

Возможности применения комбинации бета-адреноблокаторов и ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией

Василий Васильевич Кашталап^{1,2}, Ольга Леонидовна Барбараш^{1,2},
Дарья Юрьевна Седых^{1,3*}, Кристина Евгеньевна Кривошапова^{1,3},
Дарья Павловна Цыганкова^{1,3}, Оксана Васильевна Цыганкова⁴

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет
Россия, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

³ Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6

⁴ Новосибирский государственный медицинский университет
Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52

Цель. Оценить терапевтическую эффективность комбинации ивабрадина и бета-адреноблокаторов (БАБ) у пациентов со стабильной стенокардией, исходно принимавших только БАБ и не достигших целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) из-за угрозы развития гипотонии.

Материал и методы. Проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование выполнено в НИИ КПССЗ. В работу были включены 50 пациентов со стабильной стенокардией (диагностированной по результатам коронарографии в сочетании с клиническими проявлениями стенокардии напряжения II-III функционального классов по Канадской классификации) на фоне приема БАБ при исходно синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин. В качестве критериев терапевтической эффективности оценивались ЧСС, количество приступов стенокардии, потребление нитратов и показатели качества жизни согласно опроснику.

Результаты. Прием исследуемого лекарственного препарата в сочетании с БАБ привел к достоверному снижению средней ЧСС в покое на 20%, а также после теста 6-ти минутной ходьбы у большинства пациентов ($p < 0,050$), снижению общего числа приступов стенокардии за неделю с 5 до менее 1 ($p < 0,050$) и частоты приема нитратов для купирования приступов стенокардии с 58% до 20% ($p = 0,001$). Терапия ивабрадином (Бравадином) хорошо переносилась пациентами: нежелательные явления в наблюдаемой выборке больных отсутствовали, пациенты имели высокую приверженность к лечению (на 100% использовано содержимое блистеров препарата, выданного на руки). В течение 3 мес наблюдения у пациентов согласно данным опросника качества жизни EQ-5D-5L улучшилось восприятие уровня собственного здоровья ($p < 0,050$), уменьшилось количество пациентов, испытывающих легкое ($p = 0,034$) и сильное ($p = 0,041$) ограничение в подвижности; сильное ($p = 0,024$) ограничение в самообслуживании, легкое ($p = 0,041$) и сильное ($p = 0,024$) ограничение повседневной деятельности, легкое проявление болевого синдрома ($p = 0,009$) и легкую тревожность ($p = 0,027$) по сравнению с данными исходного анкетирования.

Заключение. Назначение ивабрадина (Бравадина) в дополнение к БАБ является эффективной и безопасной антиангинальной терапией для профилактики приступов стенокардии за счет снижения исходно высокой ЧСС у пациентов со стенокардией II-III функционального классов.

Ключевые слова: антиангинальная терапия, ивабрадин, стабильная стенокардия, эффективность, безопасность, качество жизни.

Для цитирования: Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Цыганкова О.В. Возможности применения комбинации бета-адреноблокаторов и ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):663-669. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-663-669

Possibilities of Combination of Beta-blockers and Ivabradine in Patients with Stable Angina Pectoris

Vasiliy V. Kashtalap^{1,4}, Olga L. Barbarash^{1,4}, Darya Yu. Sedykh^{1,2*}, Kristina E. Krivoshepova^{1,2}, Darya P. Tsygankova^{1,2}, Oksana V. Tsygankova³

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

² Kemerovo State Medical University. Voroshilova ul. 22A, Kemerovo, 650029 Russia

³ Kemerovo Regional Cardiology Dispensary. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

⁴ Novosibirsk State Medical University. Krasniy prosp. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy of a combination of ivabradine and beta-blockers (BAB) in patients with stable angina, initially taking only BAB and not reaching the target heart rate (HR) due to the risk of hypotension.

Material and methods. A prospective observational post-registration study was performed at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. The study included 50 patients with stable angina pectoris (diagnosed by coronary angiography in combination with clinical manifestations of angina of functional class II-III according to the Canadian classification) and an initial sinus rhythm with a heart rate of more than 70 beats per minute. These patients have already taken BAB. Heart rate, the number of angina attacks, nitrate intake and quality of life indicators according to the questionnaire were evaluated as criteria for therapeutic efficacy.

Results. Taking the study drug in combination with BAB led to a significant decrease the average heart rate at rest by 20%, as well as after a six-minute walk test (TLC) in most patients ($p < 0.050$), and a decrease in the total number of angina attacks per week from 5 to less than 1 ($p < 0.050$) and the frequency of nitrate intake for the relief of angina attacks from 58% to 20% ($p = 0.001$). Therapy with ivabradine (Bravadin) was well tolerated by patients: there were no adverse events in the observed sample of patients, patients had a high adherence to treatment (100% of the contents of handed out blisters were used). During the 3 months of follow-up, according to the EQ-5D-5L quality of life questionnaire, patients improved their

perception of their own health level ($p < 0.050$), the number of patients experiencing mild ($p = 0.034$) and strong ($p = 0.041$) mobility limitations decreased; strong ($p = 0.024$) restriction in self-care, mild ($p = 0.041$) and strong ($p = 0.024$) restriction of daily activities, mild manifestation of pain ($p = 0.009$) and mild anxiety ($p = 0.027$) also were reduced compared with the initial questionnaires.

Conclusion. Ivabradine (Bravadin) in addition to BAB is an effective and safe antianginal therapy for the prevention of angina attacks by reducing the initially high heart rate in patients with angina pectoris of functional class II-III.

Keywords: antianginal therapy, ivabradine, stable angina pectoris, efficacy, safety, quality of life.

For citation: Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Sedykh D.Y., Krivoshepova K.E., Tsygankova D.P., Tsygankova O.V. Possibilities of Combination of Beta-blockers and Ivabradine in Patients with Stable Angina Pectoris. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):663-669. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-663-669

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): md-sedih@mail.ru

Received / Поступила: 02.10.2019

Accepted / Принята в печать: 07.10.2019

В настоящее время клинические рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией подразумевают две цели длительной медикаментозной терапии:

1) улучшение прогноза (назначение антиагрегантов; бета-адреноблокаторов [БАБ], препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и атерогенные фракции холестерина);

2) улучшение качества жизни за счет устранения приступов стенокардии (назначение антиангинальной терапии).

Основные эффекты антиангинальной терапии базируются на улучшении кровоснабжения миокардиоцитов за счет вазодилатации коронарных артерий и снижения преднагрузки (антагонисты кальция, нитраты); снижения постнагрузки (БАБ); оптимизации внутриклеточного метаболизма миокарда (триметазидин, ранолазин); снижения исходной высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) – БАБ, ивабрадин [1,2]. При этом все препараты для антиангинальной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) разделяются на две основные линии: первая включает БАБ и антагонисты кальция, вторая – ивабрадин и остальные лекарственные средства, применяемые в случаях непереносимости или из-за наличия противопоказаний к приему первой линии. Ввиду проблемы узкого терапевтического коридора БАБ врачи зачастую не могут увеличить дозировку препарата без усиления элемента гипотензии, что требует либо смены группы антиангинального средства, либо добавления комбинации к БАБ. Оптимальным решением в усилении терапевтического эффекта становится сочетание БАБ в максимально допустимых для пациента дозах и ивабрадина.

Ивабрадин относится к группе антиангинальных препаратов, эффект которых реализуется за счет сни-

жения ЧСС при синусовом ритме путем ингибирования If-каналов синусового узла и миокарда сердца, активируемых циклическим аденозинмонофосфатом в период гиперполяризации мембраны [3]. Доказательная база применения ивабрадина основана на данных клинических исследований с участием более 45000 пациентов, а его использование в повседневной практике осуществляется с момента официальной регистрации более чем в 99 странах мира [4]. При этом отмечается, что препарат характеризуется хорошими показателями безопасности и переносимости лечения [5].

Показанием для применения этого лекарственного препарата с 2005 г. является симптоматическое лечение стабильной стенокардии у пациентов с синусовым ритмом вместо БАБ или блокаторов кальциевых каналов при противопоказаниях к их применению или индивидуальной непереносимости [6]. В 2009 г. показания были расширены: стало возможным назначать ивабрадин для симптоматического лечения ИБС в комбинации с БАБ при неэффективности антиангинальной терапии [7,8], а с 2012 г. ивабрадин стал дополнительно использоваться в качестве препарата выбора при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений – смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин) [9-11].

Цель настоящего исследования – изучить изменения уровня ЧСС, количества приступов стенокардии, потребления нитратов и качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема ивабрадина в комбинации с БАБ при исходно синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин.

Материал и методы

В НИИ КПССЗ было проведено одноцентровое проспективное пострегистрационное нерандомизированное неконтролируемое исследование «Влияние ивабрадина в комбинации с БАБ на симптомы и качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией». Протокол исследования и форма информированного согласия пациента были одобрены локальным Этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола заседания № 19 ЛЭК от 06.11.2018 г.). Все пациенты перед участием в клиническом исследовании подписали информированное согласие пациента. Проведенное в НИИ КПССЗ исследование соответствовало стандартам «Надлежащей клинической практики» и Хельсинской декларации.

Критерии включения в программу:

- возраст старше 18 лет;
- клинические проявления стабильной стенокардии II-III функционального класса у пациентов без окклюзионно-стенотических поражений артерий по коронароангиографии, с наличием гемодинамически незначимых стенозов или с выраженными стенозами в артериях малого калибра, технически недоступных реваскуляризации, а также пациенты с многососудистым кальцинированным стенотическим поражением, оставленные на консервативное лечение;
- ЧСС ≥ 70 уд/мин;
- Потребность в симптоматическом лечении, помимо принимаемой терапии БАБ;
- Рекомендации о добавлении к терапии ивабрадина на амбулаторном этапе в соответствии с показаниями;
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Не включались пациенты, имеющие противопоказания к приему ивабрадина.

Длительность исследования в рамках утвержденного протокола составила 88 дней. В рамках исследования были проведены четыре визита: исходный скрининг (1 день), два динамических контрольных на 28 и 56 дни, завершающее посещение (88 день). Допускалось ± 2 дня отклонения визитов от графика из-за различий длительности календарных месяцев.

На первом визите выполнялась оценка критериев включения и не включения; осуществлялось подписание информированного согласия; измерение артериального давления (АД); подсчет частоты пульса и ЧСС за 1 мин; анализировалась сопутствующая терапия больного; выяснялось число приступов стенокардии в неделю и потребность пациента в нитратах для его купирования до начала лечения; исходно при отсутствии противопоказаний проводился тест 6-ти минутной ходьбы (ТШХ); интерпретировался результат электрокардиографии (ЭКГ) давностью до 1 мес. В завершение

выполнялось анкетирование пациента по оценке качества жизни с помощью опросника EQ-5D-5L. Исследуемый препарат ивабрадин (Бравадин, ООО «КРКА-РУС», Россия) в дозе 5 мг или 7,5 мг выдавался пациентам на руки.

Второй и третий визиты предполагали измерение АД и ЧСС за 1 мин; контроль изменений числа приступов стенокардии в неделю и потребности пациента в нитратах для его купирования; мониторинг нежелательных явлений (фосфенов, головной боли, брадикардии, атриовентрикулярных блокад выше I степени); возвращались блистеры препарата для оценки комплаентности. Четвертый визит повторял процедуры исходного посещения без последующей выдачи лекарственного средства.

Всего в исследовании приняли участие 50 амбулаторных пациентов, которые были направлены в НИИ КПССЗ, их характеристики приведены в табл. 1. Следует отметить, что дальнейшая титрация дозировок бета-адреноблокаторов до максимальных была невозможна у большинства пациентов из-за вероятности

Table 1. Patient (n=50) Study Characteristics

Таблица 1. Характеристика пациентов исследования (n=50)

Параметр	Значение
Средний возраст, лет	62,4 $\pm$ 11,7
Мужской пол, n (%)	18(36)
Жители города Кемерово, n (%)	45(90)
Среднее образование, n (%)	40(80)
Работающие, n (%)	10(20)
Пенсионеры, n (%)	40(80)
В браке, n (%)	40(80)
Артериальная гипертензия, n (%)	38(76)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	11(22)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10(20)
Длительность ИБС, лет	15,2 $\pm$ 5,86
Фракция выброса левого желудочка, %	46,5 $\pm$ 10,4
Перенесенные эндоваскулярные вмешательства и коронарные шунтирования в анамнезе, n (%)	37(74)
Прием статинов, n (%)	47(94)
Прием дезагрегантов, n (%)	49(98)
Прием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	47(94)
Прием БАБ, n (%):	50(100)
Метопролол 12,5мг-25мг/сут	24(48)
Бисопролол 1,25-5мг/сут	19(38)
Карведилол 3,125-12,5мг/сут	7(14)
Данные представлены в виде М $\pm$ σ, если не указано иное	
ИБС – ишемическая болезнь сердца, БАБ – бета-адреноблокаторы	

развития гипотонии. В связи с этим единственным вариантом для управления исходно высокой ЧСС у этих пациентов было назначение ивабрадина, не влияющего на уровень артериального давления. Ивабрадин назначался с первого визита со стартовой дозировки 5 мг 2 р/сут с последующей титрацией к визиту 2 до 7,5 мг 2 р/сут. Ко времени завершения исследования только 4 пациента из 49 оставались на приеме ивабрадина 5 мг 2 р/сут.

Все данные, полученные в ходе настоящего исследования, были обработаны с помощью статистического пакета SPSS 17.0. При анализе количественных показателей рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). Качественные показатели представлены частотами (%). Различия количественных показателей групп оценивались по критерию Стьюдента. При оценке качественных различий показателей строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

В ходе выполнения исследования было продемонстрировано (табл. 2), что проводимое лечение с добавлением ивабрадина (Бравадин) в дозах 5 мг и 7,5 мг 2 р/сут привело к статистически значимому снижению у пациентов средней ЧСС в покое ($p < 0,05$), в том числе, и по ЭКГ ($p < 0,05$), а также средней ЧСС после ТШХ ($p < 0,05$); уменьшению общего числа приступов стенокардии в неделю ($p < 0,05$) и частоты потребления при приступах нитратов ($p = 0,001$). При этом проводимое лечение с включением ивабрадина (Бравадином) переносилось хорошо, нежелательные явления в наблюдаемой выборке больных отсутствовали, все исследуемые имели 100% приверженность

к лечению по методу оценки подсчета блистеров, ишемия по ЭКГ или нарушения ритма не регистрировались. Четыре случая головокружения, зафиксированные у пациентов, отмечались ранее до начала терапии и, согласно амбулаторной документации, были связаны с наличием хронической ишемии головного мозга и вестибуло-кохлеарным синдромом. Новых случаев головокружения или прогрессирования уже имевшихся в ходе наблюдения не отмечалось. Один пациент выбыл из участия в исследовании после второго визита в силу развития инфаркта миокарда, являющегося критерием исключения. Выявленное в ходе протокола снижение систолического АД ($p < 0,05$) объяснялось достижением целевого гипотензивного эффекта блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, рекомендованных к приему на амбулаторном этапе в средних дозировках до включения в настоящее исследование.

Проводимая антиангинальная терапия с добавлением ивабрадина при исходной невозможности эскалирования дозировок БАБ до максимальных ввиду опасности развития гипотонии позволила дополнительно снизить среднюю ЧСС в покое на 20% от исходного уровня. Следует также отметить значительный антиангинальный эффект комбинированной терапии БАБ и ивабрадином у пациентов в исследовании, заключающийся в значительном уменьшении частоты приступов стенокардии в неделю (в среднем с 5 до менее одного) и снижение числа пациентов, принимающих короткодействующие нитраты [с 29 (58%) до 10 (20%)]. В целом можно говорить об очень хорошем эффекте усиления базовой антиангинальной терапии за счет назначения ивабрадина в максимальной дозировке.

Согласно результатам анкетирования по опроснику EQ-5D-5L при оценке качества жизни в динамике вы-

Table 2. Change in indicators during the study

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей за время исследования

Показатели	Визит			
	1 (n=50)	2 (n=50)	3 (n=49)	4 (n=49)
Средняя ЧСС в покое, уд/мин	86,9±5,7	74,8±8,0	73,1±7,1	70,1±7,0*
Средняя ЧСС после ТШХ, уд/мин	110,5±13,2	–	–	103,05±8,3*
Средняя ЧСС в покое по ЭКГ, уд/мин	81,8±5,7	–	–	70,4±6,6*
Среднее число приступов стенокардии, раз в неделю	4,7±3,7	1,8±2,1	1,64±2,0	0,67±1,0*
Доля лиц, употребляющих нитраты для купирования приступа стенокардии, n (%)	29 (58%)	15 (30%)	14 (28,6%)	10 (20,4%)*
Среднее систолическое АД, мм рт.ст.	130,1±13,7	124,4±11,5	123,6±11,6	123,9±13,3*
Среднее диастолическое АД, мм рт.ст.	78,9±9,7	75,4±8,4	73,7±8,4	75,5±8,8
Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, если не указано иное				
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с визитом 1				
ЧСС – частота сокращений сердца, ТШХ – тест 6-ти минутной ходьбы, АД – артериальное давление, ЭКГ – электрокардиография				

явлены: снижение к завершающему визиту доли лиц, испытывающих легкое ($p=0,034$) и сильное ($p=0,041$) ограничение в подвижности; уменьшение количества человек с сильными ($p=0,024$) ограничениями в самообслуживании; снижение числа пациентов с легкими ($p=0,041$) и сильными ($p=0,024$) затруднениями повседневной деятельности; уменьшение больных с легкими проявлениями болевого синдрома ($p=0,009$) и легкой тревожности ($p=0,027$); отражен статистически значимый прирост баллов самооценки текущего состояния здоровья по предложенной шкале в сторону улучшения качества жизни ($p<0,05$).

Обсуждение

Известно, что ивабрадин снижает исходно высокую ЧСС – значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и ХСН [12,13], при этом не оказывая отрицательного влияния на АД, периферическое сопротивление сосудов, электрофизиологические параметры углеводов и жиров [14]. Основное фармакологическое действие препарата приходится на специфические токи деполяризации I_f , изменяя автоматическую спонтанную диастолическую деполяризацию, в результате улучшается баланс энергии в сердце за счет снижения рабочей нагрузки и роста доставки кислорода, а увеличение длительности диастолы и сохранение коронарной вазодилатации приводит к увеличению перфузии тканей сердца [3].

Исследование SHIFT [9-11], которое включало 6558 пациентов из 37 стран участников с систолической сердечной недостаточностью и ЧСС ≥ 70 уд/мин, принимавших терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и БАБ, стало крупнейшим на сегодняшний день клиническим испытанием у пациентов с ХСН, показавшим статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций в связи с ХСН на 18 % ($p<0,001$) уже через 6 мес приема ивабрадина. При этом за 2 года наблюдения у пациентов высокого риска с ЧСС ≥ 75 уд/мин на исходном этапе наблюдалось уменьшение как сердечно-сосудистой смертности на 17% ($p=0,0166$), так и общей смертности ($p=0,0109$). Дополнительный субанализ влияния препарата на ремоделирование сердца и качество жизни у больных показали улучшение объемов левого желудочка и его фракции выброса, продемонстрировав значительное снижение тяжести симптомов (одышка, утомляемость).

В рандомизированных клинических исследованиях ивабрадина при лечении стабильной стенокардии участвовало более 5 тыс пациентов [6]. Эффективность оценивали при монотерапии по сравнению с плацебо, в противовес БАБ и антагонистами кальция, а также

на фоне комбинированной терапии. Было продемонстрировано, что ивабрадин уменьшает симптомы ишемии миокарда независимо от монотерапии или комбинированного вида лечения. Согласно данным исследования ASSOCIATE с 889 пациентами доказано, что на фоне приема его вместе с БАБ антиангинальная эффективность сохраняется и при пробах с физической нагрузкой без какого-либо угасания действия в конце интервала дозирования.

Позитивное прогностическое влияние ивабрадина при стабильной ИБС также было обнаружено по результатам проведенного исследования BEAUTIFUL [7,8] 2009 г. с участием 10917 пациентов с ИБС и систолической дисфункцией левого желудочка. Показано, что на фоне оптимальной терапии снижение ЧСС ниже 70 уд/мин за счет дополнительного назначения ивабрадина ассоциировалось со снижением риска развития фатальных и нефатальных коронарных катастроф на 36% и необходимости в реваскуляризации на 30% ($p=0,001$). Тем не менее, по данным исследования SIGNIFY [15], проведенного на 18 тыс. пациентов в 2014 г. при отсутствии проявлений недостаточности кровообращения аргументации в пользу улучшения прогноза не получено. Последнее исследование имело существенные ограничения, в связи с чем его результаты существенно не изменили зарегистрированные к тому времени показания для назначения лекарственного препарата. Небольшие экспериментальные и клинические исследования, показавшие дополнительные эффекты ивабрадина в улучшении эластичности сосудов, возможной его антиаритмической активности, в потенциальной возможности профилактики антрациклиновой кардиотоксичности на фоне химиотерапии и назначения препарата определили дальнейшие перспективы изучения ивабрадина в рамках перспективных рандомизированных клинических исследований [16-19].

Настоящее исследование отразило часто существующую сегодня в реальной клинической практике потребность в необходимости усиления терапии БАБ по причине недостижения пациентами целевой ЧСС и неполной терапевтической эффективности за счет развития нежелательных явлений при попытке увеличения доз врачом. Оптимальным решением данной проблемы в таком случае является назначение комбинаций ивабрадина с БАБ, позволяющих не только усиливать антиангинальное действие, но и улучшать качество жизни большинства пациентов без изменения профиля безопасности. При этом в данном исследовании продемонстрировано (табл. 2), что прием БАБ в сочетании с ивабрадином (Бравадин) на протяжении 3 мес привел к снижению у пациентов средней ЧСС в покое на 16,8 уд/мин, а явное снижение ЧСС регистрируется уже на первом месяце лечения.

Также показано (табл. 2), что комбинация ивабрадина (Бравадин) и БАБ в 2 раза снижала количество пациентов, потребляющих нитраты уже в течение 1 мес приема такой терапии, что потенциально способствует повышению приверженности пациентов к лечению. Доля потребления короткодействующих нитратов снизилась за период наблюдения с 29 человек (58%) до 10 (20%). Кроме того, отражено (табл. 2), что на комбинированной терапии БАБ и ивабрадином (Бравадин) снизилось число приступов стенокардии к 4-му визиту, с 5 приступов до менее 1 в неделю. Также важно отметить явное снижение приступов стенокардии уже через 1 мес комбинированной терапии, что увеличивает доверие и приверженность больных к лечению.

Не менее важным фактором, гарантирующим высокую комплаентность подобной комбинации, стало улучшение показателей качества жизни, что существенно облегчает восприятие пациентами лечения. Так, согласно результатам анкетирования по опроснику EQ-5D-5L снижается число пациентов, испытывающих легкое и сильное ограничение в подвижности; сильные ограничения в самообслуживании; легкие и сильные затруднения в повседневной деятельности; легкие проявления болевого синдрома и легкую тревожность.

Сходные результаты были получены в 4-месячном наблюдательном исследовании ADDITIONS на 2330 больных, где были показаны эффекты статистически значимого снижения ЧСС (в среднем на $19,4 \pm 11,4$ уд/мин), приступов стенокардии до $1,4 \pm 1,9$ в неделю и потребления нитратов до $1,9 \pm 2,9$, улучшения качества жизни по опроснику на $0,17 \pm 0,23$ баллов EQ-5D-5L. При этом можно отметить, что пациенты в исследовании ADDITIONS представляли собой клинически менее тяжелую группу: без выраженной коморбидности и стенокардией с меньшим функциональным классом [20].

Закключение

Ивабрадин (Бравадин 5 мг и 7,5 мг 2 р/сут) соответствует основным параметрам эффективности, а также безопасности (отсутствие нежелательных явлений). На фоне комбинированной терапии БАБ и ивабрадина (Бравадина) достигнуто снижение средней ЧСС в покое на 16,8 уд/мин или 20% от исходного уровня, превышающего 70 уд/мин; получено уменьшение частоты приступов стенокардии в неделю (в среднем с 5 до менее 1) и снижение числа пациентов, принимающих короткодействующие нитраты [с 29 (58%) до 10 (20%) пациентов]. Это позитивно отразилось на комплаентности к лечению и на качестве жизни пациента, при этом увеличение дозы ивабрадина (Бравадина 7,5 мг 2 р/сут) не влияло на профиль переносимости терапии.

Ограничения исследования. При интерпретации полученных результатов следует принимать во внимание дизайн исследования (нерандомизированное, неконтролируемое). Выдача пациентам изучаемого препарата исследователями могла оказать влияние на приверженность лечению, а именно – некоторое ее повышение. Кроме того, нельзя исключить влияние на течение ИБС стабилизации цифр АД за счет коррекции антигипертензивной терапии, проведенной непосредственно перед включением пациентов в исследование.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by KRKA, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

- Members Task Force Members; 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehd296.
- Stable ischemic heart disease. Clinical recommendations (2016) [cited by Apr 15, 2019]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/text> (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации (2016). (Цитировано 15.04.2019) Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/text>].
- Di Francesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res.* 2006;53:399-406. DOI:10.1016/j.phrs.2006.03.006.
- Sudgaeva O.A. Various approaches to the optimal medical therapy of stable angina with the use of ivabradine (coraxan). *Медицинские Новости.* 2016;5:17-22. (In Russ.) [Суджаева О.А. Различные подходы к оптимальной медикаментозной терапии стабильной стенокардии с использованием ивабрадина (кораксан). *Медицинские Новости.* 2016;5:17-22].
- Povetkin S.V., Luneva J.V. Study of Clinical Efficacy of Original and Generic Drugs of Ivabradine in Patients with Stable Angina (Comparative Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):34-39. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39 (In Russ.). [Поветкин С.В., Лулева Ю.В. Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):34-39. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39].
- Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30:540-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehn571.
- Fox K., Ford I., Steg P.G., 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;372:807-16. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
- Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J.* 2009;30:2337-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehp358.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- Bohm M., Swedberg K., Komajda M., et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:886-94. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61259-7.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M., et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1938-45. DOI:10.1016/j.jacc.2012.01.020.
- Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S., Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1489-94. DOI:10.1016/0002-8703(87)90666-1.
- Fox K.M., Ferrari R. Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:369-79. DOI:10.1038/nrcardio.2011.58.
- Komissarenko I.A., Samsonova N.G. Evaluation of the effectiveness and tolerance of ivabradine (coraxan) in patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome. *Effektivnaja Farmakoterapija.* 2013;43:22-7 (In Russ.). [Комиссаренко И.А., Самсонова Н.Г. Оценка эффективности и переносимости ивабрадина (кораксан) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. *Эффективная Фармакотерапия.* 2013;43:22-7].
- Fox K., Ford K., Steg P.G., et al. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehv451.
- Vasyuk Y.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., et al. Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):184-90 (In Russ.). [Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):184-90]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190.
- Martin R.I., Pogorelyova O., Koref M.S., et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2014;100(19):1506-10. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305482.
- Wongcharoen W., Ruttanaphol A., Gunapam S., Phrommitikul A. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *A Int Cardiol.* 2016;224:252-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.044.
- Mert K.U., Mert G.O., Morrad B., et al. Effects of ivabradine and beta-blocker therapy on dobutamine-induced ventricular arrhythmias. *Kardiolog Pol.* 2017;75(8):786-93. DOI:10.5603/KPa.2017.0094.
- Werdan K., Ebel H., Nuding S., et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:365-73. DOI:10.1007/s00392-011-0402-4.

About the Authors:

Vasily V. Kashtalap – MD, PhD, Head of Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University
Olga L. Barbarash – MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University
Darya Yu. Sedykh – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Cardiologist, Kemerovo Regional Cardiology Dispensary
Kristina E. Krivoshepova – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Cardiologist, Kemerovo Regional Cardiology Dispensary
Darya P. Tsygankova – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Endocrinologist, Kemerovo Regional Cardiology Dispensary
Oksana V. Tsygankova – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University

Сведения об авторах:

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, КемГМУ
Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, чл. корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, КемГМУ
Седых Дарья Юрьевна – к.м.н., н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; врач-кардиолог, Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер
Кривошапова Кристина Евгеньевна – к.м.н., н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; врач-кардиолог, Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер
Цыганкова Дарья Павловна – к.м.н., н.с., лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; врач-эндокринолог, Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер
Цыганкова Оксана Васильевна – д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, НГМУ