

# Ивабрадин в лечении больных со стабильной стенокардией. Что нового в данных субанализа исследования BEAUTIFUL – 2009?

## Взгляд специалиста

А.Э. БАГРИЙ, д. мед. н., профессор

/Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького/

### Лечение больных с хронической ишемической болезнью сердца в целом и со стабильной стенокардией, в частности: вспомним ключевые моменты

Лечебные подходы в этих клинических ситуациях достаточно четко регламентированы действующими сейчас зарубежными и соответствующими украинскими рекомендациями. Должна выполняться коррекция общеизвестных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) (лечение сопутствующих артериальной гипертензии и сахарного диабета, прекращение курения, обеспечение оптимального уровня физических нагрузок, снижение массы тела для тучных лиц). Необходимыми элементами лечебной стратегии являются мероприятия, направленные на предупреждение развития инфаркта миокарда и снижение риска смерти (аспирин, а при его непереносимости – тиапиридины;  $\beta$ -адреноблокаторы, особенно для постинфарктных больных; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (доказано только для периндоприла и рамиприла), а в случае их непереносимости – сартаны; статины; в ряде случаев – коронарная реваскуляризация. Широкое применение находят препараты, уменьшающие клинические проявления стенокардии. До недавнего времени они были представлены тремя группами:  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами, сейчас среди антиангинальных препаратов в мировой и отечественной кардиологии прочно утвердился препарат нового фармакологического класса – блокатор f-каналов синусового узла ивабрадин.

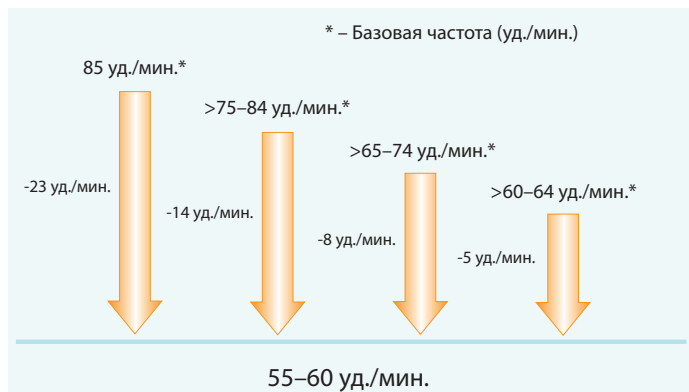


Рис. 1. Воздействие ивабрадина на частоту сердечных сокращений [1]

### Установленные эффекты ивабрадина при стабильной стенокардии у лиц с синусовым ритмом

Благодаря действию на f-каналы синусового узла ивабрадин уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) при синусовом ритме в покое и при нагрузке. Действие препарата на ЧСС длительное и устойчивое – при его использовании в течение многих месяцев ослабления этого эффекта не происходит. Степень выраженности влияния ивабрадина зависит от исходного уровня

Таблица 1. Основные результаты исследования BEAUTIFUL в целом

1.	В исследование вошли 10917 больных со стабильной ИБС при синусовом ритме с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Эти лица, получающие оптимальную «стандартную» терапию (87 % получили $\beta$ -адреноблокаторы), были разделены на дополнительный прием либо плацебо, либо ивабрадина по 5 мг 2 раза в день (в последующем при возможности дозу увеличивали до 7,5 мг 2 раза в день). Средняя продолжительность наблюдения составила 19 месяцев, максимальная – 35 месяцев
2.	Впервые в специально спланированном проспективном исследовании показана значимо более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений в группе с исходной ЧСС $\geq 70$ ударов в минуту в сравнении с теми, кто имел меньшие исходные уровни ЧСС (на 34 % выше риск сердечно-сосудистой смерти, $p=0,0041$ ; на 53 % выше риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, $p<0,0001$ ; на 46 % выше риск госпитализаций по поводу инфаркта миокарда, $p=0,0066$ ; и на 38 % выше риск возникновения необходимости в проведении коронарной реваскуляризации, $p=0,037$ ). Увеличение ЧСС на каждые 5 ударов в минуту сопровождалось повышением сердечно-сосудистой смертности на 8 % ( $p=0,005$ ), увеличением количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 16 % ( $p<0,0001$ ), увеличением числа госпитализаций по поводу инфаркта миокарда на 7 % ( $p=0,052$ ) и увеличением риска возникновения необходимости в проведении коронарной реваскуляризации на 8 % ( $p=0,034$ )
3.	У больных с хронической ИБС при синусовом ритме добавление ивабрадина к «оптимальной» кардиопротекторной терапии в сравнении с плацебо в целом (т. е. для лиц с ЧСС $\geq 60$ в минуту) продемонстрировало тенденцию к уменьшению сердечно-сосудистого риска в «группе ивабрадина», не достигшую, однако, статистически значимых величин
4.	В то же время, при сопоставлении предварительно выделенных подгрупп ивабрадина и плацебо с исходной ЧСС $\geq 70$ ударов в минуту, благоприятное влияние ивабрадина на прогноз сказывалось значительно более отчетливо. Так, для этих подгрупп применение ивабрадина в сравнении с плацебо сопровождалось выраженным снижением частоты госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда (смертельного и несмертельного) на 36 %, $p=0,001$ ; частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии на 22 %, $p=0,023$ ; и уменьшением частоты возникновения необходимости в проведении коронарной реваскуляризации на 30 %, $p=0,016$
5.	Переносимость ивабрадина в этом исследовании была сравнимой с плацебо (частота отмены препарата по поводу визуальных побочных эффектов составила всего 0,5 %)

Инновация в кардиологии

# Кораксан®

Ивабрадин

Селективно снижает ЧСС, улучшает перфузию и функцию миокарда



**Продлит жизнь Вашим пациентам со стенокардией<sup>2</sup>**

1. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26:2529-2536.  
2. M.Tandera, J.S. Borer, J-C. Tardif. Efficacy of If Inhibition with Ivabradine in Different Subpopulations with Stable Angina Pectoris. Cardiology 2009; 114: 116-125.

**Целевая доза**



**1 таблетка 2 раза в день**

ООО «Сервье Украина»: 01054, Киев, ул. Воровского, 24  
Тел.: (044) 490-34-41/-42, факс: (044) 490-34-40  
Р. с. № UA/3905/01/01 от 20.07.2006



[www.servier.ua](http://www.servier.ua)

ЧСС. Так, по данным Tardif J.C., Camm J. (2007), препарат в дозе 15 мг/сут. в случае исходной ЧСС более 85 в минуту уменьшал ее на 20–25 ударов; при исходной ЧСС в пределах 75–84 в минуту – на 14; при исходной ЧСС 65–74 в минуту – на 8; при исходной ЧСС 60–64 в минуту – лишь на 5 ударов (рис. 1).

Снижение ЧСС, достигаемое на фоне применения ивабрадина, обеспечивает развитие следующих благоприятных эффектов у больных со стенокардией: увеличение длительности диастолы, улучшение доставки кислорода к миокарду; снижение потребления миокардом кислорода; улучшение фазового состава диастолы, уменьшение прогрессии и снижение риска разрыва атеросклеротических бляшек; уменьшение количества и интенсивности эпизодов стенокардии; улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение прогноза.

Результаты BEAUTIFUL в целом: ивабрадин при хронической ИБС. Изучению влияния ивабрадина на прогноз у больных со стабильной ИБС в целом было посвящено крупное исследование BEAUTIFUL, результаты которого были представлены в 2008 г. Данные этого исследования достаточно широко обсуждались отечественной кардиологической общественностью – в печати и на конференциях различного уровня; по материалам BEAUTIFUL было подготовлено и издано информационное письмо, обозначившее основные приоритеты использования ивабрадина. С учетом важности исследования, полагаем нелишним кратко напомнить читателю о главных его результатах (табл. 1) и об основных рекомендациях по применению препарата, изложенных в упомянутом выше информационном письме (табл. 2).

## Субанализ BEAUTIFUL – 2009: ивабрадин улучшает прогноз у больных со стабильной стенокардией

В конце августа 2009 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне были представлены данные субанализа BEAUTIFUL, посвященного оценке влияния ивабрадина на прогноз у тех больных из этого исследования, которые на момент его начала имели клинические проявления стабильной стенокардии. Эта группа пациентов стала объектом субанализа, поскольку присутствие стенокардии существенно ухудшает не только качество жизни пациента, но и прогноз заболевания.

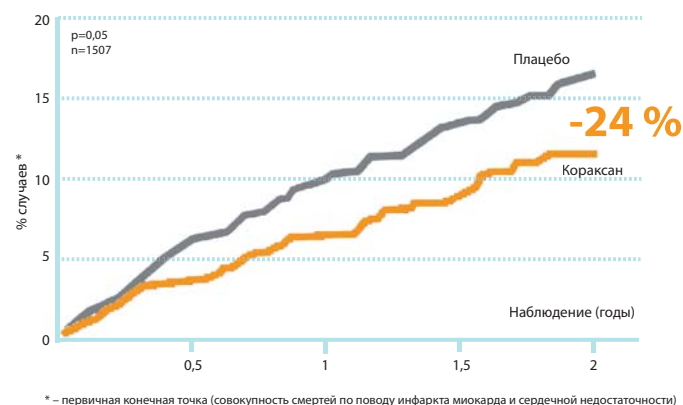
**Таблица 2.** Позиции ивабрадина у больных с хронической ишемической болезнью сердца с синусовым ритмом (по материалам информационного письма – Украина, №23. – 2009)

С учетом представленных в исследовании BEAUTIFUL данных предлагаются следующие принципы назначения ивабрадина больным хронической ишемической болезнью сердца при синусовом ритме:	
1.	С целью антиангинального лечения пациентам со стабильной стенокардией без систолической дисфункции левого желудочка (целевой уровень ЧСС $\leq 60$ в мин.): <ul style="list-style-type: none"> <li>• при непереносимости <math>\beta</math>-адреноблокаторов (например, у лиц с тяжелым хроническим обструктивным заболеванием легких, выраженными облитерирующими поражениями артерий нижних конечностей, низким уровнем артериального давления);</li> <li>• в комплексе с <math>\beta</math>-адреноблокаторами для достижения дополнительного антиангинального эффекта</li> </ul>
2.	Для снижения риска коронарных осложнений и потребности в реваскуляризации больным ИБС с синусовым ритмом, фракцией изгнания левого желудочка $< 40\%$ и исходной ЧСС $\geq 70$ ударов в минуту: <ul style="list-style-type: none"> <li>• независимо от наличия или отсутствия стенокардии;</li> <li>• в сочетании с <math>\beta</math>-адреноблокаторами, но возможно также при их непереносимости</li> </ul>

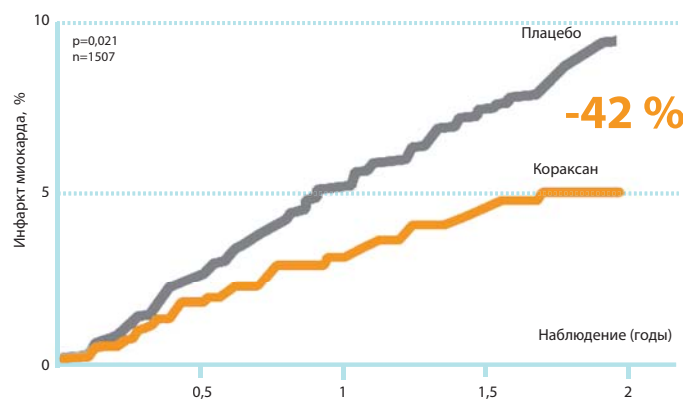
Подчеркнем, что это – ретроспективный анализ подгруппы больных из рандомизированного исследования, и, таким образом, выводы этого исследования могут рассматриваться как предварительные. Тем не менее, они весьма важны и интересны. Кратко ознакомимся с ними.

В обсуждаемый субанализ вошли 1507 больных, имевших клинические проявления стенокардии, которые наряду со стандартной медикаментозной терапией получали либо ивабрадин (734 пациента), либо плацебо (773). Из них у 712 больных (349 получавших ивабрадин и 363 – плацебо) исходная ЧСС была  $\geq 70$  ударов в минуту. Основные результаты этого субанализа представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, больные из приведенных подгрупп значимо не отличались друг от друга (и, добавим, от больных совокупного исследования BEAUTIFUL) по исходным параметрам и «стандартным» лечебным подходам (в таблице – разделы I и II). Это были пожилые больные (средний возраст – около 64 лет), часто имевшие в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда (около 90 %) и нередко – сахарный диабет (около 33 %), со сниженной систолической функцией ЛЖ, получавшие отличное «стандартное» лечение.

При анализе результатов (раздел III в таблице) отмечаем, естественно, более существенное снижение ЧСС в «подгруппах ивабрадина» в сравнении с «подгруппами плацебо». Для лиц со стенокардией в целом это ассоциировалось с тенденцией к



**Рис. 2.** Уменьшение в «подгруппе ивабрадина» частоты «первичной конечной точки»



**Рис. 3.** Снижение риска инфаркта в группе пациентов, получающих терапию ивабрадином

**Таблица 3.** Основные результаты субанализа BEAUTIFUL – 2009 (адаптировано из Fox K. et al., 2009)

Показатели	Для всей группы со стабильной стенокардией (1507 больных)		Для лиц со стабильной стенокардией, имевших исходно ЧСС $\geq$ 70 уд./мин. (712 больных)	
	подгруппа «ивабрадина»	подгруппа «плацебо»	подгруппа «ивабрадина»	подгруппа «плацебо»
<b>I. Некоторые исходные параметры:</b>				
Возраст, лет *	64,8	64,1	64,4	63,1
Перенесенные инфаркты миокарда, %	90	93	89	91
Сахарный диабет, %	32	34	35	38
Исходная ЧСС, в минуту *	71,0	71,1	78,6	78,8
Фракция изгнания ЛЖ, % *	33,1	33,6	33,0	33,4
ХСН ФК II, %	75	74	72	73
ХСН ФК III, %	25	26	28	27
<b>II. Некоторые «стандартные» лекарственные препараты:</b>				
Аспирин или другие анти-тромботические, %	92	92	91	91
Статины, %	67	64	63	62
Ингибитор АПФ или сартан, %	88	86	87	88
$\beta$ -адреноблокатор, %	89	90	88	90
<b>III. Результаты: в подгруппе «ивабрадина» по сравнению с подгруппой «плацебо»:</b>				
ЧСС через 18 месяцев *	Ниже на 5,6 ударов в минуту		Ниже на 7,7 ударов в минуту	
«Первичная конечная точка» – сердечно-сосудистая смерть+госпитализация по поводу ИМ + госпитализация по поводу ХСН	Снижение на 24 %, $p=0,05$		Снижение на 31 %, $p=0,06$	
Общая смертность	Снижение на 13 %, $p=0,41$		Снижение на 17 %, $p=0,40$	
Госпитализация по поводу ХСН	Снижение на 16 %, $p=0,45$		Различий нет, $p=0,91$	
Госпитализация по поводу ИМ	Снижение на 42 %, $p=0,021$		Снижение на 73 %, $p=0,002$	
Необходимость в коронарной реваскуляризации	Снижение на 30 %, $p=0,19$		Снижение на 59 %, $p=0,04$	

*Примечания:* ЛЖ – левый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; \* – представлены средние цифры; жирным курсивом отмечены статистически достоверные данные.

уменьшению в «подгруппе ивабрадина» частоты «первичной конечной точки» (на 24 %,  $p=0,05$ ) и с достоверным (на 42 %,  $p=0,021$ ) уменьшением частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда (рис. 2, 3). Для больных со стенокардией, имевших исходную ЧСС $\geq$ 70 ударов в минуту, благоприятное влияние ивабрадина на прогноз просматривается еще более отчетливо: также имеется тенденция к снижению частоты «первичной конечной точки» (на 31 %,  $p=0,06$ ), отмечается выраженное снижение (на 73 %,  $p=0,002$ ) частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и достоверное уменьшение (на 59 %,  $p=0,04$ ) необходимости в коронарной реваскуляризации. Переносимость ивабрадина, по данным этого субанализа (как и в целом по BEAUTIFUL), была хорошей.

## Интерпретация данных субанализа BEAUTIFUL – 2009. Изменилась ли позиция ивабрадина в лечебной практике?

Полученные в рассмотренном субанализе данные, по мнению как самих его авторов, так и комментаторов (Heusch G., 2009; MedWire), дополнительно иллюстрируют значимость именно противоишемического действия ивабрадина для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных с хронической ИБС в целом и со стабильной стенокардией, в особенности. Обращается внимание на то, что препарат уменьшает частоту, в первую очередь, «коронарных» составляющих конечных точек (инфаркт миокарда, реваскуляризация), существенно не влияя на частоту исходов, связанных с сердечной недостаточностью. Клинические эффекты ивабрадина у этой категории пациентов прицельно изучаются в продолжающемся в настоящее время исследовании SHIFT. Планирующееся в настоящее время исследование SIGNIFY должно ответить на вопрос о влиянии ивабрадина на прогноз у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Хотелось бы отметить развитие наших представлений о механизмах антиангинального и противоишемического действия ивабрадина. Если ранее мы говорили исключительно об упоминавшихся выше ЧСС-зависимых противоишемических эффектах препарата, то в настоящее время уже появляются данные (пока в экспериментальных работах), позволяющие предполагать у него наличие таких эффектов, которые могут быть названы плейотропными и кардиопротекторными (Heusch G., 2009).

Суммируя представленную информацию, необходимо подчеркнуть, что ивабрадин и до BEAUTIFUL уже был разрешен и рекомендован в качестве антиангинального и противоишемического препарата. Сейчас, после BEAUTIFUL, где он продемонстрировал позитивное влияние на прогноз у больных хронической ИБС со сниженной систолической функцией ЛЖ (преимущественно в отношении «коронарных» компонентов конечных точек), этот препарат получает дополнительный стимул к усилению своих позиций в лечебной практике как препарат выбора для комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами или как альтернатива им в случае их непереносимости.

## Литература

1. Tardif J C, Camm J. European Society of Cardiology (ESC) 2007. Abstract (N85964).
2. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26:2529-2536.
3. K. Fox et al. Am Heart J.2006; 152; 860–866.
4. Tander M., Borer J.S., Tardif J C. Efficacy of If Inhibition with Ivabradine in Different Subpopulations with Stable Angina Pectoris. Cardiology 2009; 114: 116–125.