

Частота сердечных сокращений и кардиопротекция: новые данные и перспективы

С.Г. КАНОРСКИЙ

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Контактная информация: Канорский С.Г. E-mail: kanorskysg@mail.ru

В статье представлены результаты новых экспериментальных и клинических исследований селективного ингибитора If-каналов ивабрадина, подтверждающих целесообразность его применения при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Обсуждаются некоторые плеiotропные эффекты ивабрадина. Ивабрадин может оказаться полезным в терапевтических областях за пределами тех, в которых он ранее продемонстрировал клиническую эффективность.

Ключевые слова: ивабрадин, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Heart Rate and Cardioprotection: New Data and Perspectives

S.G. KANORSKII

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contact information: Kanorsky S.G. E-mail: kanorskysg@mail.ru

The article presents the results of new experimental and clinical studies of selective inhibitor of If-channel, ivabradine confirming the feasibility of its use in coronary heart disease and chronic heart failure. We discuss some of the pleiotropic effects of ivabradine. Ivabradine may be useful in therapeutic areas outside those where it has previously demonstrated clinical efficacy.

Key words: ivabradine; coronary heart disease; chronic heart failure.

В ряде исследований установлена связь между повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС), а также сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. На основе их выводов сформулирована гипотеза о том, что снижение ЧСС окажется полезным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С патофизиологической точки зрения снижение ЧСС наиболее оправдано у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сердечной недостаточностью [1]. Показано, что более высокая ЧСС негативно влияет на сердечно-сосудистую систему, способствуя развитию ишемии миокарда, желудочковых аритмий, увеличению сосудистого окислительного стресса, дисфункции эндотелия и прогрессированию атеросклероза [2]. Между тем причинно-следственные связи между ЧСС и продолжительностью жизни, особенно у здоровых лиц, не установлены. Поэтому представляет интерес проспективное исследование последствий пожизненного фармакологического снижения ЧСС на продолжительность жизни у экспериментальных животных. Мыши получали плацебо или селективный ингибитор If-каналов ивабрадин в дозе 50 мг/кг/сут с питьевой водой, начиная от 12-й недели жизни до смерти. Среднее снижение ЧСС составляло 14%, что сопровождалось увеличением средней продолжительности жизни на 6,2% ($p=0,01$) [3]. Эти новые данные подтверждают и дополняют существовавшие ранее представления о целесообразности урежения ЧСС, в том числе о позитивной роли ивабрадина.

В настоящей работе представлены результаты новых исследований с применением ивабрадина (кораксан, «Servier», Франция) по утвержденным показаниям, рассматриваются возможные плеiotропные эффекты этого препарата.

ИБС. Традиционные антиангинальные препараты β -адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция эффективно снижают ЧСС, но оказывают ряд других клинических эффектов, которые могут оказаться нежелательными для некоторых пациентов. Ивабрадин — препарат, специально разработанный для урежения ЧСС без других влияний на сердечно-сосудистую и другие системы организма. Однако фармакологическое действие ивабрадина не ограничивается простым уменьшением ЧСС [4]. Например, в экспериментальных условиях и у человека удалось показать антиатеросклеротическое действие ивабрадина, механизм развития которого требует дальнейшего изучения [5]. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и синусовым ритмом с ЧСС более 70 уд/мин через 12 мес лечения ивабрадином отмечалось значительное ($p<0,001$) увеличение растяжимости аорты и снижение индекса ее жесткости ($p<0,001$) [6], что позволяет говорить об ангиопротективном действии препарата.

Предупреждение инфаркта миокарда (ИМ) является стратегической целью лечения больных со стабильной ИБС [7]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BEAUTIFUL участвовали пациенты с ИБС и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% [8]. В дополнение к стандартной терапии, в 87% случаев включавшей β -адреноблокаторы, 5479 пациентов получали ивабрадин по 5–7,5 мг 2 раза в день, 5438 — плацебо. В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 70 уд/мин лечение ивабрадином снижало частоту госпитализации с фатальным и нефатальным ИМ (относительный риск — ОР 0,64 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,49 до 0,84; $p=0,001$) и коронарной реваскуляризации (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,52 до 0,93; $p=0,016$). Более того, у пациентов со стенокардией \geq II функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества ивабрадин снижал суммарный риск событий пер-

© С.Г. Канорский, 2015

© Кардиология, 2015

Kardiologia 2015; 8: 55–61

вичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация с фатальным и нефатальным ИМ или сердечная недостаточность) на 24% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,58 до 1,00) и госпитализации с ИМ — на 42% (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,37 до 0,92). У пациентов с ЧСС ≥ 70 уд/мин отмечалось снижение частоты госпитализации с ИМ на 73% (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,11 до 0,66) и коронарной реваскуляризации на 59% (ОР 0,41 при 95% ДИ от 0,17 до 0,99) [9] (рис. 1). Механизм указанного явления не был точно установлен.

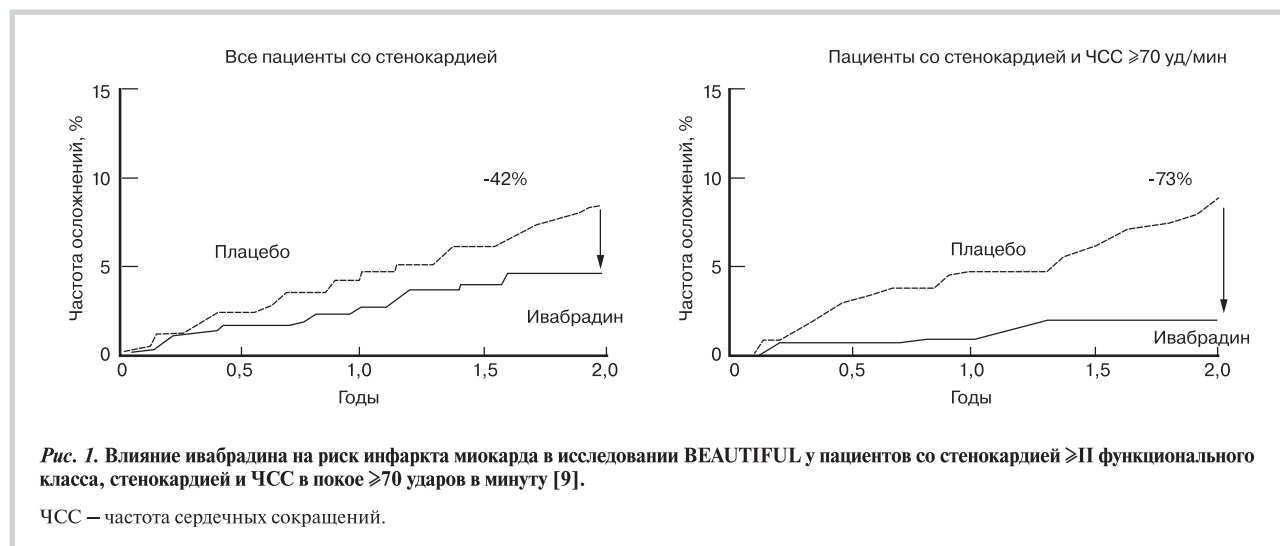
В исследовании SIGNIFY у больных со стабильной ИБС без клинических проявлений ХСН не удалось получить подобных результатов [10, 11], что могло быть связано с применением не рекомендованной дозы ивабрадина 10 мг 2 раза в день в дополнение к β -адреноблокаторам, комбинаций ивабрадина с верапамилом и дилтиаземом. ЕМА (European Medicines Agency) уточнило, что ивабрадин может использоваться в дозах 2,5–7,5 мг 2 раза в день для облегчения симптомов у пациентов со стабильной ИБС [12].

Известно, что большой размер ИМ отрицательно влияет на прогноз у пациентов, а уменьшение зоны некроза может достигаться не только путем сокращения времени коронарной окклюзии, но и с помощью стимуляции коллатерального кровотока в миокарде [13]. Касательное напряжение сдвига является основным триггером роста коллатералей и модулируется продлением диастолы. S. Gloekler и соавт. [14] проверили гипотезу о том, что ивабрадин, селективно урежающий ритм сердца, способен значительно усилить функцию коронарных коллатералей. Пациентам со стабильной формой ИБС, получающим стандартную терапию, дополнительно назначали ивабрадин (от 2,5 до 7,5 мг 2 раза в сутки для достижения ЧСС 60 уд/мин в покое) или плацебо. В течение 6 мес терапии средняя ЧСС в покое в группе ивабрадина оказалась существенно меньше, чем в контрольной группе ($p=0,0089$). Пациенты подвергались инвазивному исследованию в динамике с определением индекса коллатерального кровотока во время баллонной окклюзии артерии. В группе плацебо индекс коронарного кровотока имел тенденцию к снижению с $0,140 \pm 0,097$ в исходном состоянии до $0,109 \pm 0,067$ к концу контролируемой терапии ($p=0,12$), тогда как под действием ивабрадина он увеличивался с $0,107 \pm 0,077$ до $0,152 \pm 0,090$ ($p=0,0461$) (рис. 2). В результате разнонаправ-

ленной динамики изменений индекса коллатерального кровотока через 6 мес в группе плацебо ($-0,031 \pm 0,090$) и ивабрадина ($+0,040 \pm 0,094$) различие средних значений показателя оказалось статистически значимым ($p=0,0113$). Авторы работы полагают, что снижение ЧСС с помощью ивабрадина положительно влияет на функцию коронарных коллатералей у пациентов со стабильной ИБС. Примечательно, что ранее этим же исследователям не удалось показать, что урежение ЧСС с помощью β -адреноблокаторов повышает индекс коллатерального кровотока [15]. Такой результат объяснили вазоконстрикторным эффектом β -адреноблокаторов.

Как правило, рост ЧСС сопровождается увеличением функции сердца. Однако при патологических состояниях, таких как ИМ и сердечная недостаточность, повышение ЧСС может оказывать отрицательное влияние, поскольку уменьшает время диастолического наполнения ЛЖ и перфузии миокарда, но увеличивает потребность миокарда в кислороде. Следовательно, снижение ЧСС представляется целесообразным для достижения кардиопротективного эффекта и поддержания функции сердца [16].

P. Kleinbongard и соавт. [17] моделировали ИМ у мышей путем окклюзии коронарной артерии, оценивая кардиопротективное действие ивабрадина в дозе 1,7 мг/кг внутривенно. В части случаев отрицательный хронотропный эффект ивабрадина устраняли с помощью электрической стимуляции левого предсердия. В контрольной группе размер ИМ составлял $39 \pm 5\%$, в группе применения ивабрадина — $17 \pm 4\%$ ($p < 0,05$), при сочетании действия ивабрадина с электрокардиостимуляцией — $20 \pm 5\%$ ($p < 0,05$) от зоны риска развития некроза. Ивабрадин увеличивал долю жизнеспособных кардиомиоцитов после создания ишемии/реперфузии ($25 \pm 2\%$ против $10 \pm 1\%$ в контроле), уменьшал внутриклеточное ($p < 0,05$) и внеклеточное ($p < 0,001$) образование активных форм кислорода и их экстрамитохондриальное накопление ($p < 0,001$), увеличивал производство аденозинтрифосфата в митохондриях ($p = 0,01$) и способность к удержанию кальция ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Эти данные показывают, что ивабрадин уменьшает размер ИМ и улучшает жизнеспособность кардиомиоцитов желудочков независимо от снижения ЧСС посредством определенных авторами исследования механизмов.



В другом исследовании S.L. Chen и соавт. [18] оценивали действие ивабрадина (10 мг/кг/сут) у мышей с экспериментальным сахарным диабетом. Через 3 мес терапии ивабрадин по сравнению с контролем (изотонический раствор натрия хлорида) значительно улучшал функцию сердца по данным эхокардиографии путем ослабления апоптоза, ингибировал экспрессию и активность матриксной металлопротеиназы-2, способной дестабилизировать атеросклеротические бляшки. Авторы работы обсуждают перспективы клинического применения ивабрадина у пациентов с сахарным диабетом.

Реваскуляризация миокарда посредством аортокоронарного шунтирования на протяжении нескольких десятилетий остается признанным методом лечения больных ИБС, однако последующая медикаментозная терапия продолжает изучаться и совершенствоваться [19]. Достаточно неожиданными представляются результаты ретроспективного анализа данных исследования IMAGINE, в котором оценивался эффект квинаприла у 2553 пациентов с ФВ ЛЖ более 40% и стабильной гемодинамикой после планового аортокоронарного шунтирования [20]. При лечении 1709 (76,5%) пациентов применялись β-адреноблокаторы, которые при медиане наблюдения 33 мес не снижали риск развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть, остановка сердца, ИМ, коронарная реваскуляризация, стенокардия, требующая госпитализации, инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,74 до 1,27) и даже документированной стенокардии (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,61 до 1,19).

В настоящее время еще мало данных об эффективности применения ивабрадина при реабилитации пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. S. Magazia и соавт. [21] рандомизировали таких пациентов для стандартного лечения с использованием бисопролола по 2,5–3,75 мг 1 раз в день ($n=43$) или приема ивабрадина по 5 мг 2 раза в день в дополнение к стандартной терапии, включавшей бисопролол в дозе 1,25 мг 1 раз в день ($n=38$). В группе стандартной терапии бисопрололом среднее расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, увеличивалось с 215 ± 53 м в исходном состоянии до 347 ± 42 м через 3 мес после выписки, доля больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ снижалась с 23 до 16%, а средняя ФВ ЛЖ повышалась с 57 ± 3 до $59\pm 3\%$ соответственно. В группе терапии с использованием ивабрадина и бисопролола среднее расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, увеличивалось со 180 ± 91 м в исходном состоянии до 370 ± 55 м через 3 мес после выписки, доля больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ повышалась с 24 до 79%, а средняя ФВ ЛЖ увеличивалась с 57 ± 3 до $66\pm 3\%$ соответственно. Добавление ивабрадина к низкой дозе бисопролола при реабилитации больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, позволяет улучшить их функциональное состояние, систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — наиболее распространенный способ реваскуляризации миокарда [19]. K. Werdan и соавт. [22] провели ретроспективный анализ данных проекта ADDITIONS, в котором 2330 пациентам со

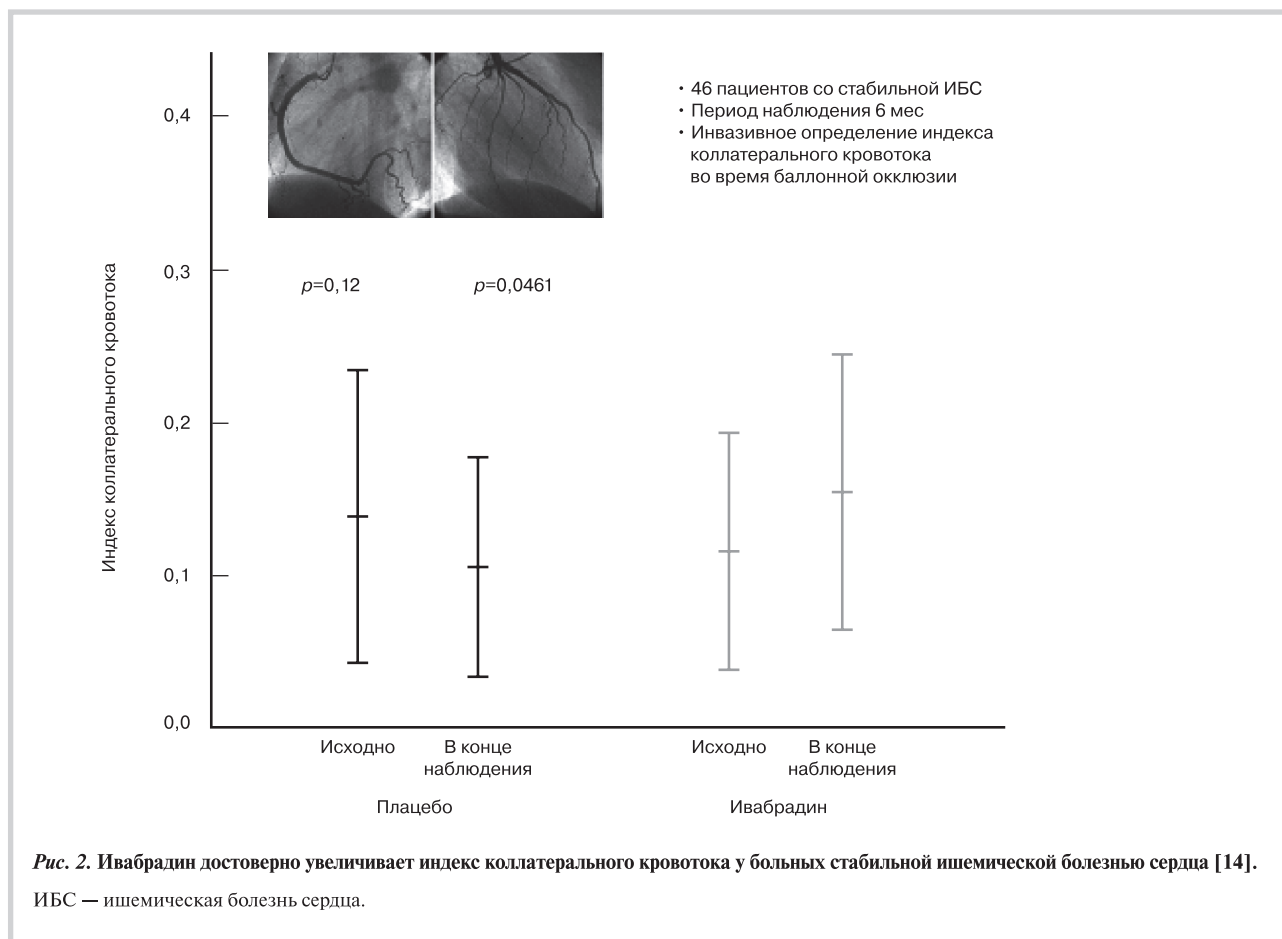


Рис. 2. Ивабрадин достоверно увеличивает индекс коллатерального кровотока у больных стабильной ишемической болезнью сердца [14]. ИБС — ишемическая болезнь сердца.

стабильной ИБС, получавшим стандартную терапию, включавшую β-адреноблокаторы, дополнительно назначали ивабрадин по 5–7,5 мг 2 раза в день с оценкой результатов через 4 мес. У 51,4% участников исследования в анамнезе было ЧКВ и у них, как и у больных, ранее не подвергавшихся реваскуляризации миокарда, значительно снижались число приступов стенокардии с $1,9 \pm 2,4$ до $0,5 \pm 1,5$ в неделю ($p < 0,0001$), частота применения нитратов для купирования стенокардии — с $2,7 \pm 3,7$ до $1,0 \pm 1,9$ раза в неделю ($p < 0,0001$) соответственно. В группах перенесших и не перенесших ЧКВ наблюдалось аналогичное уменьшение функционального класса стенокардии, улучшение качества жизни, а также эффективности и переносимости терапии с использованием ивабрадина по оценке лечащих врачей. Ивабрадин является эффективным и хорошо переносимым антиангинальным препаратом у больных со стабильной стенокардией, возникающей после ЧКВ.

В пилотном исследовании E. Gerbaud и соавт. [23] участвовали 124 больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергавшихся первичному ЧКВ. После ЧКВ пациенты получали стандартную терапию, включавшую бисопролол, которая в половине случаев дополнялась ивабрадином (5 мг 2 раза в день) для достижения ЧСС в покое менее 60 уд/мин. Через 3 мес терапии индекс конечного диастолического объема ЛЖ в группе ивабрадина оказался меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,04$), а индекс конечного систолического объема не изменялся у получавших и увеличивался у не получавших ивабрадин ($p = 0,01$). В итоге в группе ивабрадина по сравнению с контрольной группой происходило значительное повышение ФВ ЛЖ ($p = 0,04$). После успешной реперфузии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST возможно ограничение ремоделирования и улучшение функции ЛЖ при добавлении ивабрадина к общепринятой терапии.

Недавно опубликованы результаты другого пилотного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ивабрадина у больных с острой стадией ИМ с подъемами сегмента ST [24]. После успешного первичного ЧКВ пациенты с синусовым ритмом > 80 уд/мин и систолическим артериальным давлением (АД) > 90 мм рт.ст. получали внутривенно ивабрадин ($n = 82$) (болюс 5 мг в течение 30 с, затем инфузия 5 мг в течение 8 ч) или плацебо ($n = 42$). Ожидаемое урежение ЧСС под действием ивабрадина не приводило к изменению АД. При этом уже через 1 день по данным эхокардиографии наблюдались различия конечного диастолического ($87,1 \pm 28,2$ мл против $117,8 \pm 21,4$ мл; $p = 0,01$) и конечного систолического ($42,5 \pm 19,0$ мл против $59,1 \pm 11,3$ мл; $p = 0,03$) объемов ЛЖ в группах ивабрадина и плацебо соответственно. По мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования с целью изучения влияния ивабрадина на размер ИМ, функцию ЛЖ и клинические исходы у пациентов данной категории.

Клиническая эффективность и безопасность ивабрадина в дозах 2,5–7,5 мг 2 раза в день в составе комплексного лечения больных ИБС соответствует действующим рекомендациям [7, 12]. К сожалению, у таких пациентов даже при лечении β-адреноблокаторами ЧСС в покое может превышать 70 уд/мин примерно в 50% случаев. При этом частота назначения ивабрадина остается низкой [25]. В этой связи публикация результатов новых клинических исследований ивабрадина привлекает внимание заинтересованных специалистов.

ХСН. Повышенная ЧСС в покое, рассматривавшаяся у больных с ХСН в качестве компенсаторного механизма, в настоящее время признается маркером неблагоприятного исхода ХСН. β-Адреноблокаторы способны улучшать результаты лечения ХСН, но оказывают не всегда благоприятное влияние за пределами уменьшения ЧСС. Ивабрадин продемонстрировал эффективность в снижении риска повторных госпитализаций и смертельных исходов у больных с ХСН [26]. Результаты SHIFT — наиболее успешного исследования ивабрадина при систолической ХСН — продолжают анализироваться. Ниже представлены основные положения трех таких недавних сообщений.

J.S. Voegt и соавт. [27] показали, что лечение ивабрадином наиболее тяжелых пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ $\leq 20\%$ и ХСН IV функционального класса) не менее успешно, чем других участников исследования. Применение ивабрадина при тяжелой ХСН сопровождалось снижением ОР комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с обострением ХСН) на 16%, смерти от всех причин (на 22%), сердечно-сосудистой смерти (на 22%), смерти от ХСН (на 37%) и госпитализации по поводу ХСН (на 17%). Функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца улучшался у 38% больных в группе ивабрадина и у 29% в группе плацебо ($p = 0,009$). У 272 пациентов с тяжелой ХСН и ЧСС в покое ≥ 75 уд/мин ивабрадин уменьшал суммарную частоту событий первичной конечной точки на 25% ($p = 0,045$), госпитализаций по поводу ХСН — на 30% ($p = 0,042$), сердечно-сосудистой смерти — на 32% ($p = 0,034$). Профиль безопасности ивабрадина при тяжелой ХСН не отличался от такового в проекте SHIFT в целом. Авторы работы полагают, что снижение ЧСС с помощью ивабрадина безопасно и способно улучшать клинические исходы при любой тяжести ХСН.

Низкий уровень систолического АД ассоциируется с плохим прогнозом у больных с ХСН и затрудняет применение большинства рекомендованных препаратов. Еще в одном субанализе результатов исследования SHIFT оценивались эффективность и безопасность ивабрадина в зависимости от исходного систолического АД [28]. Снижение ОР сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с обострением ХСН у получавших ивабрадин оказалось аналогичным в группах с систолическим АД < 115 мм рт.ст. (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98), от 115 до 129 мм рт.ст. (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,72 до 1,03) и ≥ 130 мм рт.ст. (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,66 до 0,92; $p = 0,68$ для взаимодействия). Профиль безопасности ивабрадина не различался в подгруппах с тремя выбранными уровнями систолического АД. По мнению исследователей, эффективность и безопасность ивабрадина не зависят от систолического АД у больных с ХСН, что важно учитывать при выборе терапии для пациентов с низким АД и повышенной ЧСС.

В третьем подгрупповом исследовании в рамках проекта SHIFT изучалось влияние ивабрадина ($n = 298$) по сравнению с плацебо ($n = 304$) на ритм сердца по результатам суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы исходно и через 8 мес после рандомизации [29]. У пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд/мин дозу ивабрадина титровали до 7,5 мг 2 раза в день. Брадикардическое действие ивабрадина сопровождалось благоприятным повышением вариабельности ритма сердца без существенного увеличения вероятности возникновения наджелудочковой или желудочковой

аритмии. Через 8 мес терапии у 21,3% больных в группе ивабрадина против 8,5% в группе плацебо зарегистрирован ≥ 1 эпизод ЧСС < 40 уд/мин ($p < 0,0001$), но не наблюдалось эпизодов ЧСС < 30 уд/мин. Лишь у 3 (1,2%) пациентов, получавших ивабрадин, и 4 (1,6%) больных в группе плацебо отмечались интервалы RR электрокардиограммы $> 2,5$ с, а интервалов RR > 3 с при лечении ивабрадином не выявлено.

ХСН преимущественно встречается у пожилых пациентов и в клинической практике приходится экстраполировать на них выводы исследований, проведенных у гораздо более молодых больных. Выбор терапии ХСН и ее потенциальная выгода у пожилых людей в значительной степени зависят от неизбежной полипрагмазии и сопутствующей патологии. У крайне ослабленных больных старческого возраста улучшение качества жизни часто становится для них приоритетным. Ивабрадин, селективно урежающий ЧСС и отличающийся хорошей переносимостью, улучшающий прогноз у пациентов с систолической ХСН и синусовым ритмом, может рассматриваться в качестве одного из средств лечения пожилых пациентов [30].

Наиболее обосновано назначение ивабрадина больным с ХСН в дополнение к β -адреноблокатору. Участники исследования SHIFT получали рекомендованные для лечения ХСН β -адреноблокаторы: карведилол ($n=2596$), бисопролол ($n=1483$), метопролол ($n=1424$), реже небиволол ($n=197$) и эффективность лечения ивабрадином не зависела от варианта этой фоновой терапии [31]. Необходимо отметить, что в начале терапии ХСН β -адреноблокаторами, а также при титровании их дозы актуальна проблема переносимости препаратов данного класса. В проспективном открытом нерандомизированном исследовании у 69 больных с систолической ХСН добавление ивабрадина к карведилолу облегчало титрование дозы β -адреноблокатора, сопровождалось увеличением расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой ($p < 0,05$), и ФВ ЛЖ ($p < 0,05$) [32]. Полученные результаты заслуживают проверки в проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании.

S. Ordu и соавт. [33] исследовали влияние терапии ивабрадином (10–15 мг в день) по сравнению с контрольной группой у 98 амбулаторных больных с систолической ХСН на уровень некоторых биомаркеров в крови. Через 6 мес лечения наряду со значительным уменьшением ЧСС и функционального класса ХСН в группе ивабрадина также отмечалось

снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (с 1353 ± 1453 до 718 ± 835 пг/мл; $p < 0,001$) и цистатина-С (с $2,10 \pm 0,73$ до $1,50 \pm 0,44$ мг/л; $p < 0,001$).

Ивабрадин входит в группу фармакологических средств, способных снижать смертность больных с систолической ХСН [34]. Только два современных препарата (LCZ696 и ивабрадин) рассматриваются в качестве перспективных у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [35].

Поскольку симптомы ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, как правило, возникают при физической нагрузке, оптимизация времени диастолического наполнения путем снижения ЧСС может предупреждать появление симптомов.

В двойном слепом исследовании пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ рандомизировали для приема ивабрадина по 5 мг 2 раза в день ($n=30$) или плацебо ($n=31$). Через 7 дней терапии в группе ивабрадина отмечалось увеличение переносимости физической нагрузки ($5,7 \pm 1,9$ против $4,2 \pm 1,8$ метаболических единиц до начала лечения соответственно; $p=0,001$) и пикового потребления кислорода ($17,0 \pm 3,3$ против $14,0 \pm 6,1$ мл/мин/кг исходно соответственно; $p=0,001$) с одновременным улучшением показателей диастолической функции ЛЖ [36]. Подобные результаты получены другими исследователями [37].

Убедительно доказанные эффективность и хорошая переносимость ивабрадина при лечении пациентов с ХСН и синусовым ритмом > 70 уд/мин способствуют увеличению частоты его назначения [38, 39]. Ивабрадин одобрен Управлением США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для снижения риска госпитализации по поводу прогрессирования ХСН [40]. В США ивабрадин показан находящимся в стабильном состоянии пациентам с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 уд/мин при использовании максимально переносимых доз β -адреноблокаторов.

Селективное урежение ЧСС может оказаться полезным в терапевтических областях за пределами тех, в которых ивабрадин ранее продемонстрировал клиническую эффективность [26]. Известно позитивное влияние ивабрадина у пациентов, которые перенесли реваскуляризацию миокарда, обусловленное отсутствием негативного влияния на функции сердца в сочетании с улучшением коронарного, в том числе коллатерального кровотока.

Сведения об авторе:

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Кафедра терапии №2 ФПК и ППС

Канорский С.Г. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Department of therapy №2

Kanorskii S.G. - MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Nawarskas J.J., Bowman B.N., Anderson J.R. Ivabradine: A unique and intriguing medication for treating cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2015;23(4):201–211.
2. Caetano J., Delgado Alves J. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med* 2015;26(4):217–222.
3. Gent S., Kleinbongard P., Dammann P., Neuhäuser M., Heusch G. Heart rate reduction and longevity in mice. *Basic Res Cardiol* 2015(2);110:2.
4. Feldman A.M. Ivabradine in cardiovascular disease: heart rate isn't everything. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;65(6):549–551.
5. Scicchitano P., Cortese F., Ricci G., Carbonara S., Moncelli M., Iacoviello M., Cecere A., Gesualdo M., Zito A., Caldarola P., Scrutinio D., Lagioia R., Riccioni G., Ciccone M.M. Ivabradine, coronary artery disease, and heart failure: beyond rhythm control. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:689–700.
6. Nar G., Inci S., Aksan G., Demirelli S., Soylu K., Yuksel S., Gulel O., Icli A. Ivabradine on aortic stiffness in patients with heart failure. *J Investig Med* 2015;63(4):620–625.
7. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
8. Fox K., Ford I., Steg P.G. on behalf of the researchers BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807–816.
9. Fox K., Ford I., Steg P.G. on behalf of the researchers BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30(19):2337–2345.
10. Fox K., Ford I., Steg P.G. on behalf of the researchers SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091–1099.
11. Kanorskii S.G., Mamedov M.N. Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2014): The results of major clinical trials. *Kardiologiya* 2015;55(2):85–90. Russian (Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014): результаты важнейших клинических исследований. *Кардиология* 2015;55(3): 85–90).
12. European Medicines Agency. PRAC recommends measures to reduce the risk of heart problems with Corlentor/Procortalan (ivabradine). November 7, 2014.
13. Seiler C., Engler R., Berner L., Stoller M., Meier P., Steck H., Traupe T. Prognostic relevance of coronary collateral function: confounded or causal relationship? *Heart* 2013;99(19):1408–1414.
14. Gloekler S., Traupe T., Stoller M., Schild D., Steck H., Khattab A., Vogel R., Seiler C. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart* 2014;100(2):160–166.
15. De Marchi S.F., Gloekler S., Rimoldi S.F., Steck H., Seller C. Regulation of myocardial perfusion at high perfusion pressure during external counterpulsation. *Eur Heart J* 2009;30(Suppl):797(4757).
16. Su J.B. Cardioprotective Effects of the If current inhibition by ivabradine during cardiac dysfunction. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;14(14): 1213–1219.
17. Kleinbongard P., Gedik N., Witting P., Freedman B., Klöcker N., Heusch G. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. *Br J Pharmacol* 2015 Jun 15. [Epub ahead of print].
18. Chen S.L., Hu Z.Y., Zuo G.F., Li M.H., Li B. I(f) current channel inhibitor (ivabradine) deserves cardioprotective effect via down-regulating the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and attenuating apoptosis in diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:150.
19. Task Force Members, Windecker S., Kolh P., Alfonso F. on behalf of the researchers 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541–2619.
20. Booi H.G., Damman K., Warnica J.W., Rouleau J.L., van Gilst W.H., Westenbrink B.D. β -blocker therapy is not associated with reductions in angina or cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015 Jun 14. [Epub ahead of print].
21. Marazia S., Urso L., Contini M., Pano M., Zaccaria S., Lenti V., Sarullo F.M., Mauro M.D. The role of ivabradine in cardiac rehabilitation in patients with recent coronary artery bypass graft. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015 Apr 29. [Epub ahead of print].
22. Werdan K., Ebel H., Nuding S., Höpfner F., Stöckl G., Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blockers in patients with chronic stable angina after percutaneous coronary intervention. *Adv Ther* 2015;32(2):120–137.
23. Gerbaud E., Montaudon M., Chasseriaud W., Gilbert S., Cochet H., Pucheu Y., Horovitz A., Bonnet J., Douard H., Coste P. Effect of ivabradine on left ventricular remodelling after reperfused myocardial infarction: A pilot study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(1):33–41.
24. Steg P., Lopez-de-Sa E., Schiele F. on behalf of the researchers VIVIFY investigators. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(3):270–279.
25. Alcocer-Gamba M.A., Martínez-Sánchez C., Verdejo-Paris J. on behalf of the researchers CLARIFY. Heart rate and use of β -blockers in Mexican stable outpatients with coronary artery disease. *Arch Cardiol Mex* 2015 Apr 24. [Epub ahead of print].
26. Böhm M., Reil J.C., Deedwania P., Kim J.B., Borer J.S. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med* 2015;128(3):219–228.
27. Borer J.S., Böhm M., Ford I. on behalf of the researchers SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol* 2014;113(3):497–503.
28. Komajda M., Böhm M., Borer J.S. on behalf of the researchers SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. *Eur J Heart Fail* 2014;16(7):810–816.
29. Böhm M., Borer J.S., Camm J., Ford I., Lloyd S.M., Komajda M., Tavazzi L., Talajic M., Lainscak M., Reil J.C., Ukena C., Swedberg K. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. *Eur J Heart Fail* 2015;17(5):518–526.
30. Zachariah D., Taylor J., Rowell N., Spooner C., Kalra P.R. Drug therapy for heart failure in older patients-what do they want? *J Geriatr Cardiol* 2015;12(2):165–173.
31. Bocchi E.A., Böhm M., Borer J.S., Ford I., Komajda M., Swedberg K.,

- Tavazzi L. Effect of combining ivabradine and β -blockers: focus on the use of carvedilol in the SHIFT population. *Cardiology* 2015;131(4):218–224.
32. Bagriy A.E., Schukina E.V., SamoiloVA O.V., Pricolota O.A., Malovichko S.I., Pricolota A.V., Bagriy E.A. Addition of ivabradine to β -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study. *Adv Ther* 2015;32(2):108–119.
 33. Ordu S., Yildiz B.S., Alihanoglu Y.I., Ozsoy A., Tosun M., Evrengul H., Kaftan H.A., Ozhan H. Effects of ivabradine therapy on heart failure biomarkers. *Cardiol J* 2015 Mar 3. [Epub ahead of print].
 34. Komajda M. Current challenges in the management of heart failure. *Circ J* 2015;79(5):948–953.
 35. Estep J.D. Chronic heart failure: what does the horizon look like? *Curr Opin Cardiol* 2015;30(4):344–353.
 36. Kosmala W., Holland D.J., Rojek A., Wright L., Przewlocka-Kosmala M., Marwick T.H. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1330–1338.
 37. Simantirakis E.N., Nakou E.S., Kallergis E.M., Arkolaki E.G., Patrianakos A.P., Papakonstantinou P.E., Chlouverakis G.I., Vardas P.E. Long-term effect of If-channel inhibition on diastolic function and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2015;187:9–11.
 38. Elder D.H., Mohan M., Cochrane L., Charles H., Lang C.C. Characterizing patients with chronic heart failure in community care after hospitalization: a potential role for ivabradine. *Cardiovasc Ther* 2015;33(3):104–108.
 39. Crespo-Leiro M.G., Segovia-Cubero J., González-Costello J. on behalf of the researchers project research team. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015 May 20. [Epub ahead of print].
 40. Food and Drug Administration. FDA approves Corlanor to treat heart failure [press release]. April 15, 2015.

Поступила 10.05.15 (Received 10.05.15)