

Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Найманн Ю. И., Привалова Е. А., Жито А. В.  
 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
 (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА If-КАНАЛОВ ИВАБРАДИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин, высокая частота сердечных сокращений.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Найманн Ю. И., Привалова Е. А., Жито А. В. Применение селективного ингибитора If-каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с высоким нецелевым показателем частоты сердечных сокращений. Кардиология. 2019;59(10):60–65.

### РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются одними из главных причин смертности среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Современные медикаментозные подходы к лечению пациентов с ХСН не всегда обеспечивают значимое улучшение качества жизни, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, улучшения отдаленного прогноза больных. Согласно нейрогуморальной теории развития ИБС и ХСН, блокада симпато-адреналовой системы  $\beta$ -адреноблокаторами является патогенетически обоснованной, а препараты данной группы рекомендованы как одни из основных классов лекарственных средств в лечении пациентов с ХСН. Подбор ритмурежающей терапии у больных ХСН ишемического генеза часто может быть затруднен в связи с развитием нежелательных побочных эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов, их непереносимостью или в связи с наличием противопоказаний при тяжелой коморбидной патологии. Проведенные рандомизированные исследования показали, что назначение  $\beta$ -адреноблокаторов в комбинации с блокаторами If-каналов ивабрадина с целью урежения ритма или только лечение ивабрадином в отсутствие возможности назначения  $\beta$ -адреноблокаторов в комплексной терапии ХСН снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), улучшает диастолическую функцию левого желудочка, снижая смертность от декомпенсации ХСН. Однако прогностическая значимость применения ивабрадина у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза с ЧСС выше 70 уд/мин на фоне приема максимально переносимых доз  $\beta$ -адреноблокаторов остается не до конца изученной.

Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Naymann Yu. I., Privalova E. A., Zhito A. V.

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## THE USE OF SELECTIVE INHIBITOR OF If-CHANNELS IVABRADINE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, HEART FAILURE WITH HIGH HEART RATE

Keywords: chronic heart failure; ivabradine; high resting heart rate.

For citation: Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Naymann Yu. I., Privalova E. A., Zhito A. V. The Use of Selective Inhibitor of If-Channels Ivabradine in Patients with Ischemic Heart Disease, Heart Failure with High Nontarget Heart Rate. Kardiologiya. 2019;59(10):60–65.

### SUMMARY

Ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) belong to leading causes of death among patients with cardiovascular diseases (CVD). Modern medical approaches to the treatment of patients with CHF do not always provide a significant improvement in the quality of life, a decrease in the frequency of CHF exacerbations and hospitalizations, and an improvement of the long-term prognosis. According to the neurohumoral theory of IHD and CHF development, the blockade of the sympathoadrenal system with  $\beta$ -adrenoblockers ( $\beta$ -AB) is pathogenetically substantiated, and preparations of this group are recommended as one of the main classes of drugs for the treatment of patients with CHF. However, selection of heart rhythm slowing therapy in patients with CHF of ischemic genesis is often difficult due to the development of undesirable side effects of  $\beta$ -AB, intolerance and/or due to the presence of contraindications for their use. Randomized studies have shown that prescribing a combination of  $\beta$ -AB and If-channel blocker ivabradine for heart rate (HR) reduction or solely ivabradine when use of  $\beta$ -AB is impossible in complex CHF therapy, improves the left ventricle (LV) diastolic function, reducing mortality from CHF decompensation. However, the prognostic significance of the use of ivabradine in patients with CHF with preserved left ventricular ejection fraction of ischemic genesis with heart rate higher than 70 beats/min receiving maximum tolerated doses of  $\beta$ -AB remains not fully investigated.

Information about the corresponding author: Ilgisonis Irina S. – MD, PhD. E-mail: ichekneva@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – главная причина смертности во всем мире, особенно в экономически развитых странах. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается грозным и прогностически неблагоприятным осложнением всех ССЗ. Число больных ХСН в мире в 2016 г., по одним данным, составляло 23 млн [1], при этом рост заболеваемости ХСН носит прогредиентный характер. По другим данным, распространенность сердечной недостаточности может составлять 1–2% от численности взрослого населения и более 10% от населения в возрасте 70 лет и старше [2–5]. В Российской Федерации также наблюдается постепенное увеличение распространенности ХСН: так, в 2002 г. распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) составила 7,1%, а в 2017 г. – 8,5% [6–8]. Вероятно, и в дальнейшем следует прогнозировать увеличение впервые выявленных случаев ХСН, учитывая, с одной стороны, высокую распространенность ССЗ, а с другой, увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения в условиях улучшения оказания медицинской помощи. По данным эпидемиологического европейского исследования за 2013 г., частота госпитализаций стационарных и амбулаторных пациентов с ХСН в течение 12 мес наблюдения составила 44 и 32%, соответственно, что определяет высокую социально-экономическую значимость патологии [9]. Несмотря на широкий арсенал современных лекарственных средств, отдаленный прогноз пациентов с ХСН зачастую остается неблагоприятным [10, 11].

ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ) представляет собой самостоятельный гемодинамический вариант ХСН, являющийся следствием ремоделирования миокарда ЛЖ с нарушением процессов расслабления, повышения его жесткости при нормальной глобальной сократительной способности сердца. Таким образом, основным компонентом ХСНсФВЛЖ является выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ [12]. Очевидно, что оптимизация медикаментозного лечения пациентов с данным гемодинамическим вариантом ХСН должна проводиться, в том числе, посредством коррекции диастолической дисфункции.

Известно, что во время фазы диастолы миокарда происходит наполнение артериального коронарного русла, обеспечиваются основные метаболические потребности кардиомиоцитов. Продолжительность фазы диастолы обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений (ЧСС). Следовательно, высокая и субоптимальная ЧСС ( $\geq 70$  уд/мин), особенно при наличии стенозирующего поражения коронарного русла, способствует дальнейшей профибротической трансформации миокарда ЛЖ на фоне гипоксии, прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ, ухудшению нарушений внутри-

сердечной и системной гемодинамики [13–16]. Согласно результатам исследований, проведенных на животной модели, показано, что высокая ЧСС достоверно ассоциируется с более ранним развитием атеросклероза коронарных артерий [17]. Патогенетическим звеном указанной взаимосвязи, вероятно, является дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что запускает каскад сосудистого окислительного стресса, модулируя дисфункцию эндотелия, способствуя атерогенезу и нестабильности атеросклеротических бляшек [18]. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) большая продолжительность фазы диастолы способствует повышению давления коллатерального кровотока и лучшей сократимости ишемизированного участка миокарда [19, 20].

Патогенетически ХСН характеризуется хроническим дисбалансом нейрогуморальных систем с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, что приводит к увеличению ЧСС в покое [21].

В исследовании EVEREST с участием 1947 пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ (ХСНнФВЛЖ) было показано, что прирост ЧСС на каждые 5 уд/мин у пациентов, имеющих ЧСС  $>70$  уд/мин, приводит к повышению общей смертности [22]. Однако отрицательное прогностическое значение уровня ЧСС выше 70 уд/мин у пациентов с ХСНсФВЛЖ вне зависимости от генеза заболевания в настоящий момент требует дальнейшего изучения.

Наиболее часто назначаемыми препаратами для снижения уровня ЧСС у пациентов с кардиальной патологией являются препараты группы  $\beta$ -адреноблокаторов, которые характеризуются высокой эффективностью в отношении снижения смертности, как обусловленной ХСН, так и общей, по данным многочисленных исследований [23–25]. Однако не для всех пациентов оказывается возможным применение и/или достижение целевых доз рекомендованных  $\beta$ -адреноблокаторов в связи с развитием побочных эффектов или их непереносимостью. В этих случаях с целью урежения ритма оправдано назначение блокатора If-каналов ивабрадина, как в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами, так и в качестве монотерапии.

Эффективность применения ивабрадина в достижении целевой ЧСС у больных стабильной ИБС с ХСНсФВЛЖ  $<39\%$  была доказана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании BEAUTIFUL ( $n=10\ 917$ ). У больных с ЧСС  $\geq 70$  уд/мин при добавлении ивабрадина достоверно снижалась частота повторных госпитализаций по поводу развития острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии на 22% (отношение рисков – ОР 0,78 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,62 до 0,97,  $p=0,023$ ), уменьшалась необходимость в реваскуляризации миокарда на 30% (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,52 до 0,93) [26]. Исследование

ASSOCIATE также показало улучшение параметров нагрузочных проб (общей продолжительности нагрузки, времени до начала ангинозных болей, времени до появления депрессии сегмента ST>1 мм, произведения ЧСС и систолического артериального давления в покое и при максимальной нагрузке) у больных ИБС, получающих атенолол в комбинации с ивабрадином (n=432), по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами (n=422) [27].

Доказано, что при использовании ивабрадина у пациентов с ИБС не увеличивается центральное давление в аорте, но повышается перфузия миокарда за счет увеличения времени диастолического наполнения коронарных артерий [28]. Более того, E. I. Skolidis и соавт. показали, что применение ивабрадина у пациентов с ИБС увеличивало коронарный резерв, что может быть следствием улучшения коронарной микроциркуляции [29].

В современной литературе описаны отдельные сообщения, указывающие на прямую корреляцию между уменьшением ЧСС и развитием коронарного коллатерального кровотока. Например, в исследовании S. Gloekler и соавт. (n=46, стабильная ИБС) применение ивабрадина было статистически значимо ассоциировано с улучшением коллатерального кровотока по данным измерения индекса коронарного кровотока во время баллонной окклюзии коронарных артерий в течение 1 мин через 6 мес терапии по сравнению с плацебо [30].

Определенную роль могут играть другие плейотропные эффекты ивабрадина в патогенезе ИБС и ХСН. Так, в эксперименте на животных в 2008 г. F. Custodis и соавт. выявили, что применение ивабрадина наряду со снижением ЧСС приводит к уменьшению окислительного стресса сосудистой стенки, обуславливающему улучшение функции эндотелия, уменьшение прогрессирования атеросклеротического поражения [31]. Дополнительно также на животных моделях было показано, что снижение ЧСС, обусловленное ивабрадином, приводило к повышению активности NO-синтазы и снижению уровней провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6) [32].

По данным современной литературы, все положительные эффекты ивабрадина у больных ИБС связаны с улучшением вторичных конечных точек. По данным мета-анализа трех крупнейших исследований по изучению применения ивабрадина у пациентов со стабильной ИБС (n=36 577) не выявлено эффективности его назначения в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности или смертности от всех причин [17].

Крупное исследование SHIFT по оценке эффективности применения ивабрадина включало лишь больных с ХСНнФВЛЖ (n=6 558, ФВ≤35%). Применение ивабрадина в комплексной терапии приводило к снижению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, частота госпитализаций по поводу ухудшения сердечной

недостаточности) на 18% (ОР=0,82 при 95% ДИ от 0,75 до 0,90, p<0,0001), смертности от ХСН на 26% (ОР=0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,94, p=0,014), частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 26% (ОР=0,74 при 95% ДИ от 0,66 до 0,83, p=0,0001) при исходном уровне ЧСС в покое ≥70 уд/мин. [33]. Статистически значимых побочных эффектов в группе ивабрадина не отмечалось, за исключением несколько большего процента случаев незначительных нарушений зрения (в группе ивабрадина 3%, в группе плацебо 1%). Подобные результаты послужили основанием в 2016 г. включить ивабрадин в «Рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» для пациентов с ХСНнФВЛЖ при ФВЛЖ≤35%, наличии синусового ритма с ЧСС ≥70 уд/мин на фоне приема максимально переносимых доз β-адреноблокаторов [31].

В исследовании CARVIVA (n=824, средний возраст 74 года) при сравнении возможности достижения максимальной дозы ритмурежающего препарата лишь 47% пациентов с ХСНнФВЛЖ, применявших β-адреноблокатор карведилол, достигли целевой ЧСС, в то время как в группе пациентов, применявших ивабрадин, 88% больных закончили исследование с целевой ЧСС [34]. Основной причиной невозможности полноценной терапии карведилолом явилось развитие гипотонии. Сравнивая эффекты β-адреноблокаторов и ивабрадина, следует отметить, что обе группы препаратов дают отрицательный лизитропный эффект (улучшение расслабления миокарда в фазу диастолы); однако лишь ивабрадин обладает данной способностью не только в покое, но и при физической нагрузке [35].

В связи с отсутствием статистически достоверных исследований по применению ивабрадина у пациентов с ХСНсФВЛЖ, данный препарат пока не включен в официальные европейские и российские рекомендации для этой группы больных. Вместе с тем, в силу общности патогенетических звеньев различных гемодинамических вариантов ХСН, целесообразно обсуждать применение ивабрадина и в группе пациентов с ХСНсФВЛЖ ишемического генеза, не достигающих оптимальной ЧСС на фоне применения β-адреноблокаторов или при их непереносимости. В современной литературе описано лишь одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению ивабрадина в комплексной терапии у пациентов с ХСНсФВЛЖ (EDIFY) (n=179, средний возраст 72,5 года) [36]: статистически значимого эффекта в отношении эхокардиографических показателей диастолической дисфункции, уровня предсердного натрийуретического пептида и результатов теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ЧСС ≥70 уд/мин при применении ивабрадина по сравнению с плацебо получено не было. Однако необходимо проведение более крупных иссле-

# Кораксан

Ивабрадин

## Всегда на шаг впереди



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН<sup>1</sup>

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка<sup>1</sup>

Улучшает прогноз при ХСН<sup>1</sup>

**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОРАКСАН®. СОСТАВ:** Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Фармакотерапевтическая группа<sup>2</sup>: антиаритмическое средство. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Кораксан следует принимать 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия: Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин, или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (векторнозол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефнаварир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **СТОРОЖИТЕЛЬНО:** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем Кораксан®/противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриоventрикулярная блокада II степени; недавно перенесенная инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (ВМК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем; При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефнаварир, ритонавир) и нефазодон. Не рекомендуется: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT; умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4/диглицидами или верапамил). С осторожностью: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** Препарат Кораксан противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций<sup>3</sup>. Возможное возникновение временного изменения световосприимчивости должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Очень часто: изменения световосприимчивости (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Не часто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, головная боль, гипертония, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неутонченной частоты: обморочная реакция, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС. Благодаря селективной и специфической ингибировании ионных токов If синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

<sup>1</sup>Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

<sup>2</sup>1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)



АО «Сервье»: Россия, 125196,  
Москва, ул. Лесная, д.7. Тел.: +7 495 9370700

дований с большим количеством пациентов для оценки клинической эффективности применения ивабрадина в группе пациентов с ХСНсФВЛЖ.

В исследовании ЕТНІСАНФ на фоне добавления к субоптимальным дозам β-адреноблокаторов ивабрадин достоверно снижал ЧСС. Новизной исследования явилось следующее наблюдение: назначение ивабрадина не противопоказано при декомпенсации ХСН (ивабрадин впервые назначался пациентам с декомпенсацией ХСН через 24–48 ч после поступления в стационар) [34].

Таким образом, наличие прямого ритмурежающего эффекта, увеличения длительности диастолы и перфузии коронарных артерий на фоне приема ивабрадина, а также наличие дополнительных эффектов препарата (уменьшение активности провоспалительных цитокинов, улучшение коронарной микроциркуляции и развития коллатералей венечных артерий, уменьшение выраженности профибротических процессов в миокарде)

могут способствовать улучшению функции эндотелия коронарных сосудов, улучшению диастолической функции миокарда, а следовательно, улучшению процессов внутрисердечной гемодинамики. Подобное сочетание факторов оправдывает применение ивабрадина в комбинации с β-адреноблокаторами или в качестве монотерапии у пациентов с ХСНсФВЛЖ ишемического генеза при невозможности достичь целевой ЧСС только на фоне приема β-адреноблокаторов. Однако в настоящее время необходимы крупные рандомизированные клинические исследования для оценки влияния терапии ивабрадином на изменение первичных конечных точек, отдаленного прогноза данной группы пациентов.

*Подготовка публикации поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».*

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kenworthy W, Guha K, Sharma R. The patient with left ventricular systolic dysfunction now and in the future. *British Journal of Hospital Medicine*. 2016;77(9):516–22. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.9.516
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. PMID: 12517230
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2004;25(18):1614–9. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(4):531–9. DOI: 10.1016/S1388-9842(02)00034-X
- Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2004;5(1):4–7. [Russian: Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004;5(1):4-7.]
- Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164–71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(4):164-71]
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: management. [Internet] 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2006;27(20):2387–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl259
- Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(9):823–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.079
- Reil J-C, Böhm M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2007;96(9):585–92. DOI: 10.1007/s00392-007-0537-5
- Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathogenetic mechanisms. *International Journal of Cardiology*. 2008;126(3):302–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.08.077
- Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U. Vascular Pathophysiology in Response to Increased

- Heart Rate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(24):1973–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.014
18. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(8):1589–601. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707673
  19. Monnet X, Ghaleh B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;299(3):1133–9. PMID: 11714904
  20. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1257–63. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00332-0
  21. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucka P, Bekele T, Otieno MG, Hailu A. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable angina: meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):105. DOI: 10.1186/s12872-017-0540-3
  22. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H et al. The Prognostic Significance of Heart Rate in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Sinus Rhythm. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(6):488–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.08.005
  23. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428–33. PMID: 11245648
  24. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of Magnitude of Heart Rate Reduction on Clinical Outcomes in Patients With Systolic Chronic Heart Failure Receiving Beta-Blockers. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):865–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
  25. McAlister FA. Meta-analysis:  $\beta$ -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
  26. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9641):807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8
  27. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):789–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.011
  28. Dillinger J-G, Maher V, Vitale C, Henry P, Logeart D, Manzo Silberman S et al. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2015;66(6):1138–44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06091
  29. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, Zacharis EA, Vardas PE. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):160–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.035
  30. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, Khattab A et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(2):160–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880
  31. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M et al. Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2008;117(18):2377–87. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746537
  32. Schirmer SH, Degen A, Baumhäkel M, Custodis F, Schuh L, Kohlhaas M et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2012;33(10):1223–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr255
  33. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
  34. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *International Journal of Cardiology*. 2011;151(2):218–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.098
  35. Dierckx R, Cleland JGF, Parsons S, Putzu P, Pellicori P, Dicken B et al. Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate: analysis of 1,000 consecutive outpatient appointments to a single heart failure clinic over a 6-month period. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(3):224–30. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.003
  36. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495–503. DOI: 10.1002/ejhf.876

Поступила 25.03.19 (Received 25.03.19)