# «НОВЫЕ» КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

С.Н. Терещенко[1], И.В. Жиров[1]*, А.Г. Кочетов[2], О.В. Успенская[1]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д.15а

[2] Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта, Российский национальный исследовательский медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**«Новые» классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база**
С.Н. Терещенко[1], И.В. Жиров[1]*, А.Г. Кочетов[2], О.В. Успенская[1]
[1] Научно-исследовательский институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д.15а
[2] Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта, Российский национальный исследовательский медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Проводят сравнение ивабрадина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, препаратов с принципиально различными механизмами действия, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основе исследований GISSI-HF и SHIFT. Изучение сравнительной эффективности этих препаратов по влиянию на заболеваемость и смертность представляется чрезвычайно актуальной задачей, что связано с необходимостью комплексной терапии пациента с ХСН, в которой добавление каждого дополнительного препарата может быть сопряжено с изменением приверженности лечению, как вследствие экономических причин, так и из-за возможного развития дополнительных побочных эффектов. Обсуждают дополнительные (к стандартной терапии) эффекты ивабрадина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.
**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, рандомизированное клиническое исследование, ивабрадин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.
**РФК 2012;8(2):211–219**

**The "new" drug classes in the treatment of chronic heart failure and their evidence base**
S.N. Tereshchenko[1], I.V. Zhirov[1]*, A.G. Kochetov[2], O.V. Uspenskaya[1]
[1] Research Institute for Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia
[2] Research Institute for Cerebrovascular Disease and Stroke, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

A comparison of ivabradine and omega-3 polyunsaturated fatty acids, drugs with principally different mechanisms of action, is presented in patients with chronic heart failure (CHF) on the base of GISSI-HF and SHIFT trails results. It is essential to compaire an effect of these drugs on the morbidity and mortality in combined therapy of patients with CHF, because each additional drug may change in compliance to treatment, induces additional costs or may be a reason of new side effects. Additional (to standard therapy) effects of ivabradine and omega-3 polyunsaturated fatty acids are discussed.
**Key words:** chronic heart failure, randomized clinical trial, ivabradine, omega-3 polyunsaturated fatty acids.
**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):211–219**

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): izhirov@mail.ru

## Введение

Закономерное развитие медицины привело к значительному изменению структуры социально-значимых заболеваний. Пандемии инфекционных заболеваний ушли в историю, но им на смену пришли другие эпидемии – в первую очередь, кардиоваскулярные и онкологические. Начало третьего тысячелетия в современной кардиологии было связано с прорывом в понимании патогенеза, разработке эффективных лечебно-диагностических стратегий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Это отразилось на снижении смертности от кардиоваскулярных причин и, как следствие, на увеличении ожидаемой продолжительности жизни. Вместе с тем на этой карте по-прежнему остаются «белые пятна», требующие своего интенсивного изучения. К их числу относится и проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН). Известно, что прогноз при этом симптомокомплексе остается далеким от оптимального.

На сегодняшний день в Российской Федерации получение полных статистических отчетов по поводу ХСН является чрезвычайно сложной задачей, так как при выписке из стационара или летальном исходе кодируется основное заболевание, а не ХСН [1]. Имеющиеся данные мы можем получить из специальных эпидемиологических исследований [2]. В декабре 2008 г. на IX ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности были представлены результаты 9-летнего наблюдения пациентов, включенных в крупнейшее эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН [3]. Согласно полученным результатам, диагноз ХСН выставлен 7,28% всех граждан Российской Федерации, то есть 9,5 млн человек. При этом ХСН наиболее тяжелой степени, то есть III-IV ФК страдает 2,1% населения (2,7 млн человек). Все это делает чрезвычайно актуальным проблему оптимальной фармакотерапевтической стратегии данного заболевания, при этом основной целью лечения является, конечно, уменьшение смертности и повышение выживаемости пациентов. Классы лекарственных препаратов, отно-

*Сведения об авторах:*
***Терещенко Сергей Николаевич*** *– д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л.Мясникова, РКНПК*
***Жиров Игорь Витальевич*** *– д.м.н., с.н.с. того же отдела*
***Кочетов Анатолий Глебович*** *– д.м.н., зав. отделом экспериментально-теоретических исследований механизмов повреждения и защиты мозга при сосудистой патологии НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, РНИМУ*
***Успенская Ольга Владимировна*** *– врач-кардиолог, зам. гл. врача поликлиники №133 г. Москвы*

сящихся к основным – ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона были внедрены в широкую практику в XX веке, а сердечные гликозиды и диуретики – еще раньше. Вместе с тем, развитие современной клинической фармакологии привело к появлению «новых» классов, которые интенсивно изучаются в клинических исследованиях. И если, например, внутривенные формы препаратов железа при ХСН оказывают лишь симптоматическое действие (во всяком случае, их влияние на заболеваемость и смертность находится в процессе изучения), то при исследовании двух других групп – этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (n-3 ПНЖК; представлены на Российском рынке препаратом Омакор, Abbott) и ингибиторов $I_f$-рецепторов (Ивабрадин; Кораксан, Servier) в качестве критериев успешности терапии применялись жесткие конечные точки.

Конечно, препараты этих групп имеют принципиально различные механизмы действия, однако, изучение их сравнительной эффективности по влиянию на заболеваемость и смертность представляется чрезвычайно актуальной задачей. Это связано с необходимостью применения комплексной терапии пациенту с ХСН, в которой добавление каждого дополнительного препарата может быть сопряжено с изменением приверженности к лечению, как вследствие экономических причин, так и из-за возможного развития дополнительных побочных эффектов. Таким образом, важно понять, что дает дополнительное назначение (к стандартной терапии) того или иного препарата для эффективности лечения.

## Обоснование, методологические подходы и материалы

Благодаря использованию точных, заранее определенных методов поиска, критической оценки, обобщения и статистической обработки данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), мета-анализ позволяет существенно ограничить вероятность систематической ошибки [4]. Мета-анализ помогает принимать клинические решения, а также служит источником научно доказанных фактов при разработке клинических рекомендаций, проведении экономических анализов и планировании будущих исследований. Подготовка и распространение мета-анализов относятся к основным направлениям деятельности Кокрановского сотрудничества [5,6].

Однако лишь в 1/3 опубликованных мета-анализов содержится достаточно полное описание таких важных характеристик, как структура исследования, способ устранения систематических ошибок, применявшиеся методы статистического анализа и анализа чувствительности, оценка клинической значимости полученных данных [7,8]. Все чаще возникает проблема несовпадения результатов мета-анализов, посвященных одной и той же проблеме, а также расхождения между данными мета-анализов и оригинальных РКИ [9,10].

Для правильной интерпретации результатов мета-анализов и их последующего использования необходимо получить представление о методах, использовавшихся при проведении как самого мета-анализа, так и включенных в него РКИ. Описание методов не всегда отсутствует по вине авторов; нередко этот раздел исключается из текста в силу иных обстоятельств (ограниченный объем публикации, мнение рецензента или редактора).

Для сравнения эффективности указанных выше препаратов проводили сравнительный статистический отчет исследований GISSI-HF, SHIFT. Данные исследования были выбраны вследствие их специфичности для пациентов с ХСН.

Перед представлением результатов статистического анализа считаем необходимым напомнить краткую характеристику каждого из РКИ.

Критерием для включения пациентов в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SHIFT являлось наличие симптоматической сердечной недостаточности и фракции выброса левого желудочка на уровне 35% или ниже, синусового ритма с ЧСС 70 ударов в минуту или более, госпитализации по причине сердечной недостаточности в течение предшествующего года, а также стабильной фоновой терапии, в том числе, с применением бета-блокаторов при условии их переносимости [11]. Пациенты были рандомизированы в группы ивабрадина, титрованного с максимальной дозировкой 7,5 мг дважды в сутки, либо плацебо. Первичной конечной точкой являлась сердечно-сосудистая смерть, либо госпитализация по причине ухудшения сердечной недостаточности. Анализ проводился методом intention-to-treat. Всего 6558 пациентов были распределены случайным образом по группам для получения терапии (3268 получали ивабрадин, 3290 – плацебо). В среднем период наблюдения составил 22,9 месяца. У 793 (24%) пациентов в группе, получавших ивабрадин, и у 937 (29%) в группе, получавших плацебо, были отмечены события, характеризуемые как первичная конечная точка (отношение рисков [ОР] 0,82; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–0,90; p<0,0001) [11]. Чаще всего отмечались случаи госпитализации вследствие ухудшения сердечной недостаточности [672 (21%) в группе, получавших плацебо, в сравнении с 514 (16%) в группе, получавших ивабрадин; ОР 0,74; 0,66–0,83; p<0,0001], а также случаи смерти вследствие сердечной недостаточности [151 (5%) против 113 (3%); ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,94; p=0,014)]. Различия в частоте первичной точки опре-

делялись преимущественно числом госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности, имевших место у 672 (21%) пациентов, получавших плацебо, и 514 (16%) – у принимавших ивабрадин (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66–0,83; p<0,0001). Число летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин между группами не различалось (p=0,128), также, как и общая смертность (p=0,092) [11]. При этом число госпитализаций по всем причинам было достоверно ниже в группе ивабрадина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,96; p=0,003). Не было отмечено различий по случаям смерти вследствие других определенных причин, в том числе внезапной фатальной аритмии. В подгруппе пациентов, получавших не менее чем 50% целевой ежедневной дозы бета-блокаторов, эффект ивабрадина был гораздо менее выраженным. Частота первичной конечной точки (ОР 0,90; 95% ДИ 0,77–1,04; p=0,155) и сердечно-сосудистая смертность между группами не различалась. При этом в основной группе отмечалось снижение числа госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97; p=0,021) [11].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GISSI-HF были включены пациенты с ХСН II-IV ФК, независимо от этиологии и фракции выброса левого желудочка [12]. Пациенты рандомизировались в группы n-3 ПНЖК (n=3494, 1 г/сут), либо плацебо (n=3481). Средний период наблюдения за пациентами составил 3,9 лет (межквартильный размах 3,0–4,5). Первичными конечными точками являлись: период времени до смерти, а также период времени до смерти либо госпитализация по сердечно-сосудистым показаниям. Анализ проводился методом intention-to-treat. За время наблюдения умерли 955 (27%) пациентов в группе, получавших n-3 ПНЖК и 1014 (29%) в группе, получавших плацебо (скорректированное отношение рисков [СОР] 0,91; 95,5% ДИ 0,833–0,998; p=0,041) [12]. Умерли, либо были госпитализированы по медицинским показаниям 1981 (57%) пациентов из группы, получавших n-3 ПНЖК и 2053 (59%) пациентов из группы, получавших плацебо (СОР 0,92; 99% ДИ 0,849–0,999; p=0,009). В анализе per protocol, куда включались данные 4994 больных, полностью соблюдавших требования протокола, получено, что показатели смерти от всех причин составили 26% (658 из 2512) в группе n-3 ПНЖК и 29% (725 из 2482) в группе плацебо (СОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,95; p=0,004) [12].

Нами проведён бинарный сравнительный анализ терапевтических подходов к лечению ХСН. В качестве переменных сравнения выбраны общие конечные точки по смертности и госпитализации и рассчитан показатель NNT (number needed to treat), в специальной литературе считающийся наиболее приближенным к практике показателем эффективности для конкретного вмешательства [13,14].

Качественные переменные сравнивались с использованием критерия $\chi^2$ (Chisquare: «хи-квадрат»). При количестве наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряжённости от 5 до 10 использовалась поправка Йетса, менее 5-точный двухсторонний критерий Фишера.

Количественные переменные сравнивались с использованием t-теста Стьюдента, так как указанные данные в обоих исследованиях представлены в виде средних и стандартного отклонения, что свидетельствовало о нормальном распределении исследованных выборок. Доверительные интервалы для средних и для разности средних рассчитывались с использованием 95% точки t-распределения: t0,05 [13]. Доверительные интервалы для частот, долей, отношений и их разностей рассчитывались с использованием метода Уилсона, который в последнее время рассматривается как наиболее оптимальный как для малых, так и для больших выборок с любым типом распределения [14-16]. Доверительная вероятность проведённого авторского сравнения принята не более 5% (p<0,05).

## Результаты

Сравнительные клинико-демографические характеристики выборок представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, несмотря на статистическую значимость разности средних и частот по многим параметрам, обусловленной большим размером выборок, не наблюдается клинической значимости полученной разности между исследованиями.

Средний срок наблюдения в GISSI-HF был значимо выше, в это же исследование включались более пожилые пациенты с меньшим функциональным классом (ФК) ХСН. Известно, что чем ниже ФК, тем реже риск возникновения событий, входящих в конечную точку. Гендерные особенности выборок не различались, а различия в частоте фоновых заболеваний хотя и были статистически значимыми, но клинически значения не имели. Выявлены значимые отличия почти по всем исходным характеристикам выборок кроме: количества мужчин и женщин, количества курящих пациентов, по неишемической причине ХСН, количеству пациентов с сахарным диабетом.

### *Общая смертность*

Выявлено значимое по доверительному интервалу в 2,7 раза снижение риска по количеству пациентов в год в группе n-3 ПНЖК, где необходимо пролечить 14 пациентов в год, чтобы избежать одного летального исхода. В группе ивабрадина для этого требуется пролечить 38 пациентов в год (табл. 3).

Таблица 1. Сравнение исходных клинико-демографических характеристик*

| Показатель | Ивабрадин ($n_1$=3241) | n-3 ПНЖК ($n_2$=3494) | Разность $M_1$-$M_2$ (95% ДИ) | p |
|---|---|---|---|---|
| Продолжительность наблюдения, мес** | 22,9 (18; 28) | 46,8 (36; 54) | <0,001 | |
| Возраст, лет | 60,7 (11,2)/60,31-61,09 | 67 (11)/66,64-67,36 | -6,30 (-6,83; -5,77) | <0,001 |
| Мужчин, % | 75,96 (2462)/74,48-77,42 | 77,76 (2717)/76,37-79,12 | -1,80 (-2,10; -1,46) | 0,08 |
| Женщин, % | 24,04 (779)/22,58-25,52 | 22,24 (777)/20,88-23,63 | 1,80 (1,49; 2,13) | 0,08 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 28 (5,1)/27,82-28,18 | 27 (5)/26,83-27,17 | 1,00 (0,76; 1,24) | <0,001 |
| ЧСС, мин$^{-1}$ | 79,7 (9,5)/79,37-80,03 | 72 (13)/71,57-72,43 | 7,70 (7,15; 8,25) | <0,001 |
| САД, мм рт.ст | 122 (16,1)/121,45-122,55 | 126 (18)/125,40-126,60 | -4,00 (-4,82; -3,18) | <0,001 |
| ДАД, мм рт.ст | 75,7 (9,6)/75,37-76,03 | 77 (10)/76,67-77,33 | -1,30 (-1,77; -0,83) | <0,001 |
| ФЛВЖ, % | 29 (5,1)/28,82-29,18 | 33 (8,5)/32,72-33,28 | -4,00 (-4,34; -3,66) | <0,001 |
| Курение, % | 16,69 (541)/15,43-18,00 | 14,37 (502)/13,22-15,55 | 2,32 (1,98; 2,70) | 0,008 |
| NYHA II ФК, % | 48,90 (1585)/47,18-50,63 | 63,71 (2226)/62,11-65,30 | -14,8 (-15,63; -13,94) | <0,001 |
| NYHA III ФК, % | 49,52 (1605)/47,80-51,24 | 33,71 (1178)/32,16-35,29 | 15,81 (14,95; 16,69) | <0,001 |
| NYHA IV, % | 1,54 (50)/1,15-2,00 | 2,58 (90)/2,08-3,13 | -1,03 (-1,26; -0,78) | 0,003 |
| NYHA средний ФК | 2,53 (0,53)/2,51-2,55 | 2,39 (0,54)/2,37-2,41 | 0,14 (0,11; 0,17) | <0,001 |
| Ишемическая причина ХСН, % | 68,34 (2215)/66,73-69,93 | 49,14 (1717)/47,48-50,80 | 19,20 (18,27; 20,15) | <0,001 |
| Неишемическая причина ХСН, % | 31,66 (1026)/30,07-33,27 | 30,14 (1053)/28,63-31,67 | 1,52 (1,24; 1,83) | 0,177 |
| ИМ, % | 56,43 (1829)/54,72-58,14 | 41,81 (1461)/40,18-43,45 | 14,62 (13,79; 15,47) | <0,001 |
| АГ, % | 66,71 (2162)/65,08-68,32 | 53,98 (1886)/52,32-55,63 | 12,73 (11,94; 13,54) | <0,001 |
| СД, % | 30,02 (973)/28,46-31,61 | 28,39 (992)/26,91-29,90 | 1,63 (1,34; 1,95) | 0,141 |
| ОНМК, % | 7,03% (228)/6,18-7,94 | 4,81 (168)/4,12-5,54 | 2,23 (1,89; 2,59) | <0,001 |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе, % | 8,11 (263)/7,20-9,08 | 19,52 (682)/18,22-20,85 | -11,40 (-12,15; -10,63) | <0,001 |
| Бета-адреноблокаторы, % | 89,39 (2897)/88,30-90,42 | 65,11 (2275)/63,52-66,68 | 24,27 (23,26; 25,31) | <0,001 |
| Ингибиторы АПФ, % | 79,14 (2565)/77,73-80,52 | 77,16 (2696)/75,75-78,54 | 1,98 (1,66; 2,33) | 0,049 |
| Сартаны, % | 14,04 (455)/12,86-15,26 | 19,26 (673)/17,97-20,59 | -5,22 (-5,74; -4,67) | <0,001 |
| Диуретики, % | 83,89 (2719)/82,61-85,14 | 89,50 (3127)/88,46-90,49 | -5,60 (-6,14; -5,04) | <0,001 |
| Антагонисты альдостерона, % | 61,12 (1981)/59,44-62,79 | 38,38 (1341)/36,77-40,00 | 22,74 (21,75; 23,75) | <0,001 |
| Сердечные гликозиды, % | 21,78 (706)/20,38-23,22 | 37,09 (1296)/35,50-38,70 | -15,31 (-16,15; -14,43) | <0,001 |
| Кардиовертер/ дефибриллятор, % | 2,84 (92)/2,29-3,44 | 7,1 (248)/6,27-7,97 | -4,26 (-4,73; -3,76) | <0,001 |

* Данные для ивабрадина и n-3 ПНЖК представлены в виде средних (стандартное отклонение)/95% ДИ; для частот в скобках указано количество пациентов по показателю/ 95% ДИ

** в скобках указан межквартильный размах

*Пациенты, умершие от сердечно-сосудистых причин*

Выявлено достоверное по доверительному интервалу в 2,8 раза снижение риска по количеству пациентов в год в группе n-3 ПНЖК, где необходимо пролечить 16 пациентов в год, чтобы избежать одного летального исхода от сердечно-сосудистых причин. В группе ивабрадина для этого необходимо пролечить 44 пациента в год (табл. 4).

*Пациенты, умершие по причине ухудшения сердечной недостаточности*

По данному показателю выявлено более значимое снижение изучаемой точки на фоне терапии ивабрадином – для предотвращения одного события требуется пролечить 88 пациентов, тогда как для n-3 ПНЖК этот показатель составляет 63 (табл. 5).

*Госпитализированные пациенты*

Несмотря на то, что в группе ивабрадина достоверно выше снижение абсолютного и относительного риска, однако по показателю количества пациентов в год, которых необходимо пролечить, чтобы избежать госпитализации, не отмечено достоверных отличий. Доверительные интервалы пересекаются практически в одном диапазоне и составляют для группы ивабрадина и n-3 ПНЖК 11–19 и 15–21 соответственно (табл. 6).

*Пациенты, госпитализированные по сердечно-сосудистым показаниям*

При данном анализе также не отмечено достоверных отличий между группами, хотя уменьшение относительного и абсолютного риска было более значимым в группе ивабрадина. Доверительные интервалы пе-

Таблица 2. Точки сравнения

| Показатель | SHIFT | | GISSI | |
|---|---|---|---|---|
| | Ивабрадин (n=3241) | Плацебо (n=3264) | n-3 ПНЖК (n=3494) | Плацебо (n=3481) |
| **Смертность** | | | | |
| Общая смертность, n (%) | 503 (15,5) | 552 (17) | 955 (27,3) | 1014 (29,1) |
| Пациенты, умершие от сердечно-сосудистых причин, n (%) | 449 (13,9) | 491 (15) | 712 (20,4) | 765 (22) |
| Пациенты, умершие от ухудшения сердечной недостаточности, n (%) | 113 (3,49) | 151 (5) | 319 (9,13) | 332 (9,5) |
| **Госпитализация** | | | | |
| Госпитализированные по всем причинам пациенты, n (%) | 1231 (38,0) | 1356 (42) | 1986 (56,8) | 2028 (58,3) |
| Пациенты, госпитализированные по сердечно-сосудистым показаниям, n (%) | 977 (30,2) | 1122 (34) | 1635 (46,8) | 1687 (48,5) |
| Пациенты, госпитализированные вследствие сердечной недостаточности, n (%) | 514 (15,9) | 672 (21) | 978 (28,0) | 995 (28,6) |

Таблица 3. Статистический анализ различий в показателе общей смертности

| | Ивабрадин (p=0,128) | n-3 ПНЖК (p=0,095) |
|---|---|---|
| Отношение показателей летальности на 1000 пациентов в год к плацебо, (n) | 0,92 (81,3/88,6) | 0,94 (70,1/74,7) |
| Отношение показателя выживаемости на 1000 пациентов в год к плацебо, (n) | 1,02 (442,7/435,4) | 1,03 (186,3/181,7) |
| Отношение рисков | 0,903 (0,895–0,910) | 0,915 (0,909–0,922) |
| Снижение абсолютного риска, % | 1,39 (1,11–1,67) | 1,8 (1,49–2,1) |
| Снижение относительного риска, % | 8,23 (7,57–8,89) | 6,17 (5,61–6,72) |
| Снижение риска по количеству пациентов[1] | 72 (60–83) | 56 (46–66) |
| Снижение риска по количеству пациентов в год | 38 (32–44) | 14 (12–17) |

[1] – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 4. Статистический анализ различий в показателе сердечно-сосудистой смертности

| Показатель | Ивабрадин (p=0,173) | n-3 ПНЖК (p=0,102) |
|---|---|---|
| Отношение показателей летальности на 1000 пациентов в год к плацебо, (n) | 0,92 (72,6/78,8) | 0,93 (52,3/56,3) |
| Отношение показателя выживаемости на 1000 пациентов в год к плацебо, (n) | 1,01 (451,4/445,2) | 1,02 (204,2/200,1) |
| Отношение рисков | 0,903 (0,895–0,910) | 0,909 (0,902–0,915) |
| Снижение абсолютного риска, % | 1,19 (0,93–1,45) | 1,6 (1,31–1,89) |
| Снижение относительного риска, % | 9,91 (7,26–8,55) | 7,27 (6,67–7,87) |
| Снижение риска по количеству пациентов[1] | 84 (72–96) | 63 (52–3) |
| Снижение риска по количеству пациентов в год | 44 (38–51) | 16 (13–19) |

[1] – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

ресекаются практически в одном диапазоне и составляют для группы ивабрадина и n-3 ПНЖК 9–16 и 13–18 соответственно (табл. 7).

### *Пациенты, госпитализированные вследствие сердечной недостаточности*

Для данного показателя более благоприятные результаты получены в группе ивабрадина (для предотвращения одного события надо пролечить 12 больных), тогда как в группе n-3 ПНЖК – 43 пациента (табл. 8).

## Обсуждение

Практически важным является вопрос: может ли препарат узконаправленного действия ивабрадин быть рекомендован к применению у пациентов, страдающих ХСН?

Так, в исследовании BEAUTIFUL [17] была доказана способность препарата улучшать не только качество жизни, но и прогноз больных стабильной стенокардией, осложненной систолической дисфункцией ЛЖ, а в исследовании SHIFT [11] продемонстрирована способность ивабрадина улучшать прогноз с ХСН любой

Таблица 5. Статистический анализ различий в показателе смерти от ухудшения ХСН

| Показатель | Ивабрадин (p=0,02) | n-3 ПНЖК (p=0,559) |
|---|---|---|
| Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n) | 0,75 (18,3/24,2) | 0,96 (23,4/24,5) |
| Отношение рисков | 0,903 (0,895–0,910) | 0,953 (0,951–0,964) |
| Снижение абсолютного риска, % | 1,14 (0,89–1,39) | 0,41 (0,26–0,55) |
| Снижение относительного риска, % | 24,6 (23,6–25,7) | 4,27 (3,81–4,74) |
| Снижение риска по количеству пациентов[1] | 88 (75–100) | 245 (225–266) |
| Снижение риска по количеству пациентов в год | 46 (39–53) | 63 (58–68) |

[1] – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 6. Статистический анализ различий в показателе частоты общей госпитализации

| Показатель | Ивабрадин (p=0,003) | n-3 ПНЖК (p=0,231) |
|---|---|---|
| Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n) | 0,91 (199/217,7) | 0,98 (145,7/149,4) |
| Отношение рисков | 0,862 (0,853–0,870) | 0,944 (0,938–0,949) |
| Снижение абсолютного риска, % | 3,56 (3,12–4,01) | 1,42 (1,15–1,69) |
| Снижение относительного риска, % | 8,57 (7,9–9,24) | 2,44 (2,08–2,79) |
| Снижение риска по количеству пациентов[1] | 28 (21–35) | 71 (59–82) |
| Снижение риска по количеству пациентов в год | 15 (11–19) | 18 (15–21) |

[1] – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 7. Статистический анализ различий в показателе частоты сердечно-сосудистой госпитализации

| Показатель | Ивабрадин (p<0,001) | n-3 ПНЖК (p=0,163) |
|---|---|---|
| Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n) | 0,88 (158/180,1) | 0,97 (120/124,3) |
| Отношение рисков | 0,824 (0,815–0,833) | 0,935 (0,930–0,941) |
| Снижение абсолютного риска, % | 4,23 (3,75–4,71) | 1,67 (1,37–1,96) |
| Снижение относительного риска, % | 12,3 (11,5–13,1) | 3,44 (3,02–3,86) |
| Снижение риска по количеству пациентов[1] | 24 (17–30) | 60 (49–70) |
| Снижение риска по количеству пациентов в год | 12 (9–16) | 15 (13–18) |

[1] – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 8. Статистический анализ различий в показателе частоты госпитализации вследствие сердечной недостаточности

| Показатель | Ивабрадин (p<0,001) | n-3 ПНЖК (p=0,583) |
|---|---|---|
| Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n) | 0,77 (83,1/107,9) | 0,98 (71,8/73,3) |
| Отношение рисков | 0,727 (0,716–0,738) | 0,971 (0,967–0,975) |
| Снижение абсолютного риска, % | 4,73 (4,22–5,24) | 0,59 (0,42–0,77) |
| Снижение относительного риска, % | 23,0 (22,0–24,0) | 2,07 (1,74–2,40) |
| Снижение риска по количеству пациентов[1] | 21 (15–27) | 169 (151–186) |
| Снижение риска по количеству пациентов в год | 12 (8–14) | 43 (39–48) |

[1] – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

этиологии в случае применения в дополнение к терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям и результатам крупных рандомизированных клинических исследований у пациентов с синусовым ритмом.

Следует отметить, что полученные в ходе исследований данные подтверждают важную роль повышенной ЧСС среди механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности. За счет применения ивабрадина смертность от осложнений ССЗ и общая смертность статистически значимо не снижались, не отмечено также влияния препарата на риск внезапной смерти. Такие результаты могли быть обусловлены влиянием базовой терапии бета-адреноблокаторами, которая, в отличие от ивабрадина, влияет на электрофизиологические характеристики сердца и риск вне-

| | Ивабрадин | Плацебо | Относительный риск |
|---|---|---|---|
| Первичная конечная точка | 330 (11,9/год) | 362 (13,3/год) | 0,90 |
| Смертность от ССЗ | 176 (5,9/год) | 175 (5,9/год) | 1,00 |
| Госпитализация из-за СН | 213 (7,7/год) | 260 (9,6/год) | 0,81 |

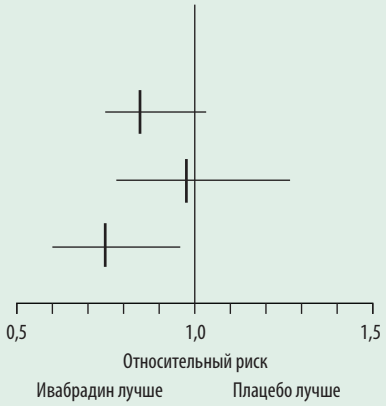


Рисунок. Результаты исследования SHIFT в подгруппе больных, получавших ≥ 50% целевой дозы бета-адреноблокаторов [по 11]

запной смерти. Выраженность преимуществ, обусловленных применением ивабрадина, варьируется в зависимости от ЧСС до начала лечения. Результаты были получены при использовании ивабрадина на фоне базовой терапии, включавшей бета-адреноблокаторы (89% больных). При этом 50% от целевой дозы бета-адреноблокатора получали 56% больных, и лишь 26% пациентов получали целевую дозу. В связи с этим невозможно сделать заключение об относительной эффективности ивабрадина в отсутствие базовой терапии, включавшей бета-адреноблокаторы, а также о последствиях замены последних ивабрадином.

Необходимо подчеркнуть, что в исследовании SHIFT после корректировки результатов в зависимости от факта достижения целевой дозы бета-адреноблокаторов были получены данные, принципиально различающиеся с анализом всей выборки. В подгруппе пациентов, получавших не менее чем 50% целевой ежедневной дозы бета-адреноблокаторов, ЧСС снизилась в среднем на 15,5 (стандартное отклонение 10,7) уд/мин к 28-му дню. В данной подгруппе не был отмечен эффект ивабрадина в отношении снижения частоты первичной конечной точки (ОР 0,90; 95% ДИ 0,77–1,04; p=0,155), а также сердечно-сосудистой смертности. При этом на фоне приема ивабрадина отмечалось снижение числа госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97; p=0,021) (рис.) [11].

Полученные нами результаты свидетельствуют также о том, что благоприятное действия ивабрадина не распространяется на какие-либо показатели смертности, а связано исключительно с предотвращением госпитализации пациентов с ХСН.

В настоящее время очевидно, что положительные эффекты ивабрадина обусловлены его избирательным влиянием на ЧСС. Тем не менее, ученые продолжают исследовать препарат на экспериментальных моделях. Полученные данные зачастую оказываются противоречивыми. Так, в 2008 г Paul Milliez с соавт. продемонстрировал на крысах замедление ремоделирования и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), значительное уменьшение степени кардиального фиброза, снижение возбудимости желудочков без существенного влияния на электрическое ремоделирование при применении ивабрадина [цитировано по 18]. В то же время, в сравнении с метопрололом ивабрадин не предотвращал дилатации ЛЖ, которая, как известно, коррелирует с плохим прогнозом, а усиливал гипертрофию миокарда ЛЖ – основной фактор риска кардиоваскулярной смерти. Кроме того, ивабрадин не предотвращал хронотропную недостаточность, не уменьшал проаритмогенную активность Na/Ca каналов [цитировано по 19].

В редакционной статье журнала Lancet в 2010 г авторы подчеркивают, что «...согласно имеющимся данным и анализам ивабрадин может уменьшить госпитализации из-за сердечной недостаточности. Может ли ивабрадин улучшить исходы при терапии сердечной недостаточности, осуществляемой оптимально, имеет ли он преимущества относительно другой терапии, особенно бета-блокаторами, остается неизвестным... Для ответа на эти вопросы требуется испытание с активным контролем ивабрадина против доказанного бета-адреноблокатора в максимально переносимых дозах, с контролированием достижения целевой частоты сердечных сокращений, или исследование с добавлением [ивабрадина] больным на доказанных дозах рекомендованных бета-адреноблокаторов. Пока же на эти вопросы не будет ответа, место ивабрадина в терапии сердечной недостаточности остается неясным...» [20].

Таким образом, в настоящее время в реальную клиническую практику можно было бы рекомендовать применение ивабрадина лишь пациентам с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС более 70 в мин, не переносящим терапию бета-адреноблокаторами, или у которых

не удается достигнуть целевой дозы последних (комбинированная терапия бета-адреноблокатором и ивабрадином для достижения целевой ЧСС). Однако для таких рекомендаций необходимо проведение специальных рандомизированных исследований, а этих данных нет. Также, принимая во внимание механизмы действия бета-блокаторов и ивабрадина, низкую вероятность развития побочных эффектов при применении последнего, следует вновь и вновь обратить внимание на то, что общим у этих препаратов является только лишь влияние на ЧСС, что не является достаточным для рассмотрения данных препаратов как альтернативы друг другу.

В последние годы интересы исследователей все больше сфокусированы на этиловых эфирах ПНЖК. С чем это связано? Во-первых, с тем, что на фоне этих средств мы видим улучшение прогноза пациентов с ХСН. Во-вторых, с тем, что данный препарат оказывает комплексное действие, проявляющееся во влиянии как на факторы риска ХСН, так и на его клинические проявления. И, наконец, такая эффективность сочетается с превосходным профилем безопасности и переносимости, что усиливает приверженность больных к длительной терапии.

Итак, что такое n-3 ПНЖК: очередная мистификация или новое эффективное средство терапии пациентов с ХСН?

Исследование GISSI-HF показало, что длительное назначение n-3 ПНЖК (этиловые эфиры ЭПК/ДГК 90% 1,2/1) в дозе 1 г в сутки было эффективным в снижении как общей смертности (уменьшение на 9%), так и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Что еще необходимо отметить при обсуждении результатов данной работы? Сразу подчеркнем, что они достигнуты у пациентов, уже получавших другие основные препараты, наблюдались во всех заранее определенных подгруппах пациентов и были подтверждены результатами анализа по протоколу. Лечение n-3 ПНЖК не сопровождалось какими-либо нежелательными эффектами среди пациентов с сердечной недостаточностью, у которых применение этих препаратов ранее столь тщательно не изучалось, что свидетельствует о безопасности данного препарата. Но нам представляется более важным остановиться на клинической характеристике выборки. Дело в том, что почти 40% рандомизированных пациентов имели ХСН III-IV ФК, а смертность в этом трайле достигала 30%. Отсюда можно сделать два вывода. Во-первых, в исследование GISSI-HF включались клинически тяжелые пациенты, прогноз которых, как уже говорилось выше, является неблагоприятным. Следовательно, снижение общей смертности на 9% является не только эффектным и впечатляющим, но и клинически важным результатом, который был достоверен во всех предварительно определенных подгруппах. Во-вторых, мы подходим к механизму действия n-3 ПНЖК. Ранее считалось, что он почти исключительно связан со стабилизацией мембран кардиомиоцитов и, следовательно, с антиаритмическим действием. Но результаты GISSI-HF заставили нас пересмотреть это, казалось бы, незыблемое мнение. Как известно, основной причиной смертности пациентов с ХСН IV ФК является не внезапная смерть, а декомпенсация основного процесса. Следовательно, уменьшение смертности в данной подгруппе могло быть связано с улучшением функциональной способности сердца. И действительно, авторы показали клинически значимое повышение ФВЛЖ на 5%. Другими словами, мы стоим на пороге понимания других механизмов благоприятных эффектов n-3 ПНЖК у пациентов с ХСН.

Блестящим подтверждением этой гипотезы служат результаты другого исследования пациентов с ХСН неишемического генеза преимущественно с II ФК. Прием n-3 ПНЖК в дозе 5 г в течение первого месяца и 2 г в течение последующих 11 месяцев привел к достоверному повышению ФВЛЖ на 10,4% и уменьшению ФК ХСН. Исследователями показано, что в основной группе у части больных ФК снижался до I, а в группе контроля – увеличивался до III. Таким образом, применение n-3 ПНЖК оказалось эффективным у пациентов с менее тяжелыми изменениями миокарда (I-II ФК) [21]. Можно предположить, что при добавлении в схему терапии n-3 ПНЖК таким больным существует больше точек приложения для осуществления обратного ремоделирования.

Все это позволило отечественным экспертам включить n-3 ПНЖК (Омакор) в список основных препаратов для лечения пациентов с ХСН. В 3-м пересмотре Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН подчеркивается, что «...применение Омакора в дозе 1г/сут рекомендуется всем пациентам с ХСН в дополнение к основным средствам лечения...» [22].

При сравнительном анализе эффективности двух препаратов – ивабрадина и n-3 ПНЖК были получены следующие данные. Действие ивабрадина в основном проявлялось в уменьшении количества госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и вследствие ухудшения сердечной недостаточности. При этом хотя показатели снижения абсолютного и относительного риска в группе ивабрадина были более выраженными, чем в группе n-3 ПНЖК, достоверных различий получено не было. Принципиально другие результаты были получены при изучении показателей смертности. Добавление в схему лечения n-3 ПНЖК в большей степени (статистически достоверно и клинически значимо) улучшало прогноз пациентов с ХСН вследствие влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность. При этом, количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения эффекта,

было достоверно ниже при использовании ПНЖК 90%.

Следует отметить, что проведение анализа с применением других критериев может представить результат совсем по-другому. Позволим предположить, что если бы в исследовании SHIFT срок наблюдения был более длительным, то различия в смертности в этих исследованиях также могли различаться (в GISSI-HF кривые смертности стали расходиться через 2 года, когда большинство больных, участвовавших в SHIFT, уже закончили исследование). Вектор таких возможных различий, конечно, предсказать чрезвычайно сложно.

Наконец, уместно упомянуть о трактовке основного результата исследования GISSI-HF, сделанного проводившими его авторами: «Простое и безопасное лечение n-3 ПНЖК может обеспечить небольшое выгодное преимущество в отношении влияния на смертность и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных с сердечной недостаточностью в контексте обычной терапии» [12].

## Заключение

Таким образом, требует обязательного упоминания факт того, что данный класс лекарственных препаратов (ПНЖК 90%) является одним из немногих, кто за последнее десятилетие (из широкого списка так называемых «новых» средств) доказал влияние на самую жесткую и достоверную конечную точку – общую смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Место ивабрадина в лечении ХСН остается до конца не изученным.

**Конфликт интересов.** Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

## Литература

1. Никулина Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., и др. Проблемы статистической регистрации смертности от ХСН в Российской Федерации. Тезисы III конгресса «Сердечная недостаточность 2008». Москва: ОССН; 2008: 53.
2. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2006;7(3):112–115.
3. Фомин И.В. Результаты 9-летнего наблюдения больных, включенных в эпидемиологическое исследование хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – ЭПОХА-ХСН. Тезисы III конгресса «Сердечная недостаточность 2008». Москва: ОССН; 2008: 8.
4. Cook D.J., Sackett D.L., Spitzer W. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized controlled trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. J Clin Epidemiol 1995;48:167–71.
5. Bero L., Rennie D. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. JAMA 1995;274:1935–8.
6. Huston P. The Cochrane Collaboration helping unravel tangled web woven by international research. Can Med Assoc J 1996;154:1389–92.
7. Sacks H.S., Berrier J., Reitman D., et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med 1987;316:450–5.
8. Sacks H.S., Reitman D., Pagano D., Kupelnick B. Meta-analysis: an update. Mt Sinai J Med 1996;63:216–24.
9. Jadad A.R., Cook D.J., Browman G. A guide to interpreting discordant systematic reviews. Can Med Assoc J 1997;156:1411–6.
10. LeLorier J., Gregroire G., Benhaddad A., et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997;337:536–42.
11. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al., on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–885.
12. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2008; 372: 1223–30.
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва:Гэотар-Медиа; 2010.
14. Brown L. D., Cai T. T., Dasgupta A. Interval estimation for a binomial proportion. Statistical science 2001; 2: 101–133.
15. Garcia-Perez M. A. On the confidence interval for the binomial parameter. Quality and quantity 2005; 39: 467–481.
16. Wilson E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. Journal of American Statistical Association 1927; 22: 209–212.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–821.
18. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. Br J Pharmacol 2008;154:749–757.
19. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004;109:1674–1679.
20. Teerlink J.R. Ivabradine in heart failure—no paradigm SHIFT...yet. Lancet 2010, 376: 847–849.
21. Gheorgiade M. Omega-3 PUFAs for heart failure up LVEF, cut remodeling, in rare mechanistic study. Abstracts of the Heart Failure Society of America 14th Annual Scientific. September 12–15, 2010; San Diego, California, USA.
22. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). Serdechnaya Nedostatochnost' 2010; 11(1): 1–57. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010; 11(1): 1–57).

Поступила: 14.02.2012
Принята в печать: 11.03.2012