

## Оценка эффективности терапии с применением ивабрадина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

С.Г. Канорский<sup>1</sup>, В.Г. Трегубов<sup>2\*</sup>, В.М. Покровский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Городская больница № 2. Краснодар, Россия

## Ivabradine therapy effectiveness in patients with chronic heart failure, Functional Class III

S.G. Kanorskiy<sup>1</sup>, V.G. Tregubov<sup>2\*</sup>, V.M. Pokrovskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University; <sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 2. Krasnodar, Russia

**Цель.** Оценить эффективность терапии ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III функционального класса (ФК) в плане оценки его влияния на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

**Материал и методы.** В исследование были включены 100 пациентов с ХСН III ФК на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ) III стадии, которым назначалась комплексная терапия. После рандомизации первую группу (I гр.) составили 56 пациентов (возраст  $62,9 \pm 1,8$  лет), где был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения в дозе  $59,1 \pm 4,5$  мг/сут. Во вторую гр. (II гр.) — 44 пациента (возраст  $59,4 \pm 1,3$  лет), которым назначали ингибитор I<sub>f</sub> каналов ивабрадин в дозе  $12,1 \pm 2,3$  мг/сут. в случаях, когда использование β-адреноблокаторов (β-АБ) оказалось невозможным. Исходно и через 6 мес. проводились: тредмилометрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO<sub>2</sub>max) при нагрузке (ФН), эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) плазмы крови. Для объективного количественного определения РАС выполняли пробу сердечно-дыхательного синхронизма.

**Результаты.** Терапия с применением ивабрадина улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к ФН, вызвала позитивное влияние на содержание NT-proBNP плазмы крови и VO<sub>2</sub>max при ФН, в большей степени положительно влияла на РАС.

**Заключение.** Ивабрадин, вероятно, может служить альтернативой β-АБ при невозможности их применения у пациентов с ХСН III ФК на фоне ИБС и/или ГБ III стадии.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, метопролола сукцинат, ивабрадин, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

**Aim.** To assess the effectiveness of ivabradine-including therapy, as well as the effects of ivabradine on regulatory-adaptive status (RAS), in patients with chronic heart failure (CHF), Functional Class (FC) III.

**Material and methods.** The study included 100 patients with FC III CHF and coronary heart disease (CHD) and/or Stage III arterial hypertension (AH). The participants were previously prescribed a complex treatment regime. After randomisation, Group I included 56 patients (mean age  $62,9 \pm 1,8$  years), who were additionally administered metoprolol succinate extended-release (mean dose  $59,1 \pm 4,5$  mg/day). Group II (n=44; mean age  $59,4 \pm 1,3$  years) was additionally administered an I<sub>f</sub> channel inhibitor ivabradine, when beta-adrenoblocker (BAB) therapy was not possible. At baseline and 6 months later, participants underwent treadmill test (with VO<sub>2</sub>max assessment), echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring, and the measurement of plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). RAS status was qualitatively assessed in a cardio-respiratory synchronism test.

**Results.** Ivabradine-including therapy improved myocardial structure and function, increased exercise capacity, and demonstrated positive effects on plasma NT-proBNP levels, VO<sub>2</sub>max during treadmill test, and RAS status.

**Conclusion.** Ivabradine could be an alternative medication when BAB therapy is not possible in patients with FC III CHF and CHD and/or Stage III AH.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: vgtregubov@mail.ru

Тел.: +79882425125

[1 Канорский С.Г. — профессор кафедры госпитальной терапии, 2 Трегубов В.Г. (\*контактное лицо) — врач-кардиолог кардиологического отделения, 1 Покровский В.М. — заведующий кафедрой нормальной физиологии]

**Key words:** Chronic heart failure, metoprolol succinate, ivabradine, cardio-respiratory synchronism, regulatory-adaptive status.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается наиболее распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным следствием практически всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значимость этой проблемы увеличивается в связи с постарением населения и улучшением выживаемости при инфаркте миокарда (ИМ) [1-3]. Достаточно редки сообщения об улучшении прогноза при фармакотерапии ХСН [4], в то время как эффективное немедикаментозное лечение показано узкому кругу специально отобранных пациентов [5,6] и в целом малодоступно по экономическим причинам.

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), > 70 уд./мин, является независимым фактором риска (ФР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или ХСН, увеличивающим сердечно-сосудистую смертность, частоту развития ИМ, госпитализаций из-за ХСН, необходимости операций реваскуляризации [7,8]. Эта зависимость также прослеживается в популяциях пожилых людей, пациентов с ГБ, сахарным диабетом (СД), больных, перенесших операцию коронарного стентирования [9]. Повышенная ЧСС в покое — независимый ФР ССЗ и осложнений у здоровых мужчин и женщин [10]. ЧСС рассматривается как основной фактор, определяющий потребность миокарда в кислороде и уровень метаболических запросов организма. Урежение ЧСС с помощью β-адреноблокаторов (β-АБ) сопровождается улучшением прогноза больных, перенесших ИМ [11]. При ХСН отрицательный хронотропный эффект β-АБ в значительной мере объясняет сокращение ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), сохранение энергетических ресурсов миокарда и снижение смертности [12].

Однако применение β-АБ, показанных при многих ССЗ, в значительной степени ограничивается их побочными эффектами: повышение тонуса бронхов и периферических артерий, нарушения физической и умственной работоспособности, эректильная дисфункция и др. Отрицательный хронотропный, дромотропный и инотропный эффекты β-АБ лимитируют их назначение у пациентов с брадикардией, атриовентрикулярными блокадами, артериальной гипотензией, тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ [13]. Это свидетельствует в пользу применения препаратов, избирательно контролирующих ЧСС и не ухудшающих функциональное состояние организма, в частности селективного ингибитора I<sub>f</sub> каналов синусового узла (СУ) ивабрадина [14]. Ивабрадин не только безопасен у пациентов с тяжелой ХСН, но и ограничивает у них ремоделирование ЛЖ [15-17].

Современные методы диагностики позволяют определять нарушения геометрии и функции сердца, выяснять их причины и механизмы развития, оцени-

вать органопротективное влияние проводимого лечения [18,19]. Между тем в процессе лечения нередко недостаточно внимания уделяется функциональному состоянию организма в целом — резерву его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [20]. В литературе отсутствуют сведения о влиянии терапии с применением ивабрадина на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с тяжелой ХСН.

Цель исследования — определение эффективности терапии с использованием ивабрадина у пациентов с ХСН III ФК на базе оценки его влияния на РАС.

## Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с ХСН III функционального класса (ФК) на фоне ИБС и/или ГБ III стадии (стд.), которым назначали комплексную терапию (квинаприл, торасемид, спиронолактон). Кроме нее, после рандомизации в I группе (гр.) — 56 пациентов, назначали метопролола сукцинат замедленного высвобождения. Во II гр. вошли 44 пациента, которым назначали ингибитор I<sub>f</sub> каналов ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) в случаях, когда использование β-АБ оказалось невозможным: наличие противопоказаний, побочные эффекты (ПЭ), отказ пациентов (таблица 1). Начальная доза метопролола сукцината составляла 12,5 мг/сут. однократно, для ивабрадина — 10 мг/сут. двукратно. Титрование доз осуществлялось с интервалом 2-4 нед. до оптимальных, с учетом индивидуальной субъективной переносимости и показателей гемодинамики. На проведение исследования получено разрешение регионального Этического комитета. От пациентов, участвовавших в исследовании, получено письменное информированное согласие.

Исходно и через 6 мес. терапии были выполнены:

- тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок (ФН) по 3 мин каждая, для оценки толерантности к ФН (ТФН), максимального потребления кислорода (VO<sub>2</sub>max) при ФН и выявления скрытой коронарной недостаточности;

- эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;

- суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля (СП) АД;

- тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;

- проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) на аппарате РНС МИКРО (Россия) для оценки РАС [21], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора с анализом исходной ЧСС, минимальной и максимальной

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН III ФК (M±m)

Показатель	I гр. МС (n=56)	II гр. ИВ (n=44)
Возраст, годы	62,9±2,8	59,4±2,3
Пол, мужчины/женщины	30/26	20/24
Анамнез ГБ, годы	10,3±1,2	9,8±0,7
Анамнез ИБС, годы	6,8±0,7	7,1±0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5±0,5	28,2±0,8
Суточная доза, мг	59,1±4,5	12,1±2,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; МС — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

Таблица 2

Показатели СМАД у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии с использованием метопролола сукцината (M±m)

Показатель	Исходно (n=56)		Через 6 мес. (n=56)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	167,1±6,3	144,3±5,1	128,7±5,8*	121,4±3,8*
ДАД, мм рт.ст.	102,2±4,8	92,4±4,8	88,5±4,7**	77,8±3,7*
ИВ САД, %	62,4±6,2	58,9±5,9	28,4±1,6*	27,8±1,9*
ИВ ДАД, %	57,7±2,6	49,8±6,4	25,1±2,4**	26,6±2,2*

Примечание: \* — p&lt;0,05; \*\* — p&lt;0,01 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Показатели СМАД у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии с применением ивабрадина (M±m)

Показатель	Исходно (n=44)		Через 6 мес. (n=44)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	161,4±4,9	138,6±5,6	131,9±5,5*	119,7±5,2*
ДАД, мм рт.ст.	99,2±5,9	93,7±5,7	84,6±5,3*	80,5±4,9*
ИВ САД, %	59,7±5,3	45,7±6,1	22,7±2,4*	23,9±2,8*
ИВ ДАД, %	61,5±4,8	54,6±7,2	26,8±3,1*	20,9±3,3**

Примечание: \* — p&lt;0,05; \*\* — p&lt;0,01 при сравнении с исходными значениями.

границ диапазона синхронизации, диапазона синхронизации, длительности развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекса РАС [22], интегрирующего два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = ДС/ДР на минимальной границе × 100, где ДС — диапазон синхронизации, ДР — длительность развития СДС).

В работу не включали пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, острыми церебральными и коронарными событиями в ближайшие с исследованием 12 мес., стенокардией напряжения III-IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов, фибрилляцией и трепетанием предсердий, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадами, кардио- и нейрохирургическими вмешательствами в анамнезе, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированными эндокринными расстройствами.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

В соответствии с результатами СМАД на фоне терапии с использованием метопролола сукцината достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днем на 23 % и ночью на 15,9 %, диастолическое АД (ДАД) днем на 13,4 % и ночью на 15,8 %, индекс времени (ИВ) САД днем на 54,5 % и ночью на 52,8 %, ИВ ДАД днем на 56,5 % и ночью на 46,6 % (таблица 2). На фоне терапии с применением ивабрадина достоверно уменьшались САД днем на 18,3 % и ночью на 13,6 %, ДАД днем на 14,7 % и ночью на 14,1 %, ИВ САД днем на 61,9 % и ночью на 47,7 %, ИВ ДАД днем на 56,4 % и ночью на 61,7 % (таблица 3). Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле АД у пациентов обеих гр.

По данным пробы СДС в результате терапии с использованием метопролола сукцината увеличивался индекс РАС на 16,3 %, уменьшались исходная ЧСС на 12,9 %, минимальная граница на 10,7 % и максимальная граница диапазона на 11,5 %, диапазон синхронизации на 26,8 %, длительность развития СДС на минимальной на 36,3 % и максимальной на 30,3 % границах. Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики

Таблица 4

Показатели СДС у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. MC (n=56)		II гр. ИВ (n=44)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Исходная ЧСС, уд./мин	82,8±2,0	72,2±1,9*	85,0±2,8	74,4±2,8*
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	81,7±1,8	73,0±1,6*	84,7±2,8	76,3±2,7*
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	84,7±1,7	75,0±1,7*	88,2±2,6	81,7±2,7*
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в мин	4,1±0,2	3,2±0,2*	4,6±0,4	6,3±0,3**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы в мин	35,3±1,4	22,5±1*	32,6±1,1	24,7±0,9**
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы в мин	38,9±1,5	27,1±0,9*	38,3±1,4	32,9±0,8**
Индекс РАС	11,8±0,6	14,1±0,9*	14,9±1,6	26,4±1,4**

Примечание: \* — p&lt;0,05, \*\* — p&lt;0,01 при сравнении с исходными значениями; MC — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. MC (n=56)		II гр. ИВ (n=44)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР ЛЖ, мм	58,1±1,1	54,1±0,6*	57,8±1,7	53,4±1,1*
ЗС ЛЖ, мм	9,9±0,2	9,6±0,2	10,1±1,1	10,0±0,1
МЖП, мм	11,2±0,2	11,1±0,3	10,9±0,1	10,9±0,2
ФВ ЛЖ, %	48,1±1,6	53,1±1,1*	45,3±2,4	51,7±2,6*
ЛП, мм	40,9±0,7	40,7±0,7	43,1±1	41,0±0,7*
VE, см/с	50,6±1,7	55,2±2,5*	48,8±3,2	54,6±2,3*
VA, см/с	80,2±2,3	75,1±2,6*	78,1±2,9	70,2±2,5*
E/A	0,63±0,02	0,74±0,05*	0,62±0,04	0,78±0,02**
DTE, мс	286,3±15,3	251,8±16,7*	278,7±13,5	240,7±15,0*
IVRT, мс	147,9±9,5	126,8±8,7**	153,6±11,7	121,5±9,6**

Примечание: \* — p&lt;0,05, \*\* — p&lt;0,01 при сравнении с исходными значениями; MC — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

РАС. На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались диапазон синхронизации на 27 %, индекс РАС на 43,6 %, уменьшались исходная ЧСС на 12,5 %, минимальная граница диапазона на 9,9 %, максимальная граница диапазона на 7,3 %, длительность развития СДС на минимальной на 24,2 % и максимальной на 14,1 % границах. Указанная динамика отражает улучшение РАС (таблица 4).

По данным ЭхоКГ в результате терапии с использованием метопролола сукцината увеличивались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 9,4 %, пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V<sub>E</sub>) на 8,3 %, отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) на 14,9 %, уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 6,8 %, пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V<sub>A</sub>) на 6,4 %, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT<sub>E</sub>) на 12,1 %, время изоволюметрического расслабления (IVRT) на 14,3 %; существенно не изменялись толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), передне-задний размер левого предсердия (ЛП). На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались ФВ ЛЖ — на 12,4 %, V<sub>E</sub> — на 10,6 %, E/A — на 20,5 %, уменьшались КДР ЛЖ — на 7,6 %, передне-задний размер ЛП — на 4,8 %, V<sub>A</sub> — на 10,1 %, DT<sub>E</sub> — на 13,6 %, IVRT — на 20,9 %,

существенно не изменялись толщина ЗС ЛЖ и МЖП. Указанные изменения отражают несколько большее, в сравнении с метопролола сукцинатом, положительное влияние ивабрадина на структурные и функциональные кардиальные нарушения (таблица 5).

Результаты тредмилотрии показывают, что при терапии с использованием метопролола сукцината увеличивались максимальная ФН на 12,5 %, VO<sub>2</sub>max при нагрузке — на 15,7 %, уменьшались ДП на 9,2 %, содержание NT-proBNP в плазме крови на 30,8 %. На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались максимальная ФН на 13,3 %, VO<sub>2</sub>max при нагрузке на 17,9 %, уменьшались ДП на 11,4 %, содержание NT-proBNP в плазме крови на 37,3 %. Указанная динамика отражает повышение ТФН и уменьшение нейрогуморальной активности у пациентов обеих гр. (таблица 6).

## Обсуждение

Очевидно, что медикаментозная терапия ХСН требует достаточно чувствительных и специфичных методов контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику органических поражений, но и функциональное состояние организма в целом, его способность к регуляции и адаптации. Любой регуляторно-адаптивный сдвиг — это, в первую очередь, многоуровневая реакция вегетативной



Таблица 6

Показатели тредмилотрии и NT-proBNP у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. МС (n=56)		II гр. ИВ (n=44)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
ДП	249,1±10,6	226,2±9,6*	238,6±9,5	211,3±11,2*
Максимальная нагрузка, METs	5,6±0,2	6,4±0,3*	5,9±0,3	6,8±0,4*
VO <sub>2</sub> max, мл × кг <sup>-1</sup> × мин. <sup>-1</sup>	11,2±0,5	13,3±0,4*	11,9±0,6	14,5±0,5*
NT-proBNP, пг/мл	1320,3±56,6	913,3±49,1*	1281,6±64,3	803,8±38,7*

Примечание: \* — p&lt;0,05 при сравнении с исходными значениями; МС — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

нервной системы (ВНС); при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Поэтому, для объективной количественной оценки РАС применялась проба СДС, учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной, основанная на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы (ЦНС) [23].

Известно, что положительное действие ивабрадина проявляется удлинением диастолы, улучшением наполнения желудочков, увеличением ударного объема (УО) и времени коронарной перфузии, снижением потребности миокарда в кислороде [24]. Об улучшении РАС человека свидетельствуют расширение диапазона синхронизации, уменьшение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС [25]. В соответствии с результатами исследования комплексная терапия (квинаприл, торасемид, спиронолактон), дополненная ивабрадином, у пациентов с ХСН III ФК на фоне ГБ III стд. и/или ИБС в течение 6 мес. улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала ТФН, вызвала позитивные сдвиги в содержании NT-proBNP плазмы крови и VO<sub>2</sub>max при ФН, положительно влияла на РАС обследованных. Учитывая позитивные изменения показателей пробы СДС в динамике, ивабрадин улучшал функциональное состояние организма благодаря не только регрессу структурных и функциональных кардиальных нарушений, но и опосредованному влиянию на развивающийся при ХСН дисбаланс ВНС. В этом отношении он, по меньшей мере, оказался не хуже β-АБ.

Применение ивабрадина представляется особенно перспективным при систолической ХСН ишемического генеза. Его использование в эксперименте на кроликах, которым на 20 мин перевязывали коронарную артерию (КА), через 3 мес. приводило к увеличению ФВ ЛЖ на 35 % по сравнению с контрольной

гр. Причиной такого эффекта являлось не только длительное урежение ЧСС, но и оптимизация функции кальциевых насосов мембран кардиомиоцитов [26]. В экспериментальном исследовании на крысах ивабрадин не уступал β-АБ в способности ограничивать зону ИМ, моделируемого с помощью перевязки КА, и сохранении ФВ ЛЖ [27].

В новом, крупном, рандомизированном исследовании ивабрадина SHIFT участвовали > 6500 больных с ХСН II-IV ФК ишемической и неишемической этиологии, ФВ ЛЖ ≤ 35 %, синусовым ритмом ≥ 70 уд./мин [28]. Ивабрадин или плацебо назначали в дополнение к стандартной терапии ХСН, в 90 % случаев включавшей β-АБ. Селективный ингибитор I<sub>f</sub>-каналов снизил суммарное количество смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу ХСН на 18 % (p<0,0001), главным образом в результате уменьшения частоты госпитализаций с декомпенсацией ХСН на 26 % (p<0,0001). В гр. ивабрадина отмечалось снижение риска смерти от ХСН на 26 % (p=0,014), от сердечно-сосудистых — на 9 % (p=0,128) и всех причин — на 10 % (p=0,092), общего числа госпитализаций на 11 % (p=0,003) [29]. Нельзя исключить, что при назначении ивабрадина вместо β-АБ в случаях невозможности применения последних, позитивное прогностическое влияние селективного снижения ЧСС способно оказаться еще более выраженным. Клинические эффекты подобной альтернативной терапии весьма убедительны [30,31] и не противостоят этим оптимистическим представлениям.

В соответствии с полученными данными ивабрадин (Кораксан, Лаборатории Сервье, Франция) в составе комплексной терапии обеспечивал, по меньшей мере, сопоставимые с действием β-АБ позитивные эффекты у больных с ХСН III ФК и систолической дисфункцией ЛЖ на фоне ГБ и/или ИБС. Более того, в отличие от β-АБ, ивабрадин оказывал более выраженное положительное влияние на РАС. Следовательно, ивабрадин, вероятно, может служить альтернативой β-АБ при невозможности их применения у пациентов с тяжелой ХСН. Однако для подобного утверждения требуются доказательства, полученные в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях.

## Литература

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29 (19): 2388-442.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009; 119 (14): 1977-2016.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Ж серд недостат 2010; 1: 3-62.
4. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372 (9645): 1223-30.
5. Moss AJ. What we have learned from the family of multicenter automatic defibrillator implantation trials. Circ J 2010; 74 (6): 1038-41.
6. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehq337.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372 (9641): 817-21.
8. Bhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376 (9744): 886-94.
9. DiFrancesco D, Camm AJ. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine. Drugs 2004; 64 (16): 1757-65.
10. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. Am Heart J 2010; 159 (4): 612-9.
11. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007; 28 (24): 3012-9.
12. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009; 150 (11): 784-94.
13. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (15): 1341-62.
14. Heusch G, Schulz R. The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischemia. Eur Heart J 2007; Suppl. F: F8-14.
15. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnati L, et al. Ivabradine infusion in patients with severe heart failure is safe, reduces heart rate and increases left ventricular stroke volume and systolic work. Eur Heart J 2006; 27: Abstract Suppl. 330.
16. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selection and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004; 109 (13): 1674-9.
17. Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. Drugs Saf 2008; 31: 95-107.
18. Гуревич М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность — единство патогенеза и принципов лечения. РКЖ 2005; 6 (56): 91-5.
19. Трушинский З.К., Довгалюк Г.Р., Скрипная О.Ю. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии. Тер архив 2003; 75 (3): 57-9.
20. Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. Москва "Медицина" 2004; 288 с.
21. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860.
22. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга. 2010; 244 с.
23. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга. 2007; 143 с.
24. Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место ивабрадина — первого If ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качеств клин практ 2006; 1: 10-22.
25. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Усп физиолог наук 2003; 3: 68-77.
26. Couvreur N, Tissier R, Pons S, et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression. Eur Heart J 2010; 31 (12): 1529-37.
27. Zhang RL, Christensen LP, Tomanek RJ. Chronic heart rate reduction facilitates cardiomyocyte survival after myocardial infarction. Anat Rec (Hoboken) 2010; 293 (5): 839-48.
28. Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Eur J Heart Fail 2010; 12 (1): 75-81.
29. Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9757): 875-85.
30. Sette A, Martino A, Liroy E, et al. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21 (7): 815-7.
31. Zwicker C, Becker M, Lepper W, et al. Cardiogenic shock due to tachycardiomyopathy after heart transplantation: successful treatment with ivabradine. Cardiology 2010; 116 (3): 174-7.

Поступила 21/12-2010