

Оценка эффективности ивабрадина при стабильной стенокардии

Ф.Ю. КОПЫЛОВ, Ю.М. НИКИТИНА, В.В. ЛОМАКИН, Е.А. СЫРКИНА, А.Л. СЫРКИН

Evaluation of Ivabradin efficacy in stable angina

F.YU. KOPYLOV, YU.M. NIKITINA, V.V. LOMAKIN, E.A. SYRKINA, A.L. SYRKIN

ММА им. И.М. Сеченова

В исследование включены 50 больных ИБС со стабильной стенокардией II—III функционального класса. Пациентам назначали ивабрадин в дозе 15 мг/сут, проводили суточное мониторирование ЭКГ и спироэргометрию. На фоне приема препарата при суточном мониторировании ЭКГ выявлено статистически значимое снижение средней частоты сердечных сокращений. При проведении нагрузочных тестов отмечены повышение толерантности к нагрузке, увеличение продолжительности нагрузочного теста, снижение пиковой частоты сердечных сокращений при нагрузке. Кроме того, выявлено увеличение пикового потребления кислорода, повышение процента пикового потребления кислорода от ожидаемого для данного возраста и пола и статистически незначимое увеличение потребления кислорода на анаэробном пороге. Полученные данные свидетельствуют о повышении функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы и клинически значимом антиангинальном эффекте ивабрадина у больных со стабильной формой стенокардии.

50 patients with stable angina of III-IV functional class were included in the study. Patients received ivabradine 15 mg a day. Holter monitoring and spiroergometry were carried out. During the Holter monitoring a statistically significant decrease of average heart rate was revealed. During the exercise tests increase in tolerance and duration of test and decrease of peak heart rate were observed. Increase of peak oxygen consumption, its percent from expected for this age and sex plus statistically non-significant increase of oxygen consumption at the anaerobic threshold were observed as well. Received data indicate the increase of functional capacities of cardiovascular system and clinically significant antianginal effect of ivabradine in patients with stable angina.

Результаты исследований, проведенных в последнее время, позволили выдвинуть концепцию так называемых факторов риска (ФР), влияющих на возникновение и течение основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наряду с основными ФР (пол, возраст, отягощенный семейный анамнез, курение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, психосоциальные факторы) выделяют также повышенную частоту сердечных сокращений (ЧСС) [2, 7]. Включению в данный список ФР повышенной ЧСС способствовали результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований, проведенных в том числе и в нашей стране. В этих исследованиях была обнаружена взаимосвязь между ЧСС и риском развития ССЗ и смертности от них [4—6, 10, 12]. Так, в ходе 30-летнего наблюдения за 5070 жителями города Фрамингем было установлено, что увеличение ЧСС связано с повышенным риском смерти от всех причин, в том числе сердечно-сосудистой, коронарной и внезапной смерти. Однако не были установлены «целевые» значения ЧСС, связанные с благоприятным прогнозом [9]. Дальнейшие наблюдения позволили выявить, что повышение ЧСС в состоянии покоя на 10 уд/мин связано с увеличением общей смертности на 20% и сердечно-сосудистой — на 14%. Количество сердечно-сосудистых осложнений увеличивалось особенно резко в группе пациентов, у которых ритм сердца в покое превышал 75 уд/мин [8].

По данным клинических исследований, снижающие ЧСС препараты улучшают выживаемость при остром инфаркте миокарда, в послеинфарктный период, у больных со стабильной стенокардией, сердечной недостаточности.

В качестве урежающего ритм компонента комплексной терапии у больных ИБС традиционно применяются препараты из группы β -блокаторов, некоторые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем), дигоксин, амиодарон. Относительно недавно разработана новая концепция антиангинальной терапии с использованием препаратов, избирательно снижающих ЧСС и тем самым улучшающих баланс между поступлением и потребностью миокарда в кислороде [14].

Первый представитель данного направления — ингибитор If-токов избирательного действия — ивабрадин (кораксан), который специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла и таким образом снижает ЧСС. При этом препарат не оказывает отрицательного инотропного действия и не влияет на атриовентрикулярную проводимость. В настоящее время проведен ряд крупных рандомизированных исследований, подтверждающих антиангинальный эффект ивабрадина, в том числе по сравнению с β -блокатором атенололом [15] и антагонистом кальция амлодипином [13], что позволило включить его в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии [11].

Одним из самых точных методов оценки толерантности к физической нагрузке у больных ИБС является прямое измерение газообмена во время возрастающей нагрузки (эргоспирометрия). Данная методика позволяет делать выводы о функциональных возможностях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, степени функциональных нарушений, объективировать оценку эффективности терапевтического воздействия и контроль над прогрессированием заболевания, обуславливающего снижение толерантности к нагрузке [18]. Основными параметрами, оцениваемыми при эргоспирометрии, явля-

ются пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}) и достижение анаэробного порога (АП).

VO_{2peak} [16] считается одним из наиболее надежных и воспроизводимых показателей толерантности к физической нагрузке и представляет собой максимальную способность организма транспортировать кислород тканям и использовать этот кислород во время нагрузки. Функциональная неполноценность сердечно-сосудистой системы и особенно коронарного кровообращения является главным фактором, ограничивающим VO_{2peak} у больных ИБС [3].

АП — уровень потребления кислорода во время нагрузки, сверх которого аэробное продуцирование энергии дополняется анаэробными механизмами. АП определяется как точка во время субмаксимальной нагрузки, после которой происходит повышение концентрации лактата плазмы. Этот порог является результатом недостаточности аэробных механизмов образования энергии и характеризуется включением в процесс энергообеспечения анаэробного окисления с развитием метаболического ацидоза [1, 17].

В настоящей работе представлена оценка эффективности лечения больных стабильной стенокардией ивабрадином с помощью инструментальных методик.

Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов (14 женщин и 36 мужчин) с ИБС и стабильной стенокардией II—III функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества, наблюдавшихся в клинике кардиологии ММА им. И.М. Сеченова. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 6,3$ года (от 49 до 65 лет).

Средний возраст манифестации ИБС в выборке составил $46,7 \pm 7,2$ года (от 39 до 56 лет), длительность заболевания — $8,5 \pm 5,6$ года (от 2 до 19 лет). Индекс массы тела достигал $31,6 \pm 3,4$ кг/м², причем среди обследованных пациентов у 57,2% имелась избыточная масса тела, у 42,8% — ожирение I степени.

Основным критерием включения в исследование было наличие стабильной стенокардии (без учащения или увеличения интенсивности приступов стенокардии на протяжении месяца, предшествующего включению в исследование) с числом ангинозных приступов не менее 3 в неделю, а также абсолютные или относительные противопоказания к назначению β -блокаторов (обструктивные заболевания легких, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, атриовентрикулярная блокада II степени, депрессивные состояния).

Из исследования исключали пациентов моложе 30 и старше 70 лет, больных, принимающих препараты из группы β -блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (отмена не менее чем за 4 нед до начала исследования), с инфарктом миокарда давностью менее 6 мес, нестабильной стенокардией, наличием постоянного кардиостимулятора, страдающие сердечной недостаточностью III—IV ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), постоянной формой фибрилляции предсердий, синдромом слабости синусового узла, синдромом WPW, поражением периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты, кардиомиопатиями различного генеза, гемодинамически выраженными пороками сердца, эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, тяжелой печеночной и почечной недо-

статочностью, выраженным ожирением, алкоголизмом, наркоманией, инфекционными и онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами. Кроме того, не вошли в выборку пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, препятствующими проведению нагрузочных проб.

Стенокардия напряжения II ФК была диагностирована у 33 (66%) больных, III ФК — у 17 (34%). Инфаркт миокарда в анамнезе был у 14 (28%) больных, аортокоронарное шунтирование — у 2 (4%), стентирование коронарных артерий — у 5 (10%). Хроническая сердечная недостаточность I ФК выявлена у 6 (12%) пациентов, II ФК — у 3 (6%). Артериальная гипертензия I стадии была у 2 (4%) больных, II стадии — у 18 (36%) и III стадии — у 9 (18%). Сахарный диабет 2-го типа выявлен у одного (2%) больного. Хронический бронхит был диагностирован у 8 (16%) больных, у одного (2%) пациента была диагностирована бронхиальная астма средней тяжести.

Не менее чем за 4 нед до включения в исследование и во время него больные получали постоянную (за исключением ивабрадина) терапию: пролонгированные нитраты — 23 (46%) пациента, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда — 21 (42%), аспирин — 30 (60%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 19 (36%), диуретики — 16 (32%), статины — 8 (16%) и триметазидин — 4 (8%).

Больным проводили суточное мониторирование ЭКГ и спироэргометрию на момент начала исследования (до приема препарата), а затем повторно через месяц после приема ивабрадина (кораксана) в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день). В дальнейшем дозу ивабрадина увеличивали до 15 мг/сут (7,5 мг 2 раза в день) и через месяц еще раз проводили суточное мониторирование ЭКГ и спироэргометрию. К концу исследования 44 больных получали 15 мг/сут препарата. Уменьшение дозы препарата до 6—10 мг/сут у некоторых больных было связано с чрезмерным урежением ЧСС.

В ходе исследования учитывали такие показатели, как минимальная, максимальная и средняя ЧСС за сутки, переносимость физической нагрузки в метаболических эквивалентах (МЕТ), пиковое потребление кислорода, пиковая ЧСС при нагрузке.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 99, Statsoft Inc, США. Статистическое сравнение проводили с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon test, T) для двух сопряженных совокупностей.

Результаты

При оценке результатов суточного мониторирования ЭКГ было отмечено статистически значимое ($p=0,028$ к концу исследования) снижение средней ЧСС в течение суток с $85,7 \pm 13,4$ до $77,3 \pm 6,3$ уд/мин (через 1 мес при дозе препарата 10 мг/сут) и до $70,0 \pm 9,9$ уд/мин (через 2 мес при дозе 15 мг/сут). Таким образом, к концу исследования ЧСС в среднем снизилась на 18,3%.

Средняя продолжительность нагрузочного теста до появления ишемической депрессии сегмента ST возросла через 2 мес приема ивабрадина по сравнению с исходным уровнем на $104,8 \pm 28,2$ с (с $334,5 \pm 79,4$ до $405,4 \pm 88,5$ с, $p < 0,05$). При проведении нагрузочных тестов также было

Таблица. Динамика показателей эргоспирометрии на фоне приема кораксана

Показатель	До назначения кораксана (1)	Кораксан 10 мг/сут (2)	Кораксан 15 мг/сут (3)	$\Delta_{1,2}$	$\Delta_{1,3}$	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$
VO _{2peak} , л/мин	1,45±1,54	1,66±0,38	1,84±0,29	0,21 (14,5%)	0,39 (26,9%)	0,07	0,02
VO _{2peak} , мл/мин г кг	15,53±2,96	17,58±4,03	19,49±3,69	2,05 (13,2%)	3,96 (25,5%)	0,07	0,02
VO _{2peak} , % от ожидаемого	44,57±13,93	51,0±16,69	55,57±17,94	6,43 (14,4%)	11,0 (24,7%)	0,11	0,02
VO _{2АП} , л/мин г кг	12,41±1,60	13,52±1,70	13,97±2,53	1,11 (8,9%)	1,56 (12,7)	0,273	0,09

Примечание. VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода, VO_{2АП} — потребление кислорода на анаэробном пороге.

отмечено статистически значимое ($p=0,043$) снижение пиковой ЧСС при нагрузке с 151,9±30,3 до 129,7±28,1 уд/мин, в то же время отмечалось статистически незначимое ($p=0,109$) повышение на 12% толерантности к нагрузке с 7,17±1,47 до 8,03±1,6 МЕТ.

Динамика показателей эргоспирометрии на фоне приема кораксана представлена в таблице. На фоне приема ивабрадина в дозе 15 мг/сут в течение месяца отмечалось увеличение VO_{2peak}, выраженного с 1,45±1,54 до 1,84±0,29 л/мин и с 15,53±2,96 до 19,49±3,69 мл/мин × кг соответственно (соответственно ($p<0,02$)). Кроме того, повысился VO_{2peak} от ожидаемого для данного возраста и пола с 44,57±13,93% перед началом приема ивабрадина до 55,57±17,94% на фоне его приема в дозе 15 мг/сут ($p<0,02$). Кроме того, отмечено статистически незначимое увеличение VO_{2АП} с 12,41±1,6 до 13,97±2,53 л/мин ($p=0,09$). Полученное статистически значимое повышение уровня пикового потребления кислорода в процессе нагрузки на фоне приема ивабрадина свидетельствует о повышении функциональных возможностей организма, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

При этом необходимо отметить хорошую переносимость препарата, отсутствие выраженной брадикардии и прочих аритмических осложнений. У 2 (4%) пациентов наблюдались фотопсии (преходящие усиления яркости («вспышки») в ограниченных участках зрительного поля), при которых не потребовалась отмена препарата. Описанный феномен объясняется тем, что ивабрадин может взаимодействовать с If-токами в сетчатке, схожими с If-токами в сердце. У 3 больных развилась брадикардия до 46–48 уд/мин, у одного — головная боль. У всех этих пациентов суточная доза ивабрадина была снижена до 10 мг. Отмены препарата не потребовалось ни у одного пациента.

Таким образом, ивабрадин в дозе 15 мг/сут за счет снижения ЧСС в покое и при физической нагрузке оказывает клинически значимый антиангинальный эффект у больных со стабильной формой стенокардии, что подтверждается показателями толерантности к физической нагрузке — увеличением МЕТ и пикового потребления кислорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Душанин С.А., Куприенко Ф.П., Береговой Ю.П. Значение оценки потребления кислорода для определения интенсивности нагрузок при физической реабилитации больных хронической ишемической болезнью сердца. Тер арх 1987; 1: 39–42.
2. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер и проф 2004.
3. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Спорные вопросы фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. Врач 2005; 4: 17–20.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45–50.
5. Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 4–10.
6. Fujiura Y. Heart rate and mortality in a Japanese general population. An 18-year follow-up study. J Clin Epidemiol 2001; 495–500.
7. Graham I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 2: 1–113.
8. Kannel W.B. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1480–1494.
9. Kannel W.B. et al. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. Am Heart J 1993; 125: 4: 1154–1158.
10. Mensink G.B., Hoffmeister H. The relationship resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. Eur Heart J 1997; 18: 1404–1410.
11. Messerli F.H., Mancini G., Conti C.R., Pepine C.J. 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: 23: 2902–2903.
12. Reunanen A. Heart rate and mortality. J Intern Med 2000; 247: 231–239.
13. Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., Fox K.M. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. Drugs 2007; 67: 3: 393–405.
14. Shattock M., Camm J. Pure heart rate reduction: the If channels from discovery to therapeutic target. Br J Cardiol 2006; 13: 27–35.
15. Tardif J.C., Ford I., Tendera M. et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 23: 2529–2536.
16. Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. Circulation 1987; 76: 29–39.
17. Wenger N.K. Current status of cardiac rehabilitation. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 17: 1619–1631.
18. Wonisch M., Hofmann P., Fruhwald F.M. Influence of beta-blocker use on percentage of target heart rate exercise prescription. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10: 4: 296–301.

Поступила 19.08.08