Использование ивабрадина в рациональном лечении ишемической болезни сердца

М.А.Гуревич✉, Н.А.Кузьменко
ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Ишемическая болезнь сердца на данный момент является не только тяжелым в клиническом плане заболеванием, требующим, как правило, мультидисциплинарного подхода, но и важной социальной и экономической проблемой. Контроль частоты сердечных сокращений – один из основных терапевтических принципов, который необходимо соблюдать у больных с ишемической болезнью сердца. В практической деятельности нередки случаи, когда существуют противопоказания к назначению β-адреноблокаторов для снижения частоты сердечных сокращений у таких больных (например, нарушения углеводного или липидного обменов). Альтернативой может служить препарат ивабрадин – If-ингибитор ионных потоков избирательного действия, характеризующийся отрицательным хронотропным действием и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость и артериальное давление. Терапия ивабрадином, как правило, хорошо переносится, что увеличивает приверженность пациентов лечению. Одним из качественных генериков ивабрадина является препарат Раеном® («Гедеон Рихтер», Венгрия).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, частота сердечных сокращений, осложнения, внезапная коронарная смерть, хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин.

✉magurevich@mail.ru

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Использование ивабрадина в рациональном лечении ишемической болезни сердца. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 26–29.

The application of ivabradine in the management of ischaemic heart disease

M.A.Gurevich✉, N.A.Kuzmenko
M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

Ischemic heart disease is not only serious disorder with special clinical characteristics and generally requiring multidisciplinary approach, but also a social and economic problem now. Heart rate control is one of the main therapeutic principles that should be applied in patients with ischemic heart disease. In practice there are always cases when β-blockers for reducing heart rate should not be used because of contraindications in patients (for example, disorders of carbohydrate and lipid metabolism). Ivabradine can be an alternative in this situation due to selective and specific inhibition of the If-channels current across the cardiac pacemaker, characterized by negative chronotropism without negative inotropic effect and without affecting atrioventricular conduction and blood pressure. Ivabradine therapy is generally well tolerated and increases adherence commitment of patients to treatment. Raenom® (Gedeon Richter, Hungary) is generic ivabradine of good-quality.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, complications, sudden cardiac death, chronic heart failure, ivabradine.

✉magurevich@mail.ru

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. The application of ivabradine in the management of ischaemic heart disease. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 26–29.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний неоспорима: в 2013 г. от болезней системы кровообращения умерли более 1 млн жителей нашей страны, что составило 53,52% смертей от всех причин [1]. Одной из важнейших причин в настоящий момент остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения.

Цели лечения стабильной ИБС заключаются в улучшении прогноза (влияние на конечные точки – общая и сердечно-сосудистая смертность, сосудистые катастрофы) и устранении симптомов [2]. Для достижения первой цели используются модификация образа жизни (контроль массы тела, артериального давления, уровня липидов и глюкозы крови, отказ от курения, увеличение физической активности и изменение стереотипа питания) и лекарственные препараты (антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторы – β-АБ). Для устранения симптомов используются лекарственные средства, снижающие выраженность симптомов стабильной ИБС.

Число лекарственных препаратов, обладающих антиангинальным действием, непрерывно растет. На данный момент к ним относятся: β-АБ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин. Для выбора препарата необходим индивидуальный подход с учетом показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента. Если монотерапия каким-либо препаратом недостаточно эффективно контролирует симптомы заболевания, следует назначить комбинированную терапию [2–4].

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5–7]. В 15-летнем наблюдательном исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study – Исследование хирургического лечения ишемической болезни сердца) при проведении анализа прогностической значимости ЧСС в покое в отношении течения ИБС подтвердилось наличие сильной прямой корреляции между ЧСС и ИБС. В исследовании NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование здоровья и питания) среди 1 тыс. обследованных в течение 1 года лиц документирована прямая положительная связь ЧСС с клиническими проявлениями ИБС, резко возраставшая при ЧСС>84 уд/мин [8, 9].

В ряде публикаций показана прямая корреляция между ЧСС и частотой развития инфаркта миокарда в течение 5–10 лет наблюдения. В 2005 г. были опубликованы данные исследования The Cooper Clinic Mortality Risk Index (Показатель риска смерти клиники Купера). На основании разработанной системы балльной шкалы оценки вероятности смерти от всех причин среди 21 766 мужчин в возрасте 29–69 лет без клинически очевидных серьезных заболеваний было показано 1,5-кратное (1,46) увеличение риска смерти при ЧСС⩾ 80 уд/мин, а оптимальной с точки зрения прогноза являлась ЧСС⩽59 уд/мин [10].

В качестве группы препаратов, снижающих риск внезапной коронарной смерти, можно предполагать ингибиторы If-каналов синусового узла, в частности, ивабрадин, реализующий свой антиишемический и антиангинальный эффект за счет урежения ЧСС. Этот препарат обладает способностью подавлять ионный ток If и замедлять ЧСС [11].

Каждое сердечное сокращение начинается в синусовом узле и запускает цепную электрическую реакцию. В клетках синусового узла происходит спонтанная диастолическая («пейсмейкерная») деполяризация. Эта пейсмейкерная деполяризация медленно доводит мембранный потенциал до порогового напряжения, и после достижения порогового напряжения запускается потенциал действия. В образовании потенциала действия синусового узла последовательно участвуют разные ионные токи. Наиболее важным в запуске и регуляции спонтанной диастолической деполяризации является пейсмейкерный ток If. Очевидно, что препараты, подавляющие ионный ток If, влияют только на ЧСС.

Ивабрадин уменьшает частоту генерации импульсов синусового узла, не влияя на продолжительность потенциала действия. Он действует специфически на If-каналы синусового узла и практически не влияет на другие ионные токи, что делает препарат селективным ингибитором ионного тока If.

Снижение ЧСС непосредственно предотвращает развитие ишемии как путем снижения потребности миокарда в кислороде, так и за счет увеличения его доставки вследствие относительного удлинения диастолы.

По данным крупномасштабного многоцентрового клинического исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the IF inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricULar systolic dysfunction) было продемонстрировано, что на фоне приема ивабрадина у больных с ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка уменьшается сердечно-сосудистая смертность [12]. Результаты другого многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) показали, что у больных ХСН, в том числе более чем у 50% ишемической этиологии с фракцией выброса левого желудочка менее 35% и ЧСС в покое более 70 уд/мин на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и числа госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [13].

Антиишемический эффект ивабрадина доказан и не вызывает сомнений [14]. Улучшение систолической функции сердца при включении ивабрадина в комплексную терапию больных с ИБС и АГ связано не только с механизмом Франка–Старлинга (урежение ЧСС → удлинение фазы диастолы → улучшение наполнения желудочков → увеличение силы сокращения → улучшение сократительной функции сердца), но и с опосредованным воздействием препарата на нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, за счет уменьшения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента и AT_1-рецепторов к ангиотензину II [15, 16]. Известно также, что ивабрадин способен подавлять Ca^{2+}-зависимую аденозинтрифосфатазу в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью, обеспечивая улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка [17].

Отмечены и другие преимущества ивабрадина:

1) не изменяет интервалы *Q–T*, *P–R* и длительность комплекса *QRS*;

2) не обладает проаритмогенным действием;

3) препарат хорошо переносится пациентами: при его приеме не отмечено нарушений сексуальной функции и периферического кровотока, отсутствуют эпизоды бронхоспазма;

4) не развиваются толерантность к препарату и синдром отмены при прекращении его приема [18–21].

Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ИБС и ХСН также продемонстрированы в крупных метаанализах [22, 23].

Для оценки особенностей лечения больных стабильной стенокардией в российской клинической практике и эффективности и безопасности ивабрадина под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов была организована национальная программа АЛЬТЕРНАТИВА (исследование АнтиангинаЛЬной эффекТивности и пЕРеносимости ивабрадиНА и оценка качесТва жИзни пациентоВ со стАбильной стенокардией). По результатам исследования было сделано заключение о том, что ивабрадин обеспечивает быстрое и достоверное снижение ЧСС, более выраженное при более высоком исходном уровне ЧСС: у пациентов с исходной ЧСС>80 уд/мин – снижение на 25 уд/мин, у пациентов с ЧСС<80 уд/мин – на 14 уд/мин. Урежение ЧСС сопровождается значительным уменьшением количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина. В ходе исследования была также показана хорошая переносимость лечения [24].

Основные показания для назначения ивабрадина:

1) симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ИБС у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-АБ или в комбинации с β-АБ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β-АБ;

2) терапия ХСН II–IV класса по классификации NYHA (New York Heart Association) с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию β-АБ, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-АБ [25, 26].

Одним из первых генериков ивабрадина, зарегистрированным в нашей стране, является препарат Раеном® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия) [26]. Препарат Раеном® соответствует всем требованиям безопасности и эффективности [27, 28].

Раеном® выпускается в таблетках по 5 и 7,5 мг. Препарат принимают внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером, во время приема пищи. При стабильной стенокардии рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет под контролем ЧСС и электрокардиографии. Через 3–4 нед применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). При ХСН рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение начинают только у пациентов со стабильным течением ХСН. После 2 нед применения суточная доза препарата Раеном® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно превышает 60 уд/мин.

Приведенные результаты исследований и собственный опыт применения ивабрадина свидетельствуют о том, что назначение ивабрадина, в том числе и его генерического препарата Раеном®, в комплексной терапии пациентов с ИБС является эффективным и безопасным решением для лечения таких больных.

Литература/References

1. Российский статистический ежегодник-2014, Федеральная служба государственной статистики. электронный ресурс: www.gks.ru / Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik-2014, Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. elektronnyy resurs: www.gks.ru [in Russian]
2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, 2013. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
3. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii. / Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2013 g. http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii. [in Russian]
4. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012; 60: e44–164.
5. Copie X, Hnatkova K, Staunton A et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1996; 27 (2): 270–6.
6. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26 (10): 967–74.
7. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27 (1): 65–75.
8. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am Heart J 1991; 121 (1): 172–7.
9. Castelli WP, Levy D, Wilson PWF, Kannel W. Sudden death: The view from Framingham. The Prevention of Sudden Death. Ed. by JB Kostis, M Sanders. New York: E Wiley-Liss, 1990; p. 1–8.
10. Janssen I, Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men. Am J Prev Med 2005; 29 (3): 194–203.
11. Ерофеева С.Б., Манешина О.А. Место ивабрадина – первого If-ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболевнаий. Качественная клиническая практика. 2006; 1: 10–22. / Erofeeva S.B., Maneshina O.A. Mesto ivabradina – pervogo If-ingibitora izbiratel'nogo i spetsificheskogo deystviya, v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevnaiy. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2006; 1: 10–22. [in Russian]
12. Fox K, Ford I, Steg PG et al. 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): 807–16.
13. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9744): 875–85.
14. Riccioni G. Ivabradine: recent and potential applications in clinical practice. Exp Opin Pharmacother 2011; 12 (3): 443–50.
15. Ulu N, Henning RH, Goris M et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (1): 9–17.
16. Milliez P, Messaoudi S, Nehme J et al. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296 (2): H435–441.
17. Maczewski M, Mackiewicz U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca2+ handling in the post-infarction rat heart. Cardiovasc Res 2008; 79 (1): 42–51.
18. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: 676–82.
19. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N et al. Procoralan, a new selective If current inhibitor. Eur Heart J 2003; 5 (Suppl. G): 26–35.
20. Бубнова М.Г. Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора If-каналов ивабрадина. Кардиосоматика. 2013; 4 (2): 27–36. / Bubnova M.G. Optimizatsiia terapii bol'nogo s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa v klinicheskoi praktike: dokazannaia effektivnost' selektivnogo ingibitora If-kanalov ivabradina. Cardiosomatics. 2013; 4 (2): 27–36. [in Russian]
21. Davis K, Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. Am Fam Physician 2016; 93 (8): 682–4.
22. Weeda ER, Nguyen E, White CM. The Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease. Ann Pharmacother 2016 Feb 25. pii: 1060028016631571.
23. Foster JL, Bobadilla RV. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. J Am Assoc Nurse Pract 2016 May 24. DOI: 10.1002/2327-6924.12371.
24. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование АнтиангинаЛЬной эффекТивности и пЕРеносимости кораксаНА (ивабрадина) и оценка качесТва жИзни пациентоВ со стАбильной стенокардией: результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2008; 5: 30–5. / Karpov Yu.A., Deev A.D. Programma AL"TERNATIVA – issledovanie AntianginaL"noy effekTivnosti i

pERenosimosti koraksaNA (ivabradina) i otsenka kachesTva zhIzni patsientoV so stAbil'noy stenokardiey: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya. Kardiologiya. 2008; 5: 30–5. [in Russian]
25. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6) (Прил. 4). / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu stabil'noy stenokardii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 7 (6) (Pril. 4). [in Russian]
26. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Иванчура Г.С. Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 1: 52–7. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ivanchura G.S. Pul'surezhayushchaya farmakoterapiya u patsientov s gipertonicheskoy boleznyu i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: teoriya i problemy primeneniya v real'noy klinicheskoy praktike. Sistemic Hypertension. 2016; 1: 52–7. [in Russian]
27. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестн. Росздравнадзора. 2009; 4: 48–51. / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii. Mozhno li reshit' problemu vzaimozamenyaemosti. Vestn. Roszdravnadzora. 2009; 4: 48–51. [in Russian]
28. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoy bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Гуревич Михаил Алекандрович – проф. каф. терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского. E-mail: magurevich@mail.ru
Кузьменко Надежда Алексеевна – ординатор каф. терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского