
Ивабрадин – новый препарат в лечении ишемической болезни сердца

О.А. Манешина, С.Б. Ерофеева, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Ivabradine – a new agent for coronary heart disease treatment

O.A. Maneshina, S.B. Erofeeva, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University. Moscow, Russia.

Обзор посвящен ивабрадину – первому I_f ингибитору избирательного и специфического действия, снижающему частоту сердечных сокращений (ЧСС). Известно, что ЧСС является независимым фактором риска, увеличивающим общую смертность, внезапную смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Ивабрадин, специфически связываясь с f-каналами клеток синусового узла и дозозависимо ингибируя их, обеспечивает снижение ЧСС как в покое, так и при максимальной физической нагрузке без изменения среднего артериального давления. В трех крупных клинических исследованиях было показано, что ивабрадин, наряду с благоприятным профилем переносимости, обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, такой же, как и у существующих в настоящий момент препаратов для лечения стенокардии: β-адреноблокаторов и антагонистов кальция. Это позволяет рассматривать препарат в качестве альтернативы существующим антиангинальным средствам при наличии к ним противопоказаний или развития побочных эффектов.

Ключевые слова: ивабрадин, I_f ингибитор, частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца, смертность.

The review is devoted to ivabradine – the first I_f selective and specific inhibitor, reducing heart rate (HR). It is well known that HR is an independent risk factor, increasing incidence of all-cause, sudden, and cardiovascular death. Ivabradine specifically and dose-dependently binds to f-channels of sinus node cells, inhibits them, and facilitates HR reduction at rest or during maximal physical workload, without affecting mean blood pressure. In three large clinical trials, ivabradine was well-tolerated and demonstrated substantial antianginal and antiischemic effectiveness, at least similar to that for modern antianginal medications – beta-blockers or calcium antagonists. Therefore, ivabradine could be regarded as alternative to modern antianginal medications, in case of contraindications to or adverse effects of standard therapy.

Key words: Ivabradine, I_f inhibitor, heart rate, coronary heart disease, mortality.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Значительная доля приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), которая может проявляться внезапной смертью (ВС), инфарктом миокарда (ИМ) или стенокардией. Приблизительно в 50% случаев первичным проявлением ИБС является стенокардия с характерным симптомокомплексом боли или дискомфорта загрудинной локализации, возникающих на фоне физической или психоэмоциональной нагрузок.

Несмотря на значительные успехи вторичной профилактики стабильной стенокардии (СС) при

применении аспирина, статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), продемонстрированные в крупных, клинических, рандомизированных исследованиях, стенокардия все еще остается одной из наиболее важных проблем современной медицины [1].

Патофизиологическим субстратом стенокардии является миокардиальная ишемия, возникающая при несоответствии потребности миокарда в кислороде его реальной доставке. У большинства пациентов с типичными симптомами СС диагностируется значительный стеноз, по крайней мере, одного из основных эпикардиальных сосудов, что создает предпосылки возникновения боли при уве-

личении физической активности или психоэмоциональных стрессах. Однако, необходимо помнить, что индуцировать стенокардию могут и такие факторы как анемия, аортальный стеноз, аритмии, гипертрофия миокарда при отсутствии значимых признаков поражения коронарных артерий (КА), также приводящие к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

Снижение приступов стенокардии наряду с повышением функционального статуса пациентов, улучшением качества жизни (КЖ) и прогноза являются основными целями лечения стенокардии.

В настоящее время известно, что наиболее важным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде, является частота сердечных сокращений (ЧСС), а контроль ЧСС, индуцированной физическими нагрузками (ФН), рассматривается как доминирующая стратегия лечения стенокардии. Доказательством правоты этих утверждений стали успехи использования препаратов, снижающих ЧСС у пациентов, страдающих ИБС, по их влиянию на снижение уровня смертности.

Какие эффекты опосредуются через снижение ЧСС?

- Во-первых, ЧСС является ключевым фактором, определяющим потребление кислорода миокардом, снижение этого показателя благоприятно повышает ишемический порог.
- Во-вторых, ЧСС является основным определяющим фактором времени диастолического наполнения; т.к. кровенаполнение КА происходит во время диастолы желудочков, то увеличение продолжительности диастолы желудочков будет приводить к увеличению коронарной перфузии [2].
- ЧСС, вероятно, является важным звеном патогенеза коронарного атеросклероза, что было подтверждено в ряде исследований на экспериментальных моделях животных [2].

Среди лекарственных средств, широко используемых в лечении стенокардии, только два класса препаратов способны снижать ЧСС: β -адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция (АК) недигидропиридинового ряда.

В течение последних десятилетий БАБ рассматривают в качестве препаратов первой линии в лечении СС, в особенности у пациентов с перенесенным ИМ или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). БАБ снижают количество приступов стенокардии, улучшают функциональное состояние пациентов, снижают смертность. Однако, несмотря на продемонстрированную в крупных, клинических исследованиях безопасность и эффективность БАБ, назначение врачами препаратов этой группы, также как и приверженность пациентов лечению БАБ, ограничиваются их побочными эффектами. К ним относятся бронхоспазм, нарушение атриовентрикулярной проводимости,

слабость, сексуальные нарушения, депрессия, желудочно-кишечные расстройства, утяжеление течения заболеваний периферических артерий. БАБ могут также увеличивать резистентность КА и лимитировать индуцированное нагрузкой увеличение коронарного кровотока. Не стоит забывать о влиянии БАБ на метаболические процессы.

При наличии противопоказаний или плохой переносимости БАБ, согласно существующим рекомендациям, пациенту показано назначение АК недигидропиридинового ряда, также способных снижать ЧСС.

Недигидропиридиновые АК верапамил и дилтиазем снижают ЧСС на 6-7 уд/мин., они способны уменьшать риск смерти и нефатального повторного ИМ у пациентов после перенесенного острого ИМ без сердечной недостаточности (СН) или систолической дисфункции.

Механизмы действия БАБ и АК неспецифичны, и, наряду со снижением ЧСС, препараты обладают рядом других эффектов. Это, с одной стороны, затрудняет оценку действия «чистого» снижения ЧСС, а, с другой стороны, может быть даже вредным для пациента при наличии у него противопоказаний к использованию препаратов.

Поиск препарата, способного избирательно влиять на ЧСС, не изменяя других электрофизиологических параметров миокарда, велся достаточно давно. Ивабрадин стал первым препаратом, специфически снижающим ЧСС за счет ингибирования ионных токов I_T и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации. Снижая ЧСС, ивабрадин уменьшает потребность миокарда в кислороде и повышает доставку кислорода к миокарду, что определяет показания к его назначению при стенокардии напряжения. Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяет сохранить сократимость миокарда, что особенно актуально в отношении пациентов с систолической дисфункцией [2].

В трех рандомизированных клинических исследованиях было показано, что ивабрадин является эффективным антиишемическим препаратом, который обладает способностью снижать ЧСС и улучшать толерантность к ФН у пациентов со СС.

Механизм действия ивабрадина

Известно, что в специализированных клетках сердца, обладающих свойствами водителя ритма, а именно, в клетках синусового узла, существует спонтанная диастолическая («пейсмекерная») деполяризация водителя ритма. Эта деполяризация медленно доводит мембранный потенциал до порогового напряжения, а после достижения порогового напряжения запускается потенциал действия; Она (4 фаза потенциала действия) в «пейсмекер-



Рис. 1 Потенциал действия синусового узла.

ных» клетках возникает за счет действия ионного $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса. Поток положительно заряженных ионов внутрь клетки водителя ритма определяет диастолическое изменение деполяризации [3] (рисунок 1).

В образовании потенциала действия синусового узла последовательно участвуют различные ионные токи. Наиболее важным в запуске и регуляции спонтанной диастолической деполяризации является «пейсмекерный» ток I_f [4]. Очевидно, что препараты, подавляющие ионный ток I_f , будут влиять только на ЧСС, в то время как препараты неселективного действия оказывают комплексное влияние на потенциал действия, которое, в свою очередь, может приводить к нарушениям электрофизиологических параметров миокарда.

Ключевым механизмом, через который автономная нервная система осуществляет регуляцию ЧСС, является модуляция I_f тока циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Это осуществляется следующим образом: медиатор адренергических синапсов, норадреналин, за счет стимуляции активности аденилатциклазы и выработки цАМФ, увеличивает I_f ток; цАМФ действует непосредственно на f-канал и способствует его открытию за счет смещения мембранного потенциала к более положительному значению. Медиатор парасимпатической нервной системы ацетилхолин, напротив, подавляет выработку цАМФ, тем самым смещая мембранный потенциал в сторону отрицательных значений и снижая вероятность открытия f-каналов [5].

Ивабрадин проникает в пору канала и связывается с блокирующим участком, но это происходит лишь в том случае, если канал находится в открытом состоянии. После этого ивабрадин подавляет I_f ток, что и обеспечивает его эффективность в снижении ЧСС. Анализ специфических свойств связывания препарата с f-каналами привели к концепции «зависимой терапевтической полезности», клиническое значение которой заключается в

том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания ивабрадина. Таким образом, эффективность ивабрадина возрастает при увеличении ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо. Через механизм снижения спонтанной диастолической деполяризации ивабрадин обеспечивает развитие отрицательного хронотропного эффекта при минимальном влиянии на реполяризацию (рисунок 2).

Ивабрадин в лечении стабильной стенокардии

Воздействие на основные факторы патогенеза стенокардии, наряду с доказанной антиишемической эффективностью препарата в эксперименте и уникальным механизмом действия, создали предпосылки к проведению крупных, клинических исследований препарата у больных СС.

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов СС оценивали в ряде контролируемых исследований. Первым из них стало двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 360 пациентов. Основная цель этого проекта заключалась в оценке антиангинального и антиишемического эффектов у пациентов со СС на фоне терапии различными дозами ивабрадина (Кораксан[®], фармацевтическая компания Сервье, Франция) [6].

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы на четыре терапевтические группы, получавшие ивабрадин (2,5; 5 или 10 мг два раза в сутки) или плацебо в течение 2 недель. После этого начинался открытый период приема ивабрадина (10 мг 2 раза в сутки) и дальнейшая рандомизация на 2 группы: продолжающую прием ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки или прекращающую прием препарата и принимающую плацебо в течение 1 недели (рисунок 3).

Столь сложный дизайн исследования был выбран не случайно: во-первых, это позволяло оценить эффективность и переносимость терапии

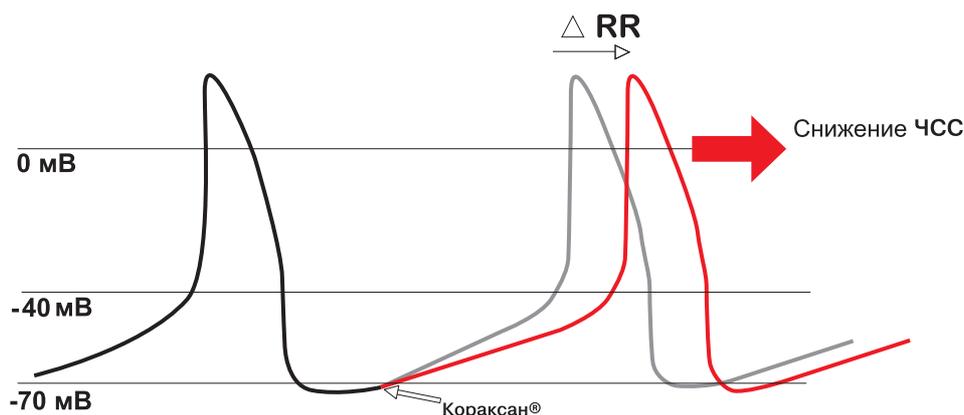


Рис. 2 Изменения потенциала действия синусового узла под действием ивабрадина (Кораксан®).

ивабрадином в сравнении с плацебо, во-вторых, оценить эффективность и переносимость различных доз препарата, и, в-третьих, проанализировать эффект препарата после прекращения лечения и вероятность развития синдрома отмены.

Критерии эффективности. Критериями оценки эффективности были показатели нагрузочных тестов (НТ): время до развития снижения сегмента ST на 1 мм и время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии во время ТФН, который проводили в строго определенное время на фоне минимальной концентрации препарата в крови – через 12 часов после приема последней дозы препарата. В дополнение, во время выполнения исследования анализировались изменения параметров ТФН, включая время до возникновения приступа стенокардии.

Оценка безопасности. Безопасность препарата изучалась по сообщениям о нежелательных явлениях, показателям функционирования жизненно важных органов, регистрации кардиоваскулярных

событий – артериального давления (АД) во время НТ, электрокардиография (ЭКГ) в покое, по результатам 24-часового холтеровского мониторирования (ХМ) и лабораторным анализам.

Антиишемическая эффективность. Во всех терапевтических группах больных, получавших ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, отмечали дозозависимое снижение ЧСС в покое и на фоне ФН на 15 и 14 уд/мин, соответственно, в сравнении с плацебо.

Снижение ЧСС сопровождалось значительными линейными дозозависимыми антиишемическим и антиангинальным эффектами препарата. Эти параметры оценивали по увеличению времени до появления 1 мм депрессии сегмента ST по данным ЭКГ и времени до возникновения лимитирующей стенокардии при проведении ТФН на фоне минимального уровня концентрации ивабрадина в крови (рисунок 4).

Подтверждение антиишемической эффективности ивабрадина было получено и по другим пара-

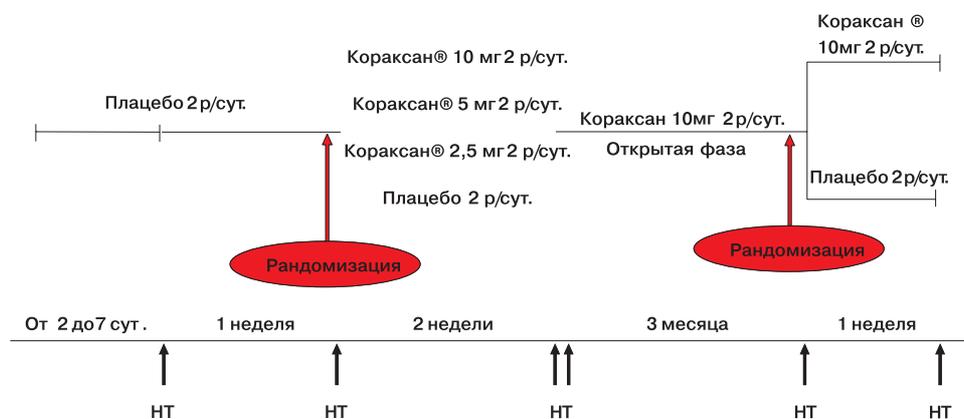


Рис. 3 Дизайн многоцентрового, международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ивабрадина у больных стенокардией [6].

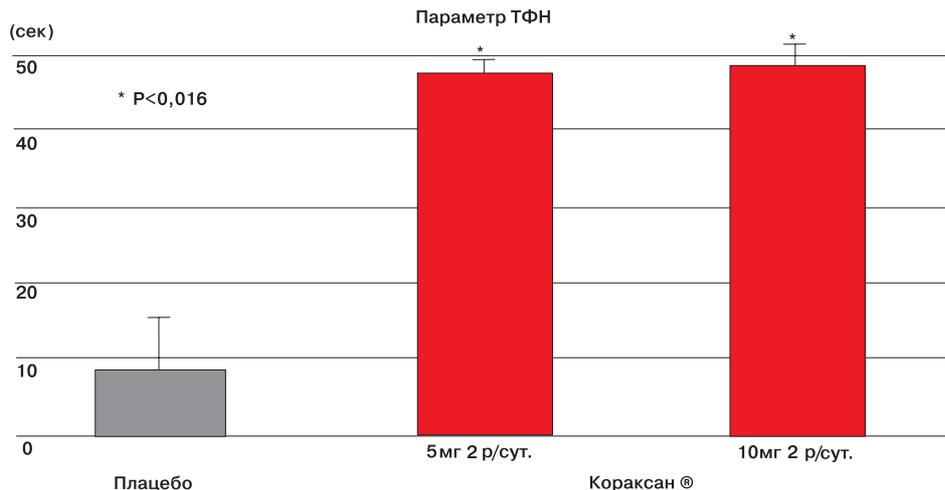


Рис. 4 Антиишемическая и антиангинальная активность ивабрадина (Кораксана®).

метрам ТФН: времени до возникновения приступа стенокардии, общему увеличению объема выполненной работы или снижению величины двойного произведения (ДП) – ЧСС x АД.

Во второй части исследования, когда все пациенты получали ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, сохранялось улучшение самочувствия, достигнутое у пациентов на фоне приема ивабрадина в течение первого, двойного слепого периода, что свидетельствует о сохранении антиишемической и антиангинальной эффективности препарата в течение длительного времени. Благоприятный эффект наблюдался и при переводе пациентов, получавших на двойном слепом этапе плацебо, на ивабрадин в открытом периоде исследования.

В последней, двойной слепой фазе исследования с отменой препарата и назначением плацебо пациенты в течение недели получали ивабрадин или плацебо с целью оценки эффектов после прекращения терапии. У пациентов, продолжавших получать ивабрадин, антиангинальный и антиишемический эффекты, достигнутые ранее во время открытой фазы исследования на фоне терапии ивабрадином, сохранились и в третьей фазе. Однако у пациентов, получавших плацебо, было отмечено значительное ухудшение параметров ТФН.

На фоне терапии ивабрадином значительно уменьшилась частота ангинозных приступов, которые самостоятельно регистрировались пациентами за время участия в программе, и потребность в нитратах в сравнении с плацебо.

Переносимость ивабрадина. Единственными побочными эффектами препарата зафиксированы зрительные симптомы, частота возникновения которых составила ~ 15% у пациентов, лечившихся ивабрадином в дозе 10 мг 2 раза в сутки, и < 2% у пациентов в группах, получавших 2,5 и 5 мг ивабрадина. Эти симптомы проявлялись преходящими

вспышками яркости в ограниченных полях зрения, отчасти связанными с изменениями интенсивности света. Эти зрительные симптомы были незначительными и хорошо переносились; только 1% пациентов выбыл из участия в исследовании из-за их развития. Все зрительные симптомы носили обратимый характер и купировались после прекращения приема препарата [7].

Это первое, крупное исследование позволило сделать важные выводы в отношении роли ивабрадина в лечении стенокардии:

- ивабрадин обладает высокой антиишемическим и антиангинальным эффектами и хорошей переносимостью;
- терапия ивабрадином не приводит к развитию толерантности;
- прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

После получения первых результатов клинической эффективности ивабрадина в сравнении с плацебо, были инициированы два последующих исследования сравнительной эффективности препарата с лекарственными средствами, рекомендованными для лечения стенокардии: БАБ атенололом и АК амлодипином. Цель этих исследований заключалась в том, чтобы сравнить антиишемическую и антиангинальную эффективность ивабрадина с БАБ, препаратом первого ряда в лечении стенокардии, и АК, его существующей альтернативой, что позволило бы определить место ивабрадина в терапии стенокардии напряжения.

Исследование INITIAIVE (International Trial on the Treatment of angina with IvabradinE versus atenolol)

Результаты второго, крупного, клинического исследования по применению ивабрадина у пациентов со СС показали, что ивабрадин, по крайней

мере, не менее эффективен, чем атенолол [8]. Рандомизированное, двойное слепое, международное, контролируемое исследование в параллельных группах INITIAIVE проводили с целью сравнительной оценки антиишемической и антиангинальной эффективности ивабрадина и атенолола в большой популяции пациентов со стенокардией напряжения.

Дизайн исследования. В исследование были включены 939 пациентов со СС, которые в течение 4 месяцев получали ивабрадин или атенолол. Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы на три группы: I и II группы получали ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки, III группа – атенолол 50 мг/сут. в течение 1 месяца. В последующем дозы увеличивались: доза ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в сутки или 10 мг 2 раза в сутки в первых двух группах; доза атенолола до 100 мг/сут. в III группе, и лечение продолжалось еще в течение 3 месяцев. Результаты оценивались на 4 месяце исследования. В период минимальной и максимальной концентраций препарата в крови выполняли ТФН – тредмил-тест.

Результаты исследования. Уже через месяц от начала терапии в группе атенолола и в группах ивабрадина было отмечено повышение общей продолжительности ФН. Однако стандартизированное различие составило 6,7 секунд в пользу ивабрадина. Показатель общей продолжительности ФН был основным критерием антиишемической эффективности и оценивался при выполнении ТФН на минимуме концентрации препаратов в крови. Определялись и другие параметры ТФН. К ним относились: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, изменения параметров НТ при максимальном уровне концентрации препарата в крови и частота приступов стенокардии; для этих показателей также обнаружена тенденция в пользу ивабрадина.

Через 4 месяца терапии общая продолжительность нагрузки при выполнении ТФН увеличилась на 86,8 и 91,7 секунд в I и II группах, получавших ивабрадин в дозах 7,5 и 10 мг 2 раза в сутки соответственно, и на 78,8 секунд в группе атенолола 100 мг/сут. Скорректированные различия в пользу ивабрадина по сравнению с атенололом составили 10,3 и 15,7 секунд для 7,5 мг и 10 мг два раза в сутки, соответственно.

Полученные результаты нашли подтверждение и в других параметрах ТФН: время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии и время до депрессии снижения сегмента ST на 1 мм.

Антиангинальная эффективность. Антиангинальная эффективность оценивалась по частоте возникновения приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах. Ивабрадин на две трети уменьшал частоту приступов стенокардии. Потребность в нитратах короткого действия уменьшилась на три четверти.

Переносимость. Частота возникновения побочных эффектов была низкой и сопоставимой во всех терапевтических группах. Оба лекарственных препарата обладали хорошей переносимостью. В группах, лечившихся ивабрадином, частота появления зрительных симптомов была сходной с результатами предыдущего исследования.

Результаты сравнительного, трехмесячного, рандомизированного, контролируемого, двойного слепого, мультицентрового исследования антиангинальной и антиишемической эффективности I_f ингибитора ивабрадина в сравнении с амлодипином в режимах монотерапии у пациентов со СС были представлены в 2004г [9]. В исследовании участвовали 1135 пациентов с документально подтвержденной ИБС и СС. После предварительного периода, в течение которого все препараты были заменены на плацебо, пациенты были рандомизированы на группы, лечившихся ивабрадином в дозе 7,5 мг, 10 мг два раза в сутки и амлодипином в дозе 10 мг один раз в сутки.

Антиишемическая и антиангинальная эффективность и переносимость терапии анализировались по тем же критериям, что в исследовании INITIAIVE.

Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах, что подтвердило антиангинальную и антиишемическую эффективность ивабрадина, сравнимые с амлодипином.

Основное отличие больных из группы ивабрадина заключалось в более низкой ЧСС и величине ДП в покое и при максимальной ФН.

При оценке антиангинальной эффективности препаратов отмечено снижение количества приступов стенокардии на две трети и уменьшение потребности в нитратах короткого действия в два раза во всех терапевтических группах (рисунок 5).

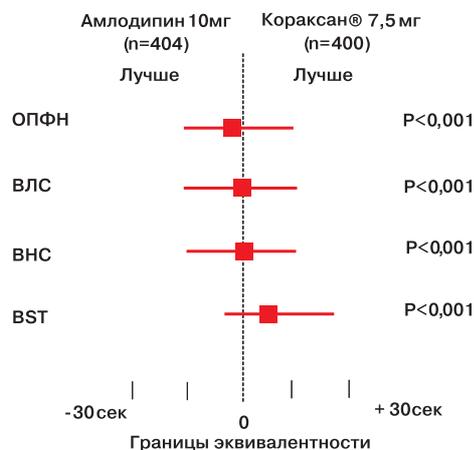


Рис. 5 Сравнительная эффективность ивабрадина (Кораксан®) и амлодипина.

Частота нежелательных побочных эффектов была низкой, и оба терапевтические режима показали высокую переносимость. Наиболее частым побочным эффектом в группе ивабрадина было возникновение зрительных симптомов. Отмеченные побочные эффекты были умеренными по силе и спонтанно исчезали в ходе терапии. У пациентов, лечившихся амлодипином, было отмечено появление отеков лодыжек, приведших в некоторых случаях к отмене препарата.

Результаты этого исследования позволили заключить, что при назначении ивабрадина в дозах 5 мг и 7,5 мг 2 раза в сутки значимо и дозозависимо увеличивалась продолжительность ФН при достижении антиангинальной и антиишемической эффективности, сравнимой с БАБ атенололом 100 мг/сут. и АК амлодипином 10 мг/сут.

Таким образом, в трех крупных исследованиях было показано, что ивабрадин, наряду с благоприятным профилем переносимости, обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, не худшей, чем

у существующих в настоящий момент препаратов для контроля СС: БАБ и АК. Это, во-первых, подтверждает правильность концепции специфического и селективного ингибирования I_f , как основы терапевтической стратегии в лечении пациентов с ИБС и СС и, во-вторых, позволяет рассматривать препарат как альтернативу существующим антиангинальным средствам в случае наличия к ним противопоказаний или развития серьезных побочных эффектов на фоне стандартной терапии. Селективное воздействие на ЧСС без влияния на другие электрофизиологические и гемодинамические параметры наряду с благоприятным профилем переносимости создают значительные перспективы использования препарата для лечения этой категории больных.

Высокая прогностическая значимость снижения ЧСС у пациентов с ССЗ, наряду с полученными доказательствами эффективности препарата у пациентов со стенокардией, диктуют необходимость дальнейшего изучения роли ивабрадина в лечении ССЗ.

Литература

1. Fox K, Ferrari R. Heart rate management in stable angina Taylor and Francis, London and NY, 2005.
2. DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective I_f Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64(16): 1757-65.
3. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et al. Cardiac Electrophysiology: from cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995; 228-45.
4. Zaza A, Rosen MR. An introduction to Cardiac Physiology. Amsterdam, Netherlands: OPA2000; 59-82.
5. Lenfant J, Bois P. Selective and Specific I_f inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N.Singh and Paul M.Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins 2003.
6. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradin, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
7. Demontis GC, Moroni A, Gravante B, et al. Functional characterisation and subcellular localisation of HCN 1 channels in rabbit retinal rod photoreceptors. *J Physiol* 2002; 542(Pt 1): 89-97.
8. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.
9. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. *Eur Heart J* 2004; 25(Suppl.): 138 [A878].

Поступила 14/02-2006