББ. Целевые дозы ББ получали 43, 64 и 65% пациентов в исследованиях GIBIS II, MERIT - HF, COPERNICUS соответственно [11,12,13]. В реальной клинической практике назначаемые дозы ББ, как правило, значительно ниже. По данным международно-го регистра IMPACT RECO, рекомендуемые дозы ББ получают только 18% пациентов. Использование субмаксимальных

доз ББ не сопровождается достаточным урежением ЧСС. По данным исследований PULSAR и ПРЕСТИЖ, частота назначения ББ у больных ИБС составляет 68-70%, при этом почти у половины лиц ЧСС в покое превышает 70 уд/мин, а целевых значений ЧСС достигают около 6% пациентов [14]. Регистр инфаркта миокарда, выполненный в США в 2013г, показал, что только 1/3 пациентов при выписке из стационара получают ББ, а через год целевые дозы ББ принимают только 12% больных [15].

Увеличение дозы ББ не всегда приводит к дополнительному снижению ЧСС. В исследовании MERIT - HF при сравнении эффективности высоких (192 мг/с, $n=1202$) и низких (76 мг/с, $n=604$) доз метопролола XR/SL выявлено одинаковое урежение ЧСС и равнозначное снижение риска смерти (на 44% в группе низких и 45% в группе высоких доз) [12]. Полученные результаты объясняют значительную индивидуальную чувствительностью пациентов к ББ.

При мета-анализе 22 исследований (19209 пациентов) обнаружено, что влияние ББ на смертность определяется не дозой ББ, а степенью урежения ЧСС [16]. Снижение ЧСС на 15 уд/мин было ассоциировано с уменьшением риска смерти больных с ХСН на 36%, в то время как менее выраженное урежение ЧСС (на 8 уд/мин) приводило только к 9% снижению риска смерти. Около трети пациентов ($n=5936$), включенных в данный мета-анализ, получали ББ, не влияющие на риск смерти при ХСН (атенолол, метопролол тартрат, буциндолол, небиволол). С учетом индивидуальных различий в чувствительности пациентов к ББ и отсутствия дозозависимого влияния ББ на смертность в настоящее время вопрос о назначении высоких доз ББ, превышающих максимально рекомендованные дозы, с целью более выраженного урежения ЧСС, требует дальнейшего изучения. Более целесообразным считают назначение ивабрадина - препарата, относящегося к другой группе пульсурежающей терапии.

Ивабрадин - единственный разрешенный в клинической практике представитель нового класса пульсурежающей терапии - блокаторов If-каналов синусового узла. If-канал состоит из 4 трансмембранных единиц, активируется цАМФ в период гиперполяризации мембраны, проникает как для ионов Na^+ , так и ионов K^+ . Место связывания ивабрадина расположено на внутренней стороне канала, поэтому блокирование последнего возможно только при открытом состоянии канала, а эффективность ивабрадина зависит от исходной ЧСС: чем выше ЧСС, тем эффект ивабрадина выше [17]. Препарат селективно блокирует If-каналы синусового узла и не вызывает нарушения других электрофизиологических параметров миокарда [18].

Ивабрадин не влияет на активность симпатической системы, не вызывает снижения сократительной способности миокарда, вазодилатации и гипотензии. За счет урежения ЧСС препарат увеличивает длительность диастолы, дозозависимо снижает потребность миокарда в кислороде, не влияет на тонус коронарных артерий. Это обеспечивает адекватную перфузию миокарда как в покое, так и при физической нагрузке [19]. Эффективность

ивабрадина у больных с ХСН оценена в крупных рандомизированных исследованиях.

В исследовании BEAUTIFUL [7] оценивали влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%). Все пациенты имели синусовый ритм (ЧСС>60 уд/мин), стабильное течение стенокардии и сердечной недоста-точности на протяжении, как минимум, 3 месяцев до включения в исследование. Средняя ЧСС при включении в исследование была 71.6 уд/мин, ФВ ЛЖ - 32.4%. Средняя продолжительность наблюдения составила 19 месяцев. Первичная конечная точка была комбинированной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации в связи с острым ИМ и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

Все пациенты принимали стандартную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) -90% пациентов, бета-блокаторы -87%, статины - 74%, антитромбоцитарные препараты - 94%, диуретики - 59%, нитраты - 43% больных. После рандомизации ивабрадин был назначен 5479 пациентам, 5438 получали плацебо. Начальная доза ивабрадина составляла 5 мг 2 раза в сутки, через 2 недели проводили титрацию дозы. При ЧСС > 60 уд/мин дозу препарата увеличивали до 7.5 мг дважды в день. При ЧСС < 50 уд/мин или появлении симптомов, связанных с брадикардией, дозу ивабрадина уменьшали с 7.5 мг до 5 мг. Препарат отменяли, если при приеме ивабрадина в дозе 10 мг/с ЧСС была < 50 уд/мин или имелись признаки симптомной брадикардии.

Средняя доза ивабрадина через 1 мес лечения составила 6.18 мг 2 раза в день. Урежение ЧСС через 6,12,18 и 24 мес в сравнении с плацебо составило 7.2; 6.4; 6.0; 5.6 уд/мин соответственно. У пациентов с исходной ЧСС > 70 уд/мин снижение ЧСС было более выраженным и составило 9.0; 7.9;7.5;6.9 уд/мин.

При терапии ивабрадином не произошло статистически значимого снижения первичной комбинированной конечной точки (ОР 1.00; 95% ДИ 0.91-1.1; $p=0.94$). Не установлено различий между анализируемыми группами в частоте сердечно-сосудистой (ОР 1.07; $p=0.32$), сердечной (ОР 0.98; $p=0.33$) смертности, госпитализации по поводу СН (ОР 0.99; $p=0.85$), частоте ИМ (ОР 0.87; $p=0.16$), ИМ и нестабильной стенокардии (ОР 0.95; $p=0.5$), операций по реваскуляризации миокарда (ОР 0.83; $p=0.078$).

Среди больных с ЧСС > 70 уд/мин различий в частоте развития первичной конечной точки между группами больных также не выявлено (ОР = 0.91, $p=0.17$). Сопоставимой была частота развития сердечно-сосудистой смертности (ОР=1.02, $p=0.82$). Вместе с тем, достоверно уменьшилась частота госпитализаций по поводу ИМ, ИМ и нестабильной стенокардии, снизилась потребность в реваскуляризации миокарда (на 36, 22%, 30% соответственно, $p<0.01$).

При дополнительном анализе результатов исследования BEAUTIFUL показано, что наибольшее снижение частоты госпитализаций по поводу ИМ (на 42%, $p<0.01$) происходит среди больных, имеющих симптомы стено-

кардии. Этот эффект был наиболее выражен в подгруппе больных с ЧСС >70 уд/мин, у которых снижение частоты госпитализаций по поводу ИМ составило 73%, а потребности в реваскуляризации миокарда - 59%.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили экспертам Европейского и Российского общества кардиологов рекомендовать использовать ивабрадин у больных ИБС с систолической дисфункцией миокарда при ЧСС > 70 уд/мин для снижения риска коронарных событий (ИМ, нестабильной стенокардии, операций по реваскуляризации миокарда). Вместе с тем следует помнить, что в исследовании BEAUTIFUL ивабрадин назначали дополнительно к интенсивной медикаментозной терапии - 87% пациентов получали ББ.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили предположить, что назначение ивабрадина может быть целесообразным в лечении больных со стабильным течением ИБС без признаков ХСН, а так же у пациентов с ХСН.

Влияние ивабрадина на смертность у больных хронической ИБС без признаков ХСН изучали в исследовании SIGNIFY.

В исследование включено 19102 пациента со стабильной стенокардией без признаков ХСН, из которых 9550 получали ивабрадин, 9552 - плацебо. Средняя ЧСС при включении в исследование составила 77,2 удара в минуту. Все пациенты имели, как минимум, один большой неблагоприятный прогностический показатель: > II ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (63% от числа включенных), признаки ишемии миокарда или госпитализацию в стационар по поводу коронарных событий в предшествующий год или несколько малых факторов - ХСЛПВП < 1 ммоль/л или ХСЛПНП > 4 ммоль/л, несмотря на липидснижающую терапию, СД 1 или 2 типа, заболевания периферических артерий, возраст более 70 лет, курение. Антиагреганты и антикоагулянты получали 97.7%, ББ - 83.1%, ИАПФ - 59.3%, статины - 92,2% пациентов. В дополнении к указанной терапии был назначен ивабрадин, доза которого могла составлять 5.0 или 7,5 или 10 мг х 2 раза в день в зависимости от ЧСС. Длительность наблюдения составила 27.8 месяцев.

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ) значимо не различалась между группой ивабрадина (6.8%) и плацебо (6.4%) (ОР 1.08, $P = 0.2$), также, как и риск смерти от любой причины (ОР 1.06, $P = 0.35$). А среди пациентов со ФК II-IV ФК стенокардии зарегистрировано даже повышение достижения первичной конечной точки - частоты сердечно-сосудистых смертей и нефатального ИМ (3.4% против 2.9% случаев в год, ОР 1.18, $P=0,02$), развития фибрилляции предсердий (4.86 против 4.08%) и брадикардии (17.9% против 2.1%).

Итак, согласно исследованию SIGNIFY, добавление ивабрадина к терапии, назначенной в соответствии с существующими рекомендациями, больным стабильной стенокардией без признаков ХСН, не улучшает прогноз заболевания. В группе пациентов с высоким ФК стено-

кардин указанная терапия даже увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий ($P=0.02$).

К недостаткам данного исследования относят следующие факты. Часть пациентов в исследовании SIGNIFY получала верапамил и дилтиазем. У этих пациентов был выше риск первичной конечной точки (ОР 1,61) и смерти (ОР 1,93). Кроме того, часть пациентов принимала ивабрадин в дозе, превышающей максимально рекомендованную в инструкции (10 мг х 2 раза в день). Эксперты Европейского агентства по контролю за оборотом лекарственных средств счи-тают, что не следует начинать терапию ивабрадином с высоких доз. Стартовая доза препарата у больных со стенокардией напряжения II-IV ФК не должна превышать 5 мг х 2 раза в день, а максимальная – 7.5 мг дважды в сутки. Авто-ры исследования обращают внимание на тот факт, что у больных стабильной стенокардией без признаков ХСН повышенная ЧСС является лишь маркером сердечно-сосудистого риска, но не определяет прогноз заболевания.

На основании результатов исследования SIGNIFY экспертами Европейского и Российского кардиологического общества сформулированы следующие показания к назначению ивабрадина больным со стабильным течением ИБС и ЧСС > 70 уд/мин :

1. при непереносимости или наличии противопоказаний к применению ББ

2. в комбинации с ББ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальных доз ББ.

Влияние ивабрадина на смертность у больных ХСН с ЧСС >70 уд/мин изучали в исследовании SHIFT [20].

В исследование SHIFT было включено 6558 пациентов с ХСН II – III ФК (ФВ ЛЖ < 35% и синусовым ритмом с ЧСС > 70 уд/мин). Средний возраст пациентов составил 60.4 года. Ишемическая этиология ХСН была у 4418 больных (68%). После рандомизации 3268 пациентам был назначен ивабрадин 5 мг дважды в день с титрацией дозы до 7.5 мг х 2 раза в сутки. При ЧСС менее 50 уд/мин или симптомной брадикардии дозу препарата уменьшали до 5 мг/с. Средняя доза ивабрадина к концу исследования составила – 6.5 мг х 2 раза в сутки. Период наблюдения составил 22.9 месяца.

Ивабрадин назначали дополнительно к традиционной терапии, включающей ИАПФ – у 91% больных, ББ – у 89%, диуретики - у 84% антагонисты минералокортикоидных рецепторов – у 61% пациентов.

Первичная конечная точка была комбинированной и включала смерть по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу обострения ХСН.

Несмотря на прием ББ, исходная ЧСС была высокой и составила 79.5 уд/мин в группе ивабрадина и 80.1 уд/мин в группе плацебо. Назначение ивабрадина приводило к урежению ЧСС на 15.4 уд/мин на 28 день наблюдения, на 9.1 уд/ мин через 12 мес наблюдения и на 8.1 уд/ мин к завершению исследования.

Применение ивабрадина приводило к достоверному (на 18%) снижению первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу обострения ХСН (ОР 0.82, 95% ДИ 0.75-0.90, $p<0.0001$).

Снижение частоты развития первичной конечной точки происходило преимущественно за счет снижения риска смерти вследствие сердечной недостаточности (ОР 0.74; 95% ДИ 0.58-0.94; $p=0.014$), уменьшения госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОР 0.74; 95% ДИ 0.66-0.83; $p<0.0001$) и госпитализаций по всем причинам (ОР 0.89; 95% ДИ 0.82-0.96; $p=0.003$). Частота общей ($p=0.092$) и сердечно - сосудистой ($p=0.128$) смерти достоверно не различалась. Эффективность ивабрадина имела дозозависимый характер. При увеличении дозы препарата до 15 мг/с наблюдали значимое снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 25-29% [21].

В последующие годы было проведено несколько суб-анализов исследования SHIFT.

В суб-анализе, выполненном M. Bohm et. al. [22], анализировали эффективность ивабрадина в зависимости от исходных значений ЧСС (в группах больных с ЧСС менее 75 уд/мин и более указанного значения). Установлено, что эффект препарата зависел от исходной ЧСС и был наиболее выражен в группе пациентов с ЧСС > 75 уд/мин. Назначение ивабрадина пациентам, имеющим ЧСС > 75 уд/мин приводило к достоверному снижению всех основных сердечно-сосудистых событий: общей смерти на 17% ($p=0.011$), смерти от сердечно-сосудистых событий на 17% ($p=0.016$), смерти от ХСН на 39% ($p=0.0006$), частоты госпитализаций по любой причине на 18% ($p<0.0001$), госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 30% ($p<0.0001$).

В 2010 году был опубликован суб-анализ Swedberg et. al. [21]. Эффективность ивабрадина оценивали в зависимости от принимаемой дозы ББ. Были выделены 5 групп пациентов: не принимавшие ББ, принимавшие ББ в дозе <25% ($n= 908$), 25-50% ($n=1624$), 50-100% ($n=1693$) и >100% ($n= 1488$) от целевой дозы. Около четверти пациентов (26%) принимали целевые дозы ББ, 56% ($n=3181$) больных получали по крайней мере 50% от целевой дозы ББ. Основными причинами недостижения целевых доз ББ были: артериальная гипертензия – 44%, слабость - 32%, одышка - 14%, головокружение – 13%, брадикардия - 6% случаев. 16% больных получали ББ, не оказывающие влияния на смертность. Исходная доза ББ не оказывала значимого влияния на ЧСС. Пациенты, получавшие дозу ББ < 25% от целевой, имели ЧСС 80.6 уд/мин, достижение целевой дозы ББ приводило к снижению ЧСС до 78.9 уд/мин. Достоверное снижение первичной конечной точки выявлено во всех подгруппах пациентов, принимавших ББ в дозе < 50% от целевых показателей. Назначение ивабрадина пациентам, получавшим > 50% от целевой дозы ББ не снижало частоту комбинированной конечной точки (ОР 0.880 ДИ 85% 0.72-1.07, $p=0.193$) и частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОР 0.83; ДИ 0.65-1.05, $p=0.119$). Целесообразность назначения ивабрадина пациентам, принимающим ББ в дозе > 50% от целевых показателей, требует уточнения.

В 2013г. выполнен суб-анализ эффективности и безопасности лечения ивабрадином пациентов с тяжелым

течением ХСН. Назначение ивабрадина 272 пациентам с ФВ < 20% и ЧСС > 75 уд/мин приводило к достоверному на 25% ($p=0.045$) снижению риска развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу обострения ХСН), риск сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 32% ($p=0.034$) и частота госпитализаций по поводу ХСН на 30% ($p=0.034$) [23].

Учитывая результаты исследования SHIFT и данные суб-анализов, эксперты рекомендуют назначать ивабрадин больным II-IV ФК ХСН в дополнение к ББ при синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин (класс рекомендаций II а, уровень доказанности В). Вместе с тем, следует помнить, что в отличие от ивабрадина ББ достоверно снижают риск смерти и поэтому, согласно отечественным и международным рекомендациям, терапию ХСН следует начинать с ББ, увеличивая дозы до максимально переносимых, и только при невозможности дальнейшей титрации доз ББ присоединять к лечению ивабрадин.

Заключение

Таким образом, результаты завершенных к настоящему времени исследований свидетельствуют, что ивабрадин существенно расширяет возможности фармакологического контроля пациентов со стабильной стенокардией и сердечной недостаточностью. Основными

показаниями к назначению ивабрадина являются следующие:

1. непереносимость или наличие противопоказаний к применению ББ у больных стабильной стенокардией
2. стабильная стенокардия в сочетании с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) при неадекватном контроле ББ (ЧСС > 70 уд/мин) с целью снижения риска смерти и потребности в реваскуляризации миокарда
3. ХСН II-IV ФК в дополнение к ББ при синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин с целью снижения комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу обострения ХСН)■

Абатурова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень; Кремнева Людмила Викторовна – ведущий научный сотрудник государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области «Научно-практический медицинский центр», г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Абатурова Ольга Викторовна, e-mail: obv60kafedra2016@yandex.ru, тел. 8-922-044-32-38

Литература:

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации – 2006 год. Статистические материалы. М.2007; Медико-демографические показатели Российской Федерации – 2006 год. Статистические материалы. М.2007
2. Berton G.S, Cordiano R, Palmiere R. et al. Heart rate during myocardial infarction: relation with one-year global mortality in man and woman Can J cardiol 2002;18:495-502
3. Hasenfuss G., Holubarsch C., Herman H.P. et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with nonfailing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy // Europ.Heart J. – 1994. – V. 15. – P. 164-170.
4. Bohm M., Schwinger R.H., Koch A. et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. Circ Res 1994;74:959-969.
5. Green S.J., Vaduganathan M., Wilcox J.E. et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. Heart Failure 2013; 6: 488-06.
6. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected of proven coronary artery disease. Eur heart J 2005;26:967-74.
7. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradin for patient with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372: 807-16.
8. M.V. Habal, P.P. Lin, P.C. Austin et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalization on patients with heart failure. Circ. Heart Fail. 2013; 1-24.
9. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks R.G. et al. Rationale and design of the International verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension / JACC.1998 ;1(32):1228-37.
10. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. JACC: Heart Fail. 2013;1(1): 21-28.
11. Lechart P., Hulot J.S., Escolano S. et al. Heart rate cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circul.2001;103:1428-1433.
12. Gullestad L., Wikstrand J., Deedwania P., et al., MERIT – HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/ Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT – HF). J. Amer. Coll. Cardiol.2005;45:252-259.
13. Hartmann F., Katus H.A. Beta blockers in heart failure therapy with special reference to the COPERNICUS Study Herz 2002;27:30-4.
14. Лугай М.И., Лысенко А.Ф., Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR. Укр. кардиол. журн. 2010;3: 36-43.
15. Wood S. Right drugs, inadequate dose: do AMI performance measures need dosing data? Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/809807>.
16. McAlister F.A. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure // Ann. Intern. Med. –2009. – V. 150. – P. 784-794.

17. Bucchi A., Baruscotti M., DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node *I_f* channel by ivabradin. *J Gen Physiol* 2002;120:1-13.
18. Camm A.J., Lau C.P. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S16257) in adult patient with normal electrophysiology. *Drug R D* 2003;4:83-89.
19. Vilaine J.P., Bidouard J.P., Lesage L. et al. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:688-696.
20. Borer J.S., Bohm M., Ford I., et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systole heart failure: the SHIFT Study. *European Heart J* 2012;33 (22):2813-20.
21. Swedberg K., Komajda M., Bihm M. et al. On behalf of the SHIFT investigators ivabradine and outcomes in chronic failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;275:875-85.
22. Bohm M., Borer J.S., Ford I. 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* DOI 10.1007/18 00382-012-0467-8.
23. Borer J.S., Bohm M., Ford I. et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure with left ventricular dysfunction (from SHIFT Trial