

# Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

✉mbubnova@gnicpm.ru

Обзор посвящен роли ивабрадина в процедуре чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Приводятся данные о том, что реперфузия миокарда с помощью ЧКВ даже в сочетании с современной медикаментозной терапией не оказывает полного клинического эффекта. Авторы обосновывают возможность дополнения клинического эффекта ЧКВ у таких больных назначением им ивабрадина. Препарат снижает частоту сердечных сокращений в большей степени, чем при медикаментозной терапии без него.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, реперфузия миокарда, стабильная стенокардия, функциональный класс стенокардии, качество жизни.

✉mbubnova@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиосоматика. 2017; 8 (2): 35–43.

## Ivabradin supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina

D.M.Aronov, M.G.Bubnova<sup>✉</sup>

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

✉mbubnova@gnicpm.ru

The review is devoted to the role of ivabradin in the procedure of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ischemic heart disease with stable angina. It is reported that reperfusion of the myocardium with PCI, even in combination with modern drug therapy, does not have a complete clinical effect. The authors substantiate the possibility of completing the clinical effect of PCI in such patients by prescribing ivabradin. The drug reduces the heart rate more than with medication without it.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, myocardial reperfusion, stable angina, functional class of angina pectoris, quality of life.

**For citation:** Aronov D.M., Bubnova M.G. Ivabradin supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina. Cardiosomatics. 2017; 8 (2): 35–43.

Удивительным явлением можно считать то, что по результатам многих крупных рандомизированных исследований чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) не приводят к снижению числа серьезных клинических событий – смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, повторных госпитализаций у больных со стабильной стенокардией. Особенно ярко это было обнаружено по результатам нашумевшего исследования COURAGE, когда выяснилось, что у двух совершенно идентичных когорт больных со стенозом коронарной артерии более 70% со стабильной стенокардией через 5 лет не было обнаружено снижения указанных крайне нежелательных событий при сравнении группы больных, подвергшихся ЧКВ, и аналогичных больных, получавших медикаментозную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 2]. Вместе с тем установлено, что ЧКВ уменьшает проявления стенокардии при выраженной ее форме [3–5].

Поэтому считаем, что имеет смысл познакомиться с результатами этого исследования.

### Исследование COURAGE и его результаты

Исследование было выполнено с целью выяснения вопроса: снижается ли риск смерти и нефатального ИМ у больных со стабильной стенокардией при использовании ЧКВ в сочетании с оптимальной терапией, соответствующей современным рекомендациям [1, 2, 6]?

Исследование выполнялось в 50 клинических центрах США и Канады в период с июня 1999 по январь 2004 г. В него были включены 2287 больных (средний возраст – 62±5 лет, 24% – 70 лет и старше, 15% – женщины) с объективными признаками ишемии миокарда и ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца. Пациенты были рандомизированы на 2 группы лечения: 1-я – ЧКВ с имплантацией стентов в сочетании с оптимальной ме-

<b>Таблица 1. Основные клинические и ангиографические характеристики больных ИБС в исследовании COURAGE</b>			
<b>Характеристика</b>	<b>Группа ЧКВ (n=1149)</b>	<b>Группа медикаментозной терапии (n=1138)</b>	<b>Значение p</b>
Возраст, лет (M±SD)	61,5±10,1	61,8±9,7	0,54
Пол, n (%)			0,95
Мужчины	979 (85)	968 (85)	
Женщины	169 (15)	169 (15)	
Стенокардия, ФК (канадская классификация), n (%)			0,24
0	135 (12)	148 (13)	
I	340 (30)	341 (30)	
II	409 (39)	425 (37)	
III	261 (23)	221 (19)	
Продолжительность стенокардии, мес			0,53
Средняя	5	5	
Интерквартильное распределение	1–15	1–15	
Частота приступов стенокардии (напряжения или покоя) в неделю			0,83
Средняя	3	3	
Интерквартильное распределение	1–6	1–6	
Анамнез, n (%)			
Сахарный диабет	367 (32)	399 (35)	0,12
Артериальная гипертензия	757 (66)	764 (67)	0,53
Застойная сердечная недостаточность	57 (5)	51 (4)	0,59
Цереброваскулярные заболевания	100 (9)	102 (9)	0,83
Предшествующий ИМ	437 (38)	439 (39)	0,80
Предшествующая операция ЧКВ	174 (15)	185 (16)	0,49
Предшествующая операция АКШ	124 (11)	124 (11)	0,94
Нагрузочные тесты, n (%)			
Всего больных	972 (85)	977 (86)	0,84
Тредмил-тест	555 (57)	553 (57)	
Продолжительность тредмил-теста, мин	7,0±2,7	6,9±2,3	0,43
Фармакологические тесты, n (%)	417 (43)	424 (43)	
Эхокардиография, n (%)	63 (6)	54 (6)	
Радионуклидная сцинтиграфия миокарда после тредмил-теста или фармакологической пробы, n (%)	685 (70)	708 (72)	0,59
Одиночный преходящий дефект перфузии, n (%)	154 (22)	161 (23)	0,09
Множественные преходящие дефекты перфузии, n (%)	444 (65)	483 (68)	0,09
Коронарная ангиография			
Число пораженных сосудов, n (%)			0,72
1	361 (31)	343 (30)	
2	446 (39)	439 (39)	
3	341 (30)	355 (31)	
Поражение коронарных шунтов (у больных с предварительным АКШ)	77 (62)	85 (69)	0,36
Поражение проксимального отдела левой передней нисходящей артерии	360 (31)	417 (37)	0,01
Фракция выброса, %	60,8±11,2	60,9±10,3	0,86

дикаментозной терапией (n=1149); 2-я – только медикаментозное лечение (n=1138).

В табл. 1 представлены анамнестические, демографические, клинические, ангиографические данные и сопутствующие заболевания в 2 группах пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Как видно из табл. 1, по основным клиническим параметрам: среднему возрасту, ИМ в анамнезе, факторам риска, продолжительности и частоте приступов стенокардии, функциональному классу (ФК), а также результатам сцинтиграфии миокарда и коронарной ангиографии группы были сопоставимы. Примерно 40% больных в каждой группе имели в

анамнезе ИМ; 15 и 16% – перенесли в прошлом операцию ЧКВ; 11% в каждой группе перенесли аортокоронарное шунтирование (АКШ). У 65 и 67% больных соответственно обнаружены множественные дефекты перфузии миокарда. Поражение одной артерии выявлено лишь у 31% больных. Особое внимание привлекает то, что у больных, перенесших АКШ, в 62 и 69% случаев соответственно выявлено поражение коронарных шунтов. Больные наблюдались в среднем в течение 5 лет. Динамика основных факторов риска и характер медикаментозного лечения в 2 группах больных на 1, 3 и 5-м годах наблюдения показаны в табл. 2.

**Таблица 2. Динамика основных факторов риска и характер медикаментозного лечения в 2 группах больных ИБС на 1, 3 и 5-м годах наблюдения**

Показатель	Группа ЧКВ (n=1149)				Группа медикаментозного лечения (n=1138)			
	При включении	1 год	3 года	5 лет	При включении	1 год	3 года	5 лет
Число больных	1148	1031	820	423	1137	1010	824	406
АД, мм рт. ст. (M±SD)								
Систолическое	131±0,77	126±0,64	125±0,68	124±0,81	130±0,66	124±0,73	123±0,78	122±0,92
Диастолическое	74±0,33	72±0,35	70±0,52	70±0,81	74±0,33	70±0,43	70±0,52	70±0,65
ХС, мг/дл								
Общий	172±1,37	156±1,17	148±1,13	143±1,74	177±1,41	150±1,10	145±1,30	140±1,64
ХС ЛПВП	39±0,39	42±0,39	43±0,47	41±0,67	39±0,37	41±0,42	42±0,49	41±0,75
ХС ЛПНП	100±1,17	84±0,97	76±0,85	71±1,33	107±1,22	81±0,86	74±0,92	77±1,21
Триглицериды, мг/дл	143±2,96	129±2,74	124±2,79	123±4,13	149±3,03	133±2,90	126±2,84	131±4,70
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±0,18	28,5±0,19	29,0±0,21	29,09±0,34	28,9±0,17	29,0±0,19	29,3±0,21	29,5±0,31
Курение, n (%)	260 (23)	206 (20)	156 (19)	74 (17)	259 (23)	206 (20)	160 (19)	80 (20)
Число больных без стенокардии, n (%) <sup>‡</sup>	135 (12)	680 (66)	602 (72)	316 (74)	148 (13)	595 (58)	558 (67)	296 (72)
Медикаментозное лечение								
Число больных	1147	1044	837	428	1138	1026	838	417
ИАПФ, n (%)	669 (58)	668 (64)	536 (64)	284(66)	680 (60)	633 (62)	522 (62)	280 (62)
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	48 (4)	93 (9)	104 (12)	49 (11)	54 (5)	99 (10)	108 (13)	67 (16)
Статины, n (%)	992 (86)	972 (93)	780 (93)	398 (93)	1014 (89)	972 (95)	769 (92)	386 (93)
Другие гиполипидемические препараты, n (%)	89 (8)	236 (23)	324(39)	211 (49)	94 (8)	251 (25)	321 (38)	224 (54)
АСК, n (%)	1097 (96)	995 (95)	792 (95)	408 (95)	1077 (95)	977 (95)	796 (95)	391 (94)
β-АБ, n (%)	975 (85)	887 (85)	705 (84)	363 (85)	1008 (89)	916 (89)	724 (86)	357 (86)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%) <sup>*</sup>	459 (40)	415 (40)	360 (43)	180 (42)	488 (43)	501 (49)	418 (50)	217 (52)

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АСК – ацетилсалициловая кислота.

**Таблица 3. Первичные и вторичные конечные точки наблюдения в 2 группах больных в исследовании COURAGE**

Прогноз (первичные конечные точки)	Число событий, n (%)		ОР (95% ДИ)	Значение p
	группа ЧКВ	группа медикаментозной терапии		
Смерть и нефатальный ИМ	211 (19,0)	202 (18,5)	1,05 (0,87–1,27)	0,62
Смерть, ИМ и инсульт	272 (20,0)	213 (19,5)	1,05 (0,87–1,27)	0,62
Госпитализация в связи с ОКС	135 (12,4)	125	1,07 (0,84–1,37)	0,56

Обращаем особое внимание практических врачей на наиболее важные характеристики больных, зависящие от их приверженности лечению и правильности назначений врача.

Из табл. 2 видно, что 67 и 66% больных соответственно в основной и контрольной группах страдали артериальной гипертензией. К моменту включения больных в исследование систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) у них уже было на целевом уровне. Это говорит о высоком качестве контроля за АД.

В исходном состоянии у больных 2 групп уровни общего холестерина (ХС) были ниже целевого уровня, так же как и уровни триглицеридов. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были очень близки к рекомендуемым. Это свидетельствует о том, что практические врачи действовали в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и добивались у больных нужного результата, хотя резервы для еще большего снижения уровня липидов имелись и были реализованы в ходе наблюдения в соответствии с протоколом исследования.

У 70% больных уровень ХС ЛПНП поддерживался на уровне меньше 85 мг/дл (<2,20 ммоль/л). Медиана ХС

ЛПНП составила 71±1,3 мг/дл (1,84±0,03 ммоль/л). Систолическое и диастолическое давление ниже 130 и 85 мм рт. ст. имели соответственно 65 и 94% больных. У 45% больных сахарным диабетом гликозилированный гемоглобин не превышал 7,0%. Иначе говоря, уровни гликозилированного гемоглобина и показателей АД были оптимальными. Кроме того, значительная часть больных соблюдала рекомендации по здоровому образу жизни: по диете – 77%, физической активности – 36–42%, число курящих, и без того низкое, сократилось с 23 до 17 и 20%. Индекс массы тела существенно не изменился, оставаясь в среднем на уровне 29 кг/м<sup>2</sup>.

Особое значение имела гиполипидемическая терапия. Показатели основных липидов крови при включении в исследование были следующими: средний уровень ХС равнялся в среднем 174 мг/дл, ЛПНП – 101 мг/дл и триглицеридов – 146 мг/дл.

У больных, леченных методом ЧКВ, всегда выполнялась полная реваскуляризация по клиническим и ангиографическим показаниям. Процедура ЧКВ считалась успешной, если по данным ангиографии отмечался нормальный коронарный кровоток и остаточный стеноз был менее 50% после баллонной дилатации и менее 20% – после имплантации стента.

В группе ЧКВ стентирование одной коронарной артерии выполнено у 59% больных, многососудистое стентирование – у 41%. В результате имплантации стента сужение коронарной артерии уменьшилось в среднем с  $82 \pm 12$  до  $19 \pm 8\%$ . ЧКВ расценено как успешное в 93% случаев по данным ангиографии и в 89% – по клиническим показателям.

Первичным критерием оценки эффективности лечения (первичной конечной точкой наблюдения) являлись все случаи смерти от любой причины и нефатального острого ИМ за период наблюдения в течение 5 лет.

### Отдаленные исходы исследования COURAGE

За время наблюдения в группе ЧКВ отмечено 211 первичных событий, а в группе консервативного лечения – 202. Кумулятивная частота первичных критериев оценки эффективности лечения (первичных конечных точек) составляла в группе ЧКВ 19,0%, а в группе консервативной терапии – 18,5% (относительный риск – ОР 1,05, 95% доверительный интервал – ДИ 0,87–1,27;  $p=0,62$ ), т.е. результаты оказались одинаковыми (табл. 3).

Не отмечено существенного различия между группами больных по суммарному показателю «смерть + инфаркт + инсульт» (20,0% против 19,5% соответственно; ОР 1,05, 95% ДИ 0,87–1,27;  $p=0,62$ ); по частоте госпитализаций в связи с острым коронарным синдромом – ОКС (12,4% против 11,8%; ОР 1,07, 95% ДИ 0,84–1,37;  $p=0,56$ ); по частоте развития ИМ (13,2% против 12,3%; ОР 1,13; 95% ДИ 0,89–1,43;  $p=0,33$ ); по смертности (7,6% против 8,3%; ОР 0,87, 95% ДИ 0,65–1,16;  $p=0,38$ ).

Частота дополнительных процедур реваскуляризации миокарда в группе ЧКВ составила 21,1%, а в группе медикаментозного лечения – 32% (ОР 0,60, ДИ 0,51–0,71;  $p<0,001$ ). К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовала у 74% больных группы ЧКВ и у 72% – медикаментозной терапии ( $p=0,35$ ). Иначе говоря, различия в исходах и течении болезни между 2 группами не оказалось.

Этот факт может иметь далеко идущие последствия и послужить стимулом к пересмотру некоторых установок в отношении лечения больных ИБС.

Как видно из подробно представленных клинических данных о пациентах, в исследовании COURAGE группы больных были абсолютно идентичны по всем своим параметрам. Для объективной оценки результатов не хватает данных о динамике частоты сердечных сокращений (ЧСС) и числа больных с ЧСС > 80 уд/мин и ЧСС > 70 уд/мин. Медикаментозное лечение у стентированных больных предусматривало препараты, снижающие ЧСС:  $\beta$ -адреноблокаторы –  $\beta$ -АБ (85 и 86%) и антагонисты кальция (40 и 52%) соответственно у больных основной и контрольной групп ( $p>0,05$ ). Ингибиторы If-каналов не применялись. Это объясняет причину отсутствия в клинической характеристике больных такого важного показателя, как ЧСС и ее динамика в процессе наблюдения за больными.

### Новые перспективы для применения ивабрадина

В связи с тем, что в нашей стране в последние 15 лет постепенно возрастает частота реперфузионных методов лечения больных со стабильной и нестабильной стенокардией, потребность в применении ивабрадина как первого и единственного представителя ингибиторов If-каналов синусового узла

будет возрастать. Кстати, проблема применения ивабрадина в когорте больных, нуждающихся в высокотехнологичных методах реперфузии миокарда, видимо, становится актуальной повсеместно. Именно в последние 2–3 года стали появляться публикации по применению ивабрадина у больных после разных методов реперфузии миокарда (с помощью ЧКВ и коронарного шунтирования). Рассмотрим эти исследования.

В соответствии с американскими и европейскими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии ивабрадину отводится роль средства для лечения рефрактерной стенокардии у больных с синусовым ритмом сердца, при непереносимости  $\beta$ -АБ, комбинированной терапии у больных с плохо контролируемой стенокардией [7, 8].

Кроме того, ивабрадин предлагается для лечения больных, резистентных к медикаментозному лечению, которым невозможно использовать реваскуляризацию миокарда или результаты такого лечения недостаточно эффективны [9].

Как известно, по результатам крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования BEUTIFUL (10 917 больных, 781 медицинский центр в 33 странах) ивабрадин показал эффективность в снижении числа фатальных и нефатальных ИМ (снижение риска на 36%;  $p<0,001$ ) и предотвращении операций коронарного шунтирования (снижение риска на 26%;  $p<0,016$ ) [10].

Ивабрадин в разных исследованиях большей частью применялся для лечения стабильной стенокардии разных ФК и особенно у лиц с тахикардией выше 80 уд/мин.

В исследовании группы авторов [11] изучалась роль внутривенного введения ивабрадина при остром ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Это было пилотное исследование с двойным слепым методом рандомизации и плацебо-контролем. В исследование включались больные в возрасте 40–80 лет.

В первые 6 ч поступления в стационар всем больным производилось первичное ЧКВ, всегда эффективное. Принимали в исследование больных с синусовым ритмом и ЧСС > 80 уд/мин и систолическим АД > 90 мм рт. ст. Рандомизация производилась в соотношении: 2 больных основной группы ( $n=82$ ) vs 1 больной на плацебо ( $n=42$ ).

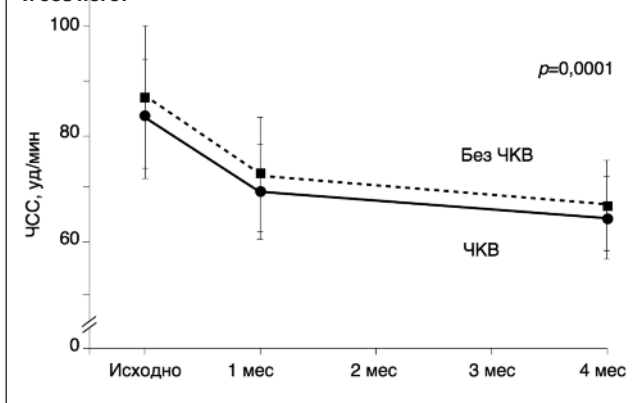
При поступлении больным основной группы сразу начинали внутривенное болюсное введение ивабрадина (5 мг) и далее капельное еще 5 мг в течение 8 ч или плацебо.

Первичные конечные точки наблюдения – ЧСС и АД. Было установлено, что ЧСС к 8-му часу снижалось более быстро и выражено у больных, получавших внутривенно ивабрадин ( $22,2 \pm 1,3$  vs  $8,9 \pm 1,8$ ;  $p<0,0001$ ). Не обнаружено различия между группами по отношению к АД. Не было различия также в показателях креатинкиназы-M, тропонина T и I. По данным эхокардиограммы исследования при выписке конечный эндодиастолический объем левого желудочка был равен  $87,1 \pm 28,2$  мл vs  $117,8 \pm 21,4$  мл соответственно у больных группы ивабрадина и плацебо ( $p=0,01$ ), а эндосистолический объем –  $42,5 \pm 19,0$  мл vs  $59,1 \pm 11,3$  мл соответственно ( $p=0,03$ ). Не наблюдалось различий со стороны фракции выброса левого желудочка.

Исследование показывает, что ивабрадин, вводимый внутривенно в остром периоде ИМ, достаточно быстро и существенно снижает ЧСС, не влияя на другие параметры гемодинамики.



**Рис. 1.** Динамика ЧСС при приеме ивабрадина у больных со стабильной стенокардией в зависимости от применения ЧКВ и без него.



В статье нет данных о конечных клинических точках. Исследование преследовало цель установить безопасность внутривенного использования ивабрадина при остром ИМ и влияние препарата на ЧСС. Как было показано, у больных с ЧСС >80 уд/мин и при поступлении ЧСС снизилось в среднем на 22 уд/мин (т.е. дошло до 58 уд/мин, а в контрольной группе – до 71 уд/мин). По данным многочисленных исследований, такая разница в ЧСС, в том числе при ИМ, позволяет значительно повысить выживаемость и сократить число серьезных сердечно-сосудистых событий. Следует напомнить, что больным в этом исследовании применялось первичное ЧКВ в пределах 6 ч от начала болезни [11].

### **Ивабрадин у больных ИБС со стабильной грудной жабой, перенесших процедуру ЧКВ**

Авторы провели сравнительное изучение ведения больных (n=2319) со стабильной стенокардией [12]. ЧКВ было выполнено у 51,4% (n=1193), остальные больные (n=1126) служили контрольной группой. Ивабрадин назначали всем больным на фоне выполнения европейских рекомендаций по лечению стабильной стенокардии. Изучали динамику ЧСС при 1-м осмотре, через 1 и 4 мес наблюдения, частоту приступов стенокардии, количество принятых нитратов для купирования приступов, ФК стенокардии, а также показатели качества жизни (КЖ) по методике Euro Quality of life-5D score.

Больные набирались из 818 центров Германии, обладающих возможностью выполнять инвазивные вмешательства на венечных артериях. Больным 2 групп назначали ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед; при необходимости после этого срока дозу препарата доводили до 7,5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 70 лет с ЧСС <70 уд/мин разрешалось назначать ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

Констатировали ЧСС, частоту приступов стенокардии, прием короткодействующих нитратов, КЖ по EQ-5D index score при включении больных в исследование, через 1 и 4 мес. Качество лечения оценивалось лечащим врачом по градациям «очень хорошо», «хорошо», «посредственно», «плохо». Больные разделялись на подгруппы с ЧСС менее 70 и более 70 уд/мин.

### **Результаты исследования**

В первую очередь авторы обратили внимание на динамику ЧСС у больных, перенесших ЧКВ, и больных без ЧКВ (рис. 1). Видно, что у 1-й группы больных ЧСС к заключительному исследованию сократилась с 83,1 до 69,4 уд/мин, в то время как у больных

Таблица 4. Эффективность и переносимость ивабрадина в группах больных с ЧКВ и без него

Ивабрадин	Больные с ЧКВ (n=1193)		Больные без ЧКВ (n=1126)	
	абс.	%	абс.	%
Эффективность	1170	98	1109	98
Очень хорошо	732	63	662	60
Хорошо	412	35	409	37
Посредственно	25	2	36	3
Плохо	1	<1	2	<1
Ивабрадин, переносимость	1136	95	1065	95
Очень хорошо	805	71	768	72
Хорошо	328	29	295	28
Посредственно	2	<1	2	<1
Плохо	1	<1	0	0

Рис. 2. Динамика ФК стенокардии по канадской классификации у больных со стабильной стенокардией при лечении ивабрадином в зависимости от применения ЧКВ и без него.

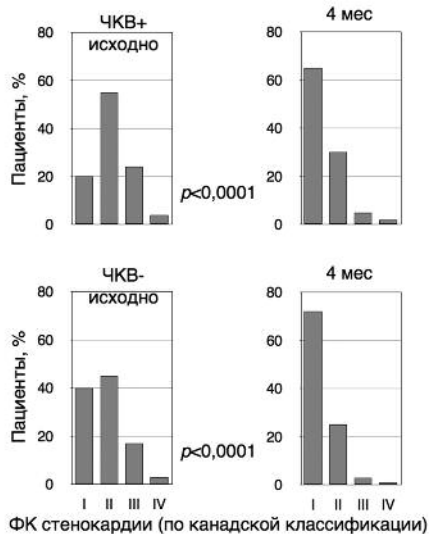
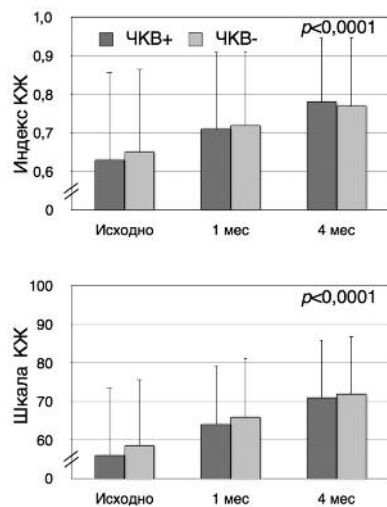


Рис. 3. Динамика показателей КЖ при приеме ивабрадина в зависимости от применения ЧКВ и без него.



без ЧКВ она снизилась с 87,0 до 72,5 уд/мин. Эти значения ЧСС в группах дополняют недостаток исследования COURAGE, где вообще не было никаких сведений о динамике ЧСС.

Обнаруженная у больных без ЧКВ умеренная тахикардия (ЧСС 72,5 уд/мин) по современным представлениям является показателем недостаточности целевого уровня ЧСС у этих пациентов.

Большее снижение ЧСС наблюдалось у больных, прошедших вмешательство с ЧКВ (69 уд/мин), что, видимо, способствовало существенному улучшению ФК стенокардии по канадской классификации. Так, у лиц с ЧКВ число людей с I ФК возросло с 19,5 до 65,2%, а у лиц без ЧКВ – с 39,7 до 71,1%. Соответственно этим изменениям у лиц с ЧКВ резко сократилось число больных с III и IV ФК – на 21,2%, а без ЧКВ – только на 11,1% ( $p < 0,0001$ ); рис. 2.

Другой важный показатель благоприятной динамики состояния больного – улучшение КЖ. На рис. 3 представлены изменения в КЖ больных, произошедшие за 4 мес приема ивабрадина как с ЧКВ, так и без него. Видно, что индекс КЖ (часть А) и шкала КЖ больных (часть В) выросли одинаково в значительной степени ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ) в 2 группах больных. При таких изменениях основных показателей состояния больного очевидно, что должны произойти серьезные положительные сдвиги и со стороны частных показателей: частоты приступов стенокардии, числа принимаемых за 1 нед нитратов немедленного действия (динамика этих показателей статистически высокодостоверна); рис. 4.

Обращает на себя внимание табл. 4, посвященная оценке проведенного ивабрадином лечения больных в группе с ЧКВ и без него. Напоминаем, что эта оценка у больных, прошедших и не прошедших процедуру ЧКВ, давалась лечащими врачами наблюдаемых больных. Как видно из табл. 4, оценки лечения совершенно одинаковы. Эффективность ивабрадина в каждой группе оценена врачами как «очень хорошая» и «хорошая» (98% в группе с ЧКВ, 97% – без ЧКВ). «Посредственно» и «плохо» – в 3 и 2% случаев соответственно.

## Обсуждение

Представленные данные по применению ивабрадина у больных ИБС со стабильной стенокардией у всех пациентов оцениваются как «очень хорошие» или «хорошие». Во всяком случае, оценки «посредственно» или «плохо» наблюдались у 2% больных с ЧКВ и 3% – без ЧКВ.

По результатам работы вполне обоснованно можно прийти к выводу, что в данном исследовании, в отличие от исследования COURAGE, большее значение для улучшения состояния больных со стабильной стенокардией имел факт достижения у больных значений ЧСС < 70 уд/мин, что и было достигнуто в

Таблица 5. Конечные результаты исследования

Показатель	ADDITIONS	REDUCTION	RESPONSIVE
Снижение ЧСС к концу исследования, уд/мин	-19,4	-12,4	-15,4
ФК стенокардии (канадская классификация)			
I ФК (увеличение числа лиц)	Увеличение с 29 до 68%	Неприменимо	Увеличение с 24 до 66%
II или III ФК (уменьшение числа лиц)	Снижение с 70 до 32%	Неприменимо	Снижение с 76 до 34%

рассматриваемом исследовании [12]. Следует, однако, сделать оговорку. В исследовании COURAGE больные наблюдались 5 лет, в рассматриваемом нами исследовании [12] – только 4 мес. В исследовании COURAGE отмечалось, что на 1-м году после ЧКВ у больных было меньше приступов стенокардии, чем у больных без стентирования, но в последующем разница между группами исчезла. К сожалению, авторы COURAGE не могли использовать ивабрадин – он в то время только появился в медицинской практике. Доктор K.Werdan и соавт. [12] одними из первых использовали ивабрадин в исследовании, во многом совпадающем с целями исследования COURAGE. Углубленное знакомство с применением ивабрадина в обсуждаемых исследованиях K.Werdan и соавт. [12] дает основание заключить, что недостаточная эффективность ЧКВ в исследовании COURAGE объясняется тем, что авторы были лишены возможности использовать ивабрадин, так как препарат в то время еще не был известен.

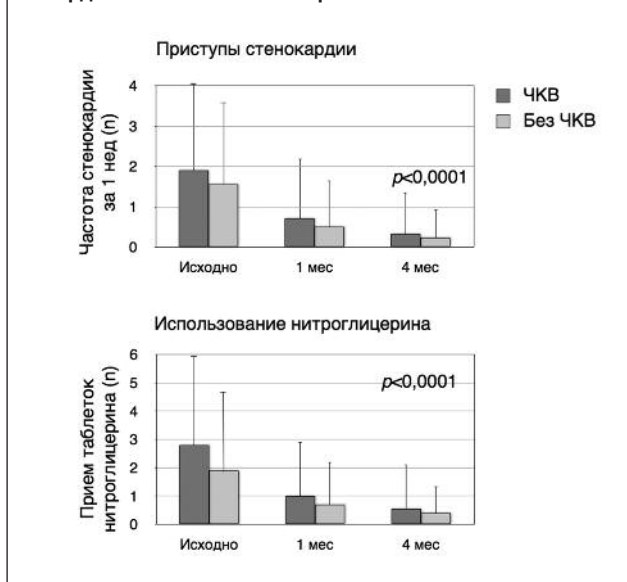
После исследования SIGNIFY тахикардию из разряда факторов риска определили маркером развития ИБС [13, 14]. Следует добавить, что в определенных группах больных (тяжелая стабильная стенокардия, не поддающаяся или трудно поддающаяся лечению) с помощью ЧКВ и лечения эффективными современными лекарствами, но без пульсурежающей терапии ивабрадином не удается достичь такого клинического эффекта, какой был достигнут в последних исследованиях с ивабрадином. Другое исследование K.Werdan и соавт. [15] состояло из 3 частей. Все они были наблюдательными проспективными. Фрагмент ADDITIONS предусматривал добавление ивабрадина к  $\beta$ -АБ ( $n=2330$ ). Фрагмент REDUCTION посвящен применению ивабрадина при наличии противопоказаний или непереносимости  $\beta$ -АБ ( $n=4954$ ). Фрагмент RESPONSIVE посвящен лечению ИБС ивабрадином с  $\beta$ -АБ или без них ( $n=1250$ ). Продолжительность каждого фрагмента исследования – 4 мес. Средняя доза принимаемого больными ивабрадина соответственно названиям фрагментов составляла: 12,37, 10,5 и 11,1 мг в день, т.е. дозировки лекарства у всех групп больных были субмаксимальными (допустимая максимальная доза – 15 мг в день). В табл. 5 представлены конечные клинические результаты исследования в 3 когортах.

У всех групп больных к концу исследования (4 мес) произошло существенное сокращение ЧСС; в группах ADDITION и RESPONSIVE значительно выросло число больных, относящихся к I ФК стенокардии, соответственно с 29 до 68% и с 24 до 66%. В такой же степени снизилось число больных с II и III ФК стенокардии.

В России в последние годы резко увеличивается число операций коронарного шунтирования (КШ) и ЧКВ. Если КШ почти полностью восстанавливает нарушенное коронарное кровообращение у больных ИБС, то ЧКВ дает недостаточный клинический эффект, позволяющий снизить летальные исходы.

Следует ознакомиться с особенностями эффективности двух методических подходов к реваскуляриза-

Рис. 4. Динамика приступов стенокардии, прием короткодействующих нитратов и ЧСС у больных со стабильной стенокардией в зависимости от применения ЧКВ и без него.



ции миокарда. Представляем результаты метаанализа статистических данных за 1986–2003 гг. [16]. В метаанализ включены данные по выживаемости после КШ и ЧКВ у 3283 больных. Установлено, что выживаемость при КШ и ЧКВ за 28 мес была сопоставима в 2 группах (ОР при КШ – 0,87, ОР при ЧКВ – 0,48). Это значит, что, на первый взгляд, выживаемость выше при КШ. Но при статическом анализе  $p=0,6$ , т.е. различия недостоверны. Комбинированная конечная точка (смерть, нефатальные ИМ и инсульт) равнялась 8,3% при ЧКВ, 10,8 – при КШ;  $p=0,3$ . Повторная реваскуляризация потребовалась у 19% больных после ЧКВ и 4,7% – после КШ ( $p<0,00001$ ). Разница между группами значительная. Возобновление грудной жабы отмечалось у 18% после ЧКВ и 8,9% – после КШ ( $p<0,00001$ ). Исходы после КШ лучше!

Последние исследования в этом направлении свидетельствуют о том, что летальность при КШ и ЧКВ примерно одинакова, по многим другим конечным точкам операция КШ достоверно опережает результаты ЧКВ [17, 18]. Одно исследование было выполнено в 2003 г. [16], результаты других [17–19] опубликованы в 2017 г.

В этой ситуации возрастает значение ивабрадина как средства, восполняющего неполноценность проведенной процедуры реваскуляризации миокарда. Ивабрадин за счет достигаемой брадикардии не только уменьшает механическую работу левого желудочка сердца и потребность миокарда в кислороде, но и оказывает плейотропное воздействие по восстановлению нарушенной функции артериального эндотелия (F.Mangiacarра и соавт., 2016). По их данным, в группе пациентов, получающих ивабрадин, число больных, страдающих эндотелиальной дисфункцией, по результатам применения манжеточной пробы прогрессивно снижается от одного визита к после-



дующему. При сравнении исходной реактивности диаметра плечевой артерии с последующими его измерениями через 4 и 8 нед лечения ивабрадином прирост диаметра артерии с 8,7% возрос до 15%, т.е. почти в 2 раза. Установлено также, что у больных ИБС под влиянием ивабрадина резервная скорость коронарного кровотока возрастает в большей степени, чем при применении бисопролола [20]. Антиишемические и антиангинальные механизмы терапевтического действия ивабрадина представлены в нескольких работах с включением в исследования разных клинических групп больных [21–23].

Антиишемические и антиангинальные эффекты ивабрадина достигаются также за счет недавно выявленных его плейотропных эффектов:

- Возрастает резервная скорость коронарного кровообращения [20, 24].
- Восстанавливается нарушенная функция эндотелия [25].
- Увеличивается коллатеральный коронарный кровоток при физической нагрузке [26].

Исследованиями К. Werdan и соавт. [12, 15] установлен важный клинический факт: ивабрадин вне зависимости от выполнения больному со стабильной стенокардией ЧКВ оказывает весьма важный положительный клинический эффект – он не только значительно уменьшает частоту стенокардии и приема нитропрепаратов быстрого действия, но и улучшает ФК стенокардии и КЖ пациентов. Классический больной с выраженной стенокардией и доказанным стенозом одной или более артерий на 70% стенозе просвета получает от применения ивабрадина больший клинический эффект, чем от ЧКВ. Можно сказать, что ивабрадин дополняет клинические эффекты ЧКВ. Этот факт подсказывает нам необходимость добавления ивабрадина в состав медикаментозной терапии при проведении ЧКВ у больных со стабильной стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.

В заключение представляем благоприятные данные по успешному участию наших исследователей в крупном международном проекте CLARIFY с участием больных ИБС со стабильной стенокардией. В исследовании приняли участие 45 стран, в том числе и Россия. Недавно появилось сообщение о результатах 5-летнего наблюдения за 2249 больными российской части исследования [27]. Выяснилось, что в когорте больных России частота приступов стенокардии снизилась на 65,5%, в европейских странах – на 39,5%, в других странах – на 37,0. ЧСС < 60 уд/мин была достигнута у российских больных в 17,4% случаев, у европейских – в 25,4%, у больных других стран – в 23,4%. К концу 5-летнего наблюдения у российских больных достижение ЧСС < 70 уд/мин наблюдалось чаще, чем у других групп больных. Снижение летальности за 5 лет в российской части исследования было больше, чем во всех других группах (снижение ОР 0,87;  $p < 0,03$ ).

## Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 2007.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no.424. *Am Heart J* 2006; 15 (6): 1173–9.
3. *Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial*. *RITA-2 trial participants. Lancet* 1997; 350 (9076): 461–8.
4. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (Rita-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (7): 1161–70.
5. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *Veterans Affairs CME Investigators. N Engl J Med* 1992; 326 (1): 10–6.
6. Weintraub WS, Barnett P, Chen S et al. Economics methods in the Clinical Outcomes Utilizing percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J* 2006; 151 (6): 1180–5.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 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. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 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. *Circulation*. 2012; 126 (25): e354–e471.
9. Godino C, Colombo A, Margonato A. Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Rationale for Use in Addition to and Beyond Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Drug Investig* 2017; 37 (2): 105–20.
10. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 807–16.
11. Steg P, Lopez-de-Sa E, Schiele F et al. VIVID (e Valuation of the Intra Venous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction) 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): 270–9.
12. Werdan K, Ebelt H, Nuding S et al. Ivabradine in combination with beta-blockers in patients with chronic stable angina after percutaneous coronary intervention. *Adv Ther* 2015; 32 (2): 120–37.
13. Fox K, Ford I, Steg PG et al; SIGNIFY Investigators. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J* 2015; 36 (46): 3291–6.
14. Perna GP, Battistoni I, Angelini L. Heart rate modulation in stable ischemic heart disease: what we have learned from the SIGNIFY study? *G Ital Cardiol (Rome)* 2015; 16 (3): 155–60.
15. Werdan K, Ebelt H, Nuding S et al; on behalf of the ADDITIONS Study Investigators. Ivabradine in combination with Metoprolol improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: a post hoc analysis from the ADDITIONS trial. *Cardiology* 2016; 133: 83–90.
16. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P et al; Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital Heart J* 2003; 4 (4): 271–80.
17. Moreyra AE, Maniatis GA, Gu H et al; Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 28) Study Group. Frequency of Stroke After Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting (from an Eleven-Year Statewide Analysis). *Am J Cardiol* 2017; 119 (2): 197–202.



18. Chang M, Lee CW, Abn JM et al. Outcomes of Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Drug-Eluting Stents in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65 (3): 625–30.
19. Iqbal MB, Ilesley C, De Robertis F et al. Comparison of Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Using Internal Mammary Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention for Isolated Proximal Left Anterior Descending Narrowing. *Am J Cardiol* 2017; 119 (5): 719–26.
20. Taglimonte E, Cirillo T, Rigo F et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary artery disease: beyond the heart rate. *Adv Ther* 2015; July 22.
21. Borer JS, Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. *Am J Ther* 2008; 15 (5): 461–73.
22. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I et al. Antianginal efficacy and safety of Ivabradine compared with amlodipine in patients in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67 (3): 393–405.
23. Tardif JC, Ponikowski P, Kaban T. Efficacy of the I (f) current inhibitor ivabradine patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy at 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
24. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouwerakis G et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 215 (1): 160–5.
25. Mangiacapra F, Colaïori, Ricottini E et al. Heart Rate reduction by Ivabradine improvement of endothelial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106 (1): 69–75.
26. Gloekler S, Traupe T, Stoller M 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.
27. Sbalnova SA, Oganov RG; on behalf of the participants registry clarify. Five Year Dynamics of Main Clinical Symptoms in Patients With Ischemic Heart Disease in Russia in Comparison With Other Countries (the CLARIFY Registry). *Kardiologia*. 2017.

#### Сведения об авторах

**Аронов Давид Меерович** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ НМИЦ ПМ, засл. деят. науки РФ

**Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

— \* —