

Изменятся ли наши взгляды на контроль частоты сердечных сокращений у больных стабильной стенокардией после исследования BEAUTIFUL?

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр, Волгоград, Россия

Will the BEAUTIFUL Study results change our views on heart rate control?

Yu.M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Region Cardiology Center. Volgograd, Russia

Статья посвящена результатам рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, в параллельных группах исследования BEAUTIFUL. Проанализирована позиция ингибитора I_f каналов ивабрадина в современном алгоритме антиангинальной терапии.

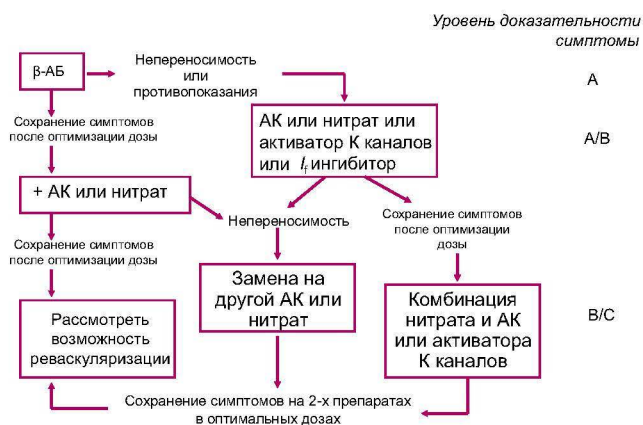
Ключевые слова: стабильная стенокардия, ингибитор I_f каналов, ивабрадин.

The article describes the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group BEAUTIFUL trial. The position of an I_f inhibitor ivabradine in the current algorithm of antianginal therapy is analyzed.

Key words: Stable angina, I_f inhibitor, ivabradine.

В последние годы частота сердечных сокращений (ЧСС) становится предметом все более пристального внимания и как независимый фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и как объект терапевтических воздействий, позволяющих улучшить прогноз у больных кардиологического профиля. В настоящее время в распоряжении кардиологов имеются убедительные данные о влиянии ЧСС на смертность и другие неблагоприятные исходы в общей популяции [1], у больных артериальной гипертонией (АГ) [2], ишемической болезнью сердца (ИБС) [3], инфарктом миокарда (ИМ) [4], с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5], а также у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам [6]. ЧСС оказалась тем фактором, который не только определяет потребление кислорода миокардом вместе с такими детерминантами как сократимость миокарда, пост- и преднагрузка левого желудочка (ЛЖ), но и отвечает при ее высоких значениях за развитие атеросклеротического процесса, повышение риска разрыва атеросклеротических бляшек (АБ) и развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [7,8].

Без преувеличения интерес к терапевтической стратегии лечения больных ССЗ, направленной на урежение ЧСС, способствовал появлению принципиально нового антиангинального средства ивабрадина — первого и единственного представителя класса ингибиторов I_f каналов, разрешенного к клиническому применению; в России препарат зарегистрирован под названием Кораксан® (Лаборатории Сервье, Франция). Он, действуя на уровне синусового узла (СУ) путем специфического связывания с I_f каналами СУ, обеспечивающего селективное снижение ЧСС. Именно высокая антиангинальная эффективность, а также отсутствие негативных эффектов на систолическую и диастолическую функции ЛЖ, тонус коронарных артерий, атриовентрикулярную (АВ) и внутрижелудочковую проводимость делают ивабрадин очень привлекательным для лечения пациентов, страдающих стенокардией, в т.ч. в случаях, когда другие пульс-урежающие препараты: β -адреноблокаторы (β -АБ), недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК), противопоказаны или имеются существенные ограничения к их применению. В этой связи становится понятным, почему ивабрадин при появлении



Примечание: Уровни доказательности: А — доказательства получены в нескольких рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) или мета-анализе; В — данные получены в одном РКИ или в больших не рандомизированных исследованиях; С — согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных анализов, регистров.

Рис. 1 Алгоритм антиангинальной терапии ЕОК (2006).

на фармацевтическом рынке очень быстро занял свое место в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению больных стабильной стенокардией [9], а также в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 [10].

Обратимся к алгоритму антиангинальной терапии, предложенному экспертами ЕОК в 2006г [9] (рисунок 1.) Этот алгоритм приводится и в рекомендациях ВНОК (второй пересмотр) 2008 [10]. Антиангинальная терапия у больных стабильной стенокардией должна начинаться с β-АБ. И лишь при непереносимости β-АБ или противопоказаниях к их применению перед практикующим врачом стоит альтернатива выбора между АК, нитратами пролонгированного действия, активатором калиевых каналов или ингибитором I_f каналов ивабрадином.

Следует подчеркнуть, что согласно рекомендациям выбор β-АБ для лечения пациентов стабильной стенокардией подразумевает стремление к назначению целевых доз препаратов, обеспечивающих, так называемый, *полный* антиангинальный эффект: для бисопролола — 10 мг/сут. однократно, метопролола CR — 200 мг/сут. однократно, атенолола — 100 мг/сут. однократно или 50 мг 2 раза в сутки. Не случайно, в алгоритме антиангинальной терапии ЕОК 2006 оптимизация дозы β-АБ рассматривается как обязательное условие перед принятием решения о проведении комбинированной терапии: сочетание β-АБ с дигидропиридиновым АК или нитратом.

При всей очевидности и кажущейся простоте такого подхода нельзя не заметить, что в реальной клинической практике β-АБ используются далеко не у всех больных стабильной стенокардией, а в случае их назначения преобладают субмаксимальные дозы препаратов. Уже через 1 месяц (мес.) после выписки из стационара пациентов, перенесших ИМ,

только 58,3 % больных (!) принимали β-АБ, а через 5 лет наблюдения, только 58 % (!) продолжили прием. Примечательно, что средние суточные дозы метопролола, атенолола и бисопролола составили всего 37,5 %, 50 % и 50 %, соответственно, от доз, обеспечивающих *полный* антиангинальный эффект [11]. Аналогичные данные были получены и в международной программе Euro Heart Survey of Stable Angina [12]. Было установлено, что до осмотра кардиолога из 3779 пациентов со стабильной стенокардией только 37 % больных лечились β-АБ. После осмотра кардиолога их число выросло до 67 %, однако оставшимся 33 % пациентов со стабильной стенокардией не назначались β-АБ, причем у каждого четвертого (!) из них имели место противопоказания к применению препаратов. Позже авторы программы показали, что через 12 мес. частота назначения β-АБ составила только 64 % и лишь у больных с верифицированным диагнозом ИБС или позитивными результатами неинвазивных тестов — 79 % и 74 %, соответственно [13]. Примечательно, что по данным международной программы Euro Heart Survey of Stable Angina у пациентов со стабильной стенокардией, все-таки принимающих β-АБ, в 50 % случаев ЧСС превышала 70 уд/мин [14].

Приведенные выше данные поднимают важные с практической точки зрения вопросы ведения больных стабильной стенокардией.

Во-первых, почему целевые значения ЧСС покоя (55–60 уд/мин) у больных стабильной стенокардией ассоциируются в рекомендациях только с терапией β-АБ? Вопрос вполне закономерен, поскольку пациенты со стабильной стенокардией далеко не всегда принимают эти пульс-урежающие антиангинальные средства, а если и принимают, то в дозах, не обеспечивающих отчетливой блокады β-адренорецепторов, что отражается наличием у больных высоких значений ЧСС.

Во-вторых, если в качестве альтернативы β-АБ рассматриваются другие пульс-урежающие антиангинальные средства (недигидропиридиновые АК или ивабрадин), то почему при этом не обозначается приоритет ивабрадина? Хорошо известно, что ивабрадин весьма эффективно контролирует ЧСС, не хуже, чем β-АБ, в то время как недигидропиридиновые АК проигрывают β-АБ по способности вызывать урежение ЧСС [15].

В-третьих, почему в алгоритме медикаментозной терапии, представленном в современных рекомендациях по ведению больных стабильной стенокардией [9,10], главным фактором, определяющим необходимость усиления или видоизменения антиангинальной терапии, указывается “сохранение симптомов заболевания” или “плохая переносимость”, но при этом не упоминаются значения ЧСС?

Наконец, в-четвертых, насколько эффективным и безопасным окажется совместное применение

ние β -АБ и ивабрадина? Такой подход выглядит вполне логичным с точки зрения более эффективного достижения целевых значений ЧСС у больных стабильной стенокардией, а значит и получения более выраженного антиангинального эффекта.

Попытаемся найти ответы на поставленные вопросы в результатах рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, в параллельных группах, международного исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion on the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction) [16], которые были впервые представлены в г. Мюнхене на Европейском конгрессе кардиологов 2008. Целью данного исследования явилось изучение влияния ивабрадина на сердечно-сосудистые события у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ. Кроме того, в исследовании BEAUTIFUL в группе плацебо анализировалось влияние повышенной ЧСС (≥ 70 уд/мин) на сердечно-сосудистые события у данной категории пациентов [17]. В исследование BEAUTIFUL [16] были включены 10917 пациентов с синусовым ритмом (ЧСС в покое ≥ 60 уд/мин), страдающих ИБС, документированной с учетом перенесенного ИМ, процедур по реваскуляризации миокарда или данным коронарной ангиографии (КАГ) и систолической дисфункцией ЛЖ — фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 40 %. Обязательным условием включения больных в исследование явилось стабильное течение заболевания на протяжении последних 3 мес. и неизменные дозы принимаемых лекарственных препаратов, по крайней мере, в течение 1 мес. 5479 пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ получали ивабрадин 5 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 7,5 мг 2 раза в сутки при ЧСС в покое > 60 уд/мин, а 5438 — плацебо в добавлении к стандартной терапии. Длительность терапии составила в среднем 19 мес. (16–24 мес.). В качестве первичной конечной точки были выбраны сочетания таких исходов как смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализации в связи с острым ИМ и госпитализации в связи с появлением или обострением ХСН. Вторичными конечными точками в исследовании BEAUTIFUL [16] стали следующие: общая смертность; смерть по сердечной причине — смерть от ИМ или ХСН, смерть, связанная с кардиальной процедурой; смерть по сердечно-сосудистой причине — смерть по кардиальной причине, смерть при проведении процедур на сосудах, предполагаемая аритмическая смерть, смерть от инсульта, другие причины смерти по сосудистой причине; внезапная смерть (ВС) по неизвестной причине; госпитализация по поводу новых случаев или обострения ХСН; госпитализации по поводу фатальных и не фатальных ИМ или нестабильной стенокардии; процедуры по реваскуляризации миокарда; сердечно-сосудистая смерть; госпитализации по поводу ХСН; госпитализации по поводу ИМ.

Отдельного рассмотрения заслуживают исходные характеристики пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ, включенных в исследование BEAUTIFUL [16]. Средний возраст больных составил 65,2 лет; мужчин среди них было 83 %. Большинство из них (88 %) ранее перенесли ИМ; причем после последнего ИМ прошло в среднем 6 лет. У 52 % пациентов ранее были выполнены процедуры по реваскуляризации миокарда. Уровень АД в среднем был равен 128,0/77,5 мм рт.ст., а ЧСС в покое — 71,6 уд/мин. Распределение по I, II и III функциональным классам (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) составило 15 %, 61 % и 23 % соответственно. ФВ ЛЖ в среднем составила 32,4 %. Примечательно, что 87 % больных ИБС и с дисфункцией ЛЖ, включенных в исследование BEAUTIFUL [16], принимали β -АБ, 90 % — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), БРА или их сочетание, 74 % — статины и 94 % — антитромбоцитарные препараты. Достаточно частым в исследовании оказалось назначение нитратов (43 %) и диуретиков (Д) (59 %). Иными словами, контингент пациентов, принимавших участие в исследовании BEAUTIFUL [16], представил собой больных стабильной ИБС и с систолической дисфункцией ЛЖ. В реальной клинической практике это достаточно распространенная группа пациентов, находящихся на интенсивной медикаментозной терапии, полностью соответствующей современным стандартам ведения данной патологии.

Средняя доза ивабрадина через 1 мес. после рандомизации составила 6,18 мг 2 раза в сутки. В целом по группе больных ИБС и с дисфункцией ЛЖ, принимавших ивабрадин, среднее урежение ЧСС по сравнению с плацебо через 6, 12, 18 и 24 мес. лечения составило -7,2 уд/мин, -6,4 уд/мин, -6,0 уд/мин и -5,6 уд/мин, соответственно. В подгруппе пациентов с ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин ($n=5392$), которые принимали ивабрадин в средней дозе 6,64 мг 2 раза в сутки, урежение ЧСС по сравнению с плацебо было выражено в большей степени и составило через 6, 12, 18 и 24 мес. терапии -9,0 уд/мин, -7,9 уд/мин, -7,5 уд/мин и -6,9 уд/мин, соответственно.

Первичная конечная точка (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с ИМ и ХСН) отмечена у 844 (15,4 %) больных, принимавших ивабрадин и у 832 (15,3 %) в группе плацебо; относительный риск (ОР) — 1,00, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,91–1,1 ($p=0,94$). Достоверные отличия между сравниваемыми режимами терапии по вторичным конечным точкам, принятым в исследовании BEAUTIFUL [16], отсутствовали. В подгруппе пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ и ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин первичная конечная точка была зафиксирована у 463 (17 %) больных, принимавших ивабрадин, и у 498 (19 %),

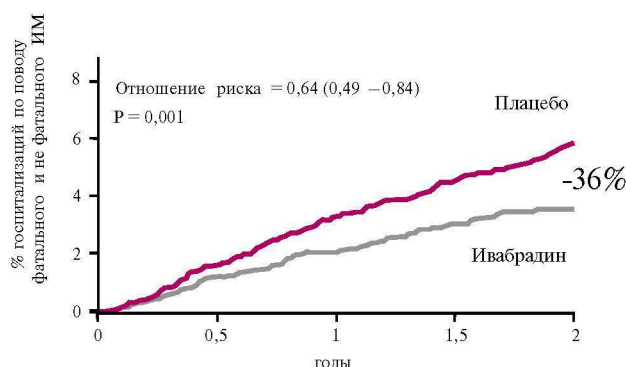


Рис. 2 Влияние ивабрадина на госпитализации по поводу фатального и не фатального ИМ (ЧСС ≥ 70 уд/мин).

получавших плацебо: ОР 0,91 95 % ДИ 0,81–1,04 ($p=0,17$). В этой подгруппе больных также не было зафиксировано достоверных отличий по таким вторичным конечным точкам как смертность и события, связанные с ХСН.

Однако в подгруппе пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ и ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин наблюдали приоритет ивабрадина в отношении предупреждения развития коронарных событий. Оказалось, что в этой подгруппе больных прием ивабрадина ассоциируется с достоверным снижением частоты госпитализаций по поводу фатального и не фатального ИМ: ОР 0,64, 95 % ДИ 0,49–0,84 ($p=0,001$) (рисунок 2), а также частоты госпитализаций в связи с фатальным и не фатальным ИМ или нестабильной стенокардией: ОР 0,78, 95 % ДИ 0,62–0,97 ($p=0,023$). Терапия ивабрадином у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ, с ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин привела к снижению потребности в процедурах по реваскуляризации миокарда: ОР 0,70, 95 % ДИ 0,52–0,93 ($p=0,016$) (рисунок 3). Следует особо подчеркнуть, что снижения риска развития коронарных событий в группе больных, лечившихся ивабрадином, произошло на фоне

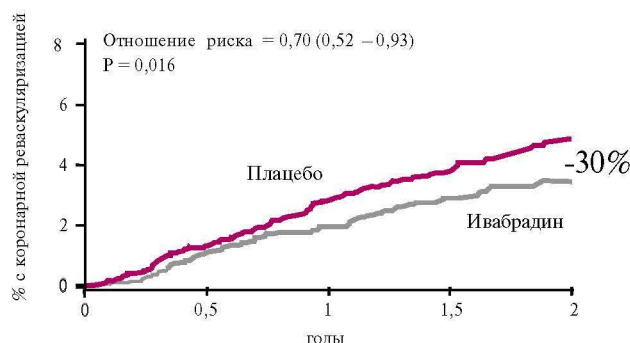


Рис. 3. Влияние ивабрадина на потребность в реваскуляризации миокарда (ЧСС ≥ 70 уд/мин).

интенсивной медикаментозной терапии, включающей β -АБ (84 % случаев) (!).

В исследовании BEAUTIFUL [16] ивабрадин продемонстрировал свою безопасность у больных ИБС и с дисфункцией ЛЖ, в частности, брадикардия носила, как правило, асимптомный характер — 10,2 % в группе ивабрадина и 0,8 % в группе плацебо. Глазные симптомы встречались лишь в 0,5 % случаев, которые исчезали после приостановки лечения препаратом.

Не менее интересным оказался анализ влияния повышенных значений ЧСС (≥ 70 уд/мин) на сердечно-сосудистые события у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ, который был выполнен в группе плацебо исследования BEAUTIFUL [17]. Все больные, принимавшие плацебо, были разделены на две подгруппы в зависимости от исходных значений ЧСС в состоянии покоя: < 70 уд/мин ($n=2745$) и ≥ 70 уд/мин ($n=2693$). Оказалось, что по целому ряду исходных характеристик подгруппа пациентов с ЧСС ≥ 70 уд/мин отличалась от больных с ЧСС < 70 уд/мин, в т.ч. и по частоте назначения β -АБ — 84 % vs 90 % ($p<0,0001$).

Однако, после поправки на исходные характеристики пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ было установлено, что наличие у них ЧСС в состоянии покоя ≥ 70 уд/мин по сравнению с больными с ЧСС < 70 уд/мин ассоциируется с повышением риска смерти по сердечно-сосудистой причине на 34 %: ОР 1,34, 95 % ДИ 1,10–1,63 ($p=0,0041$), госпитализаций в связи с ХСН на 53 %: ОР 1,53, 95 % ДИ 1,25–1,88 ($p<0,0001$), госпитализаций в связи с фатальными и не фатальными ИМ на 46 %: ОР 1,46, 95 % ДИ 1,11–1,91 ($p=0,0066$) и потребности в реваскуляризации миокарда на 38 %: ОР 1,38, 95 % ДИ 1,02–1,86 ($p=0,037$). Оказалось, что повышение ЧСС на каждые 5 уд/мин увеличивает риск смерти по сердечно-сосудистой причине на 8 % ($p=0,0005$), госпитализаций по поводу ХСН на 16 % ($p<0,0001$), госпитализаций в связи с фатальными и не фатальными ИМ на 7 % ($p=0,052$) и выполнения процедур по реваскуляризации миокарда на 8 % ($p=0,034$).

Полученные в исследовании BEAUTIFUL [16,17] результаты, по нашему мнению, имеют большое значение для реальной клинической практики.

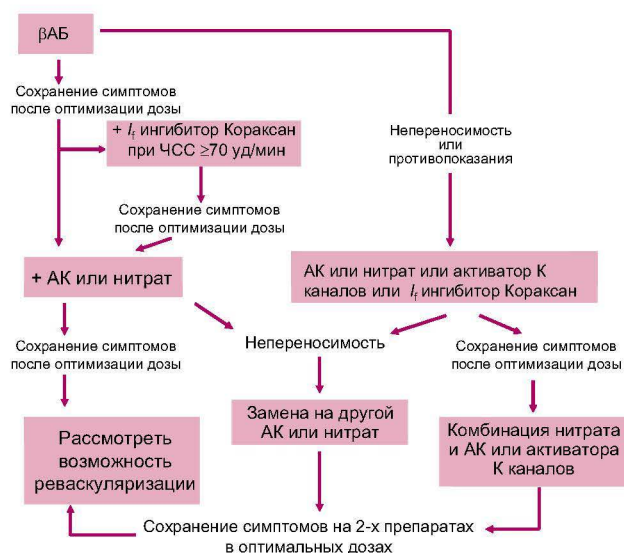


Рис. 4. Предлагаемый алгоритм антиангинальной терапии с учетом результатов исследования BEAUTIFUL.

Во-первых, BEAUTIFUL стало первым исследованием, в котором была осуществлена проспективная оценка влияния ЧСС на клинические исходы у больных ИБС и с систолической дисфункцией ЛЖ.

Во-вторых, было четко показано, что ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин у данной категории пациентов является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а значит, ЧСС должна рассматриваться не только как прогностический маркер, но и как цель оптимальной медикаментозной терапии.

В-третьих, в исследовании BEAUTIFUL был получен четкий положительный ответ на возможность комбинации ивабрадина с β -АБ у больных ИБС и с систолической дисфункцией ЛЖ.

В-четвертых, ингибитор I_f каналов ивабрадин оказался первым антиангинальным препаратом, продемонстрировавшим снижение риска развития ИМ при стабильном течении ИБС (напомним, что большинство больных, участников исследования BEAUTIFUL ранее перенесли

ИМ, однако срок после последнего ИМ составил в среднем 6 лет).

Не случайно российские эксперты в рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 [10] перевели ингибиторы I_f каналов (ивабрадин — первый и единственный представитель данного класса, разрешенный к клиническому применению) в число основных классов антиангинальных препаратов (наряду с β -АБ, АК и нитратами).

Однако, исходя из результатов исследования BEAUTIFUL [16], алгоритм антиангинальной терапии, по нашему мнению, может претерпеть определенные изменения и, уже на старте лечения. Вполне возможным становится совместное применение β -АБ и ивабрадина в случае значений ЧСС в покое > 70 уд/мин (рисунок 4).

Такой подход, прежде всего, указывает на возможность расширения показаний к применению ивабрадина у больных стабильной стенокардией, а именно, назначение препарата не только в качестве альтернативы β -АБ, но и в комбинации с ними.

Литература

1. Wilhelmsson I, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279–88.
2. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects: results of the HARVEST trial. *Circulation* 1994; 90: 2870–2.
3. Diaz A, Bourassa GM, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967–74.
4. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547–53.
5. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl H): H64–9.
6. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *JACC* 2006; 48: 964–9.
7. Beere PA, Glagov S, Zarins CR. Retarding effects of lowering heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180–2.
8. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
9. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
10. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 4.
11. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1153–8.
12. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011–22.
13. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 1298–304.
14. Daly C, Tavazzi L, Fox K, on behalf of Euro Heart Survey of Angina Investigators. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European Heart Survey. *Eur Heart J* 2008; 29(Suppl): 204–5.
15. Vliegen HW, van der Wall EE, Niemeyer MG, et al. Long-term efficacy of diltiazem controlled release versus metoprolol in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl. 9): S55–60.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; Published Online August 31, 2008.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008. Published Online August 31, 2008.

Поступила 20/10–2008