

УДК 616.12-005.4-08:615.222

**ПРИМЕНЕНИЕ ИВАБРАДИНА  
ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Макухин Валерий Валентинович – к.м.н.  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Веселенко Марина Игоревна  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

Чирва Тамара Александровна  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

Черных Виктория Евгеньевна  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

Компаниец Ольга Геннадьевна – к.м.н.  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Мамулова Юлия Феликсовна  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

Гаркуша Екатерина Сергеевна  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

В статье приведен обзор литературы,  
посвященный применению ивабрадина  
при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова: ИВАБРАДИН,  
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА,  
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ,  
ИНФАРКТ МИОКАРДА.

UDC 616.12-005.4-08:615.222

**IVABRADINE USING IN ACUTE AND  
CHRONIC CARDIO-ISHEMIC  
DISEASE**

Makukhin Valerii Valentinovich – MD  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO»,  
Kuban state medical university, Krasnodar,  
Russia*

Veselenko Marina Igorevna  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

Chirva Tamara Alexandrovna  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

Chernikh Victoria Evgen'evna  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

Kompaniets Ol'ga Gennadievna – MD  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO»,  
Kuban state medical university, Krasnodar,  
Russia*

Mamulova Yulia Felixovna  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

Garkusha Ekaterina Sergeevna  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

The article presented the literature review of  
ivabradine using in acute myocardial  
infarction.

Key words: IVABRADINE, CARDIO-  
ISHEMIC DISEASE, ACUTE CORONAR  
SYNDROME, MYOCARDIAL  
INFARCTION.

В многочисленных исследованиях установлено, что высокая частота синусового ритма является независимым фактором риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смертности [1–6]. Эта закономерность прослеживается как у здоровых людей, так и у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [7]. Очередное подтверждение данному факту было получено при анализе группы пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и дисфункцией левого желудочка, получавших плацебо в исследовании BEAUTIFUL [8]. В результате было выяснено, что исследуемые с сердечным ритмом в покое – 70 ударов в минуту или более имели больший риск сердечно-сосудистой смерти, попадания в больницу из-за декомпенсации сердечной недостаточности, госпитализации вследствие инфаркта миокарда и с целью коронарной реваскуляризации. Анализ более точных группировок сердечного ритма показал, что увеличение смертельных случаев и декомпенсации сердечной недостаточности повышается линейно при частоте сердечных сокращений (ЧСС) в покое – более 70 ударов в минуту, что менее характерно для коронарных исходов. При проспективном наблюдении за более чем 1700 пациентами с острым коронарным синдромом (ОКС) было установлено, что ЧСС – более 82 ударов в минуту является независимым предиктором неблагоприятных краткосрочного и долгосрочного прогнозов [9]. Все это позволяет рассматривать снижение ЧСС в качестве важной задачи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [10].

«Забавный» (funny) ионный f-канал, активирующийся при деполяризации, был открыт более 30 лет назад Н. Brown и соавторами [11]. Они сообщили о нахождении в миоцитах синоатриального узла медленного, время- и потенциалзависимого тока, названного *I<sub>h</sub>-hyperpolarizing* (гиперполяризирующий). Это смешанный натрий / калиевый внутренний поток, активизируемый гиперполяризацией в

диастолическом диапазоне напряжений. «Забавные» (f) каналы активируются внутриклеточной концентрацией циклического аденозина монофосфата (цАМФ) согласно механизму, являющемуся посредником регулирования сердечного ритма как автономной нервной системой, так и напряжением гиперполяризации. Структурные субъединицы нативных f-каналов – активизируемые гиперполяризацией, циклическим нуклеотидом отпираемые (HCN) каналы; имеющие четыре известные HCN-изоформы. Так, изоформы HCN-4 наиболее проявляются в ткани синоатриального узла. I(f)-поток – естественная цель в поиске лекарств, определенно влияющих на сердечный ритм с учетом его пейсмекерной функции. Учащенный сердечный ритм отрицательно влияет на клинический результат пациентов с сердечно-сосудистой патологией и является установленным фактором риска сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в общей популяции. Поэтому независимое уменьшение частоты сердечного ритма через подавление I(f)-потока считается подходящим терапевтическим выбором для пациентов с ИБС. Бета-адреноблокаторы уменьшают внутриклеточные уровни цАМФ, и существенная часть их отрицательного хронотропного эффекта связана с подавлением I(f)-потока. Однако ни бета-блокаторы, ни антагонисты кальциевых каналов, которые традиционно использовались для уменьшения миокардиальной ишемии, не являются лекарствами, «чисто» понижающими ЧСС. Эти препараты могут иметь неблагоприятные побочные сердечно-сосудистые и несердечно-сосудистые эффекты. Наоборот, снижающий ЧСС препарат ивабрадин – специфический блокатор f-каналов и, следовательно, селективный ингибитор пейсмекерных I(f)-потоков в синусовом узле. Ивабрадин замедляет сердечный ритм, сокращая регулируемую I(f)-потоком крутизну диастолической деполяризации в миоцитах синоатриального узла и, таким образом, увеличивает продолжительность диастолы, не изменяя

продолжительность потенциала действия и не вызывая отрицательного инотропного эффекта [12].

Ивабрадин ингибирует спонтанную пейсмекерную активность синусового узла, селективно и специфично ингибируя I(f)-поток, и вызывает урежение сердечного ритма, не затрагивая сократимость миокарда, расслабление и периферическое сосудистое сопротивление. В клиническом исследовании с вовлечением более 3500 пациентов и 800 здоровых добровольцев ивабрадин демонстрировал хороший профиль безопасности в течение всего периода клинического наблюдения. Самыми частыми неблагоприятными событиями были визуальные феномены в 16,4 % ( $n = 270$ ) случаев и синусовая брадикардия  $\leq 55$  ударов в минуту у 3,2 % ( $n = 53$ ) пациентов, леченных рекомендованными дозами ивабрадина – 5,0 мг и 7,5 мг дважды в день. Брадикардический эффект ивабрадина пропорционален частоте сердечного ритма в покое и связан с тенденцией к эффекту дозы-плато, поэтому выраженная синусовая брадикардия для него нехарактерна. Минимальное число пациентов (менее 1 %) отказались от терапии из-за симптомной брадикардии. Интервал QT удлинялся в соответствии с уменьшением сердечного ритма. Однако после соответствующей коррекции сердечного ритма и непосредственного сравнения QT интервала, когда влияние сердечного ритма контролировалось предсердной стимуляцией, никакого существенного эффекта ивабрадина на продолжительность желудочковой реполяризации не демонстрировалось. Следовательно, ивабрадин не имеет никакого прямого аритмогенного потенциала в плане желудочковой тахикардии типа «пируэт». Поскольку этот препарат также блокирует h-каналы, которые отвечают за I(h)-поток в сетчатке глаза, могут возникать люминесцентные явления (фосфин). Визуальные симптомы являются проходящими, не нарушают качества жизни и редко приводят к отказу от лечения (< 1 %; 24 из 2545 пациентов); симптомы разрешились в течение

периода лечения у 77,5 % (383 из 491) пациентов. Конституционно активные I(f)- и I(h)-потоки ограничены синусовым узлом, сетчаткой и нейронами ЦНС (ивабрадин не проникает через гематоэнцефалический барьер), поэтому побочные эффекты со стороны других органов и тканей не наблюдаются [13].

**Ивабрадин при стабильной стенокардии.** Эффективность ивабрадина при стабильной стенокардии напряжения обусловлена следующим свойством – снижать частоту сердечных сокращений в покое и при нагрузке. Отсутствие эффектов снижения сократимости и гипотонии, характерных для бета-адреноблокаторов, делает этот препарат средством выбора при непереносимости или выраженности побочных эффектов последних [14, 15]. Ивабрадин в дозировках по 5,0 или 7,5 мг дважды в день так же эффективен при стабильной стенокардии, как рекомендованные в этом случае бета-адреноблокаторы и антагонисты кальциевых каналов. Это было подтверждено в ходе годичного проспективного исследования [16]. Препарат хорошо переносился, побочные зрительные эффекты имели функциональный характер и наблюдались редко [17]. Ивабрадин показал клиническую эффективность при стабильной стенокардии, сравнимую с атенололом и амлодипином [18].

В двойном слепом плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании J. Voreg и соавт. 360 больных со стабильной стенокардией напряжения были рандомизированы в 4-х группах, в 3-х из которых назначали ивабрадин по 2,5; 5,0 и 10,0 мг два раза в сутки, соответственно, а в 4-й – плацебо в течение двух недель. По окончании курса лечения проводили велоэргометрию (ВЭМ), затем основную группу больных переводили на дозировку препарата – 10 мг два раза в сутки в течение 2–3 месяцев, после чего делали повторную ВЭМ. Затем все больные были рандомизированы в две группы, в одной из которых принимали препарат

по 10 мг два раза в сутки, а в другой – плацебо. Первичными конечными точками явились: время до развития депрессии ST на 1 мм или до развития приступа стенокардии, вторичными – ЧСС в покое и максимальная ЧСС, время до приступа стенокардии в конце периода действия препарата и на пике его активности (через 4 ч), частота приступов стенокардии, частота приема короткодействующих нитратов. На фоне терапии ивабрадином отмечено дозозависимое снижение ЧСС в покое, на пике нагрузки, в конце периода действия препарата и в период максимальной активности, а также значительное улучшение перечисленных параметров при ВЭМ. Редкие нежелательные явления, отмечавшиеся в ходе исследования, в основном были представлены зрительными симптомами (фотопсиями), проявляющимися в виде ярких точек в определенных зонах полей зрения. Данные эффекты имели транзиторный характер и быстро проходили при продолжении терапии у 80 % пациентов [19].

Целью исследования И.П. Татарченко и соавторов являлась оценка динамики клинических и функциональных показателей при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне терапии кораксаном и атенололом. Присоединение кораксана и атенолола к стандартной терапии у больных ИБС, наряду с контролем ЧСС, способствовало улучшению их качества жизни. В результате у больных возросла толерантность к физической нагрузке при достоверном уменьшении суточной продолжительности ишемии миокарда и количества эпизодов ишемии. При курсовой терапии кораксаном отмечено увеличение фракции выброса и улучшение диастолической функции сердца, а также уменьшение суточной продолжительности ишемии миокарда сопровождалось улучшением показателей, характеризующих электрическую нестабильность сердца [20].

В 2010 году представлены результаты исследования КОНТРОЛЬ, выполненного с целью изучения антиангинальной эффективности и

переносимости блокатора If-каналов ивабрадина в комбинированной терапии с бета-адреноблокаторами. В исследование было включено 1777 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса, частотой приступов – более 3-х в неделю и ЧСС – более 70 ударов в минуту. В исследовании показано, что применение ивабрадина в этой группе в течение 12 недель позволило достичь большего снижения частоты приступов стенокардии – на 4 (при 95 %-м доверительном интервале от 3 до 6) в неделю, чем в группе произвольной терапии (лечение на усмотрение врача). В конце исследования в группе ивабрадина приступы стенокардии не были отмечены у 43 % пациентов, снижение ЧСС < 60 ударов в минуту зафиксировано у 46 % больных (соответственно, 14 % и 6 % пациентов в группе сравнения;  $p < 0,001$ ). Снижение частоты приступов стенокардии коррелировало со снижением ЧСС, в большей степени, при учете пульса, измеренного больными ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,001$ ), чем значений ЧСС, определенных врачами во время приема ( $r = 0,266$ ;  $p < 0,001$ ). Частота летальных исходов, а также сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, экстренная реваскуляризация) в сравниваемых группах не различалась. Вместе с тем в группе ивабрадина, по сравнению с группой произвольной терапии, реже развивалась нестабильная стенокардия (1,1 и 3,4 %;  $p = 0,005$ ), больные были госпитализированы (5,0 и 8,6 %;  $p = 0,021$ ), вызывали бригаду скорой помощи (13,3 и 25,4 %;  $p < 0,001$ ), оформляли листок временной нетрудоспособности (6,6 и 13,1 %;  $p = 0,018$ ). Частота нежелательных реакций в группах ивабрадина и произвольной терапии достоверно не отличалась [21].

Н.Ш. Загидуллин отмечает, что в настоящее время ивабрадин применяется для лечения стабильной стенокардии при непереносимости или противопоказаниях к использованию бета-блокаторов. Кроме того, препарат может быть перспективным в лечении других заболеваний

сердечно-сосудистой системы, таких как хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и т.д., особенно при наличии непереносимости или противопоказаний к назначению бета-блокаторов [22].

**Ивабрадин при остром коронарном синдроме.** Опыт применения ивабрадина при остром коронарном синдроме (ОКС) пока немногочислен.

По данным С.Н. Терещенко и соавторов [23], применение ивабрадина (кораксана) в комплексной терапии острого коронарного синдрома приводит к достоверному снижению ЧСС при отсутствии нежелательных побочных эффектов, что обуславливает максимальную эффективность применения этого препарата для пациентов с ОКС. Однако авторы исследования указывают на то, что, поскольку выборка пациентов была невелика, полученные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию пациентов с ОКС. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение многоцентровых исследований больных с ОКС (Терещенко С.Н., Голубев А.В. и др., 2008).

В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава и соавторы [24] провели оценку эффективности и безопасности раннего назначения ивабрадина в дополнение к метопрололу у больных, госпитализированных по поводу ОКС. В исследование было включено 50 пациентов с синусовым ритмом, не достигших целевых значений ЧСС в покое (50–60 в минуту) и получающих метопролол в дозах ниже целевой (200 мг/сут.) в течение первых 48–72 часов ОКС. Больные были рандомизированы в две группы: титрование дозы метопролола (1-я группа,  $n = 26$ ) или добавление к метопрололу ивабрадина в дозе 10 мг/сут. (2-я группа,  $n = 24$ ). Первичный критерий эффективности – ЧСС до целевого значения на 14-е сутки лечения. Первичный комбинированный критерий безопасности – частота артериальной гипотонии, ухудшение синоатриальной или атриовентрикулярной проводимости, а также бронхиальной проходимости.

В результате целевой уровень ЧСС на 14-е сутки заболевания был достигнут у 18 (69,2 %) и 22 (91,7 %) пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно ( $p = 0,077$ ). Первичную конечную точку, отражавшую критерий безопасности, зарегистрировали у 8 (30,8 %) больных 1-й группы, в основном это артериальная гипотония (19,2 %), и ни у одного пациента 2-й группы ( $p = 0,004$ ). Частота эпизодов ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ в конце наблюдения составила 7 (26,9 %) и 8 (33,3 %) в двух группах, соответственно ( $p = 0,853$ ), а во время тредмил-теста – 8 (30,8 %) и 7 (29,2 %) ( $p = 0,853$ ). Результаты пробы с 6-минутной ходьбой были сопоставимы в обеих группах. Авторы приходят к выводу, что пульсурежающая терапия с применением ивабрадина в дозе 10 мг/сут. несколько превосходит титрование дозы метопролола по эффективности и имеет достоверные преимущества с точки зрения безопасности.

В том же году было изучено влияние ивабрадина в составе комплексной терапии на клинические проявления острой левожелудочковой недостаточности при нестабильной стенокардии (I–III В класса по Браунвальду) у больных сахарным диабетом 2-го типа. В результате были обследованы 36 больных сахарным диабетом типа 2 (средний возраст составлял  $56 \pm 4,3$  года) с диагнозом острого коронарного синдрома. В качестве группы контроля обследовали 18 здоровых людей, сравнимых по возрасту и половому составу с основной группой. Всем больным проводили исследования метаболических, гемодинамических и электрофизиологических показателей на 1-е и 5-е сутки пребывания в стационаре. В результате применения ивабрадина в комплексной терапии нестабильной стенокардии происходило уменьшение клинических проявлений острой левожелудочковой недостаточности, снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда. У больных, получавших ивабрадин, отмечена достоверная тенденция

увеличения фракции выброса левого желудочка. Зафиксировано отсутствие побочных реакций. Лечение ивабрадином характеризовалось антиишемической и антиангинальной эффективностью, хорошей переносимостью, отсутствием толерантности и не сопровождалось развитием синдрома отмены [25].

**Ивабрадин при инфаркте миокарда.** Среди литературных источников по этому вопросу преобладают экспериментальные работы. Неоднократно предпринимались попытки сравнения ивабрадина с бета-блокаторами. Так, M.R. Langenbach с соавторами оценивали защитные эффекты метопролола и ивабрадина на модели инфаркта миокарда у кролика. Эффекты препаратов были оценены через 15 минут после экспериментальной окклюзии коронарной артерии и через 28 дней после этого вмешательства. Результаты сравнивались с плацебо. Метопролол способствовал незначительному уменьшению сердечного ритма и левожелудочковой систолической функции. Ивабрадин повлиял на значительное снижение частоты ритма сердца ( $p < 0,05$ ) (18 % против контроля). Оба препарата обеспечили преимущества перед плацебо: показатели смертности были значительно ( $p < 0,01$ ) снижены. На 28-й день наблюдения в группах лечения, в сравнении с контролем, отмечалось достоверно лучшее сохранение функции левого желудочка, и дилатация полостей была менее выражена. Авторы сделали вывод о приемлемости метопролола и ивабрадина для лечения инфаркта миокарда [26]. В исследовании, опубликованном через два года, сравнивалось влияние метопролола и ивабрадина на гемодинамику, ремоделирование левого желудочка и обмен кальция в миокарде крыс. Препараты вводили через 24 часа после лигирования коронарной артерии, и наблюдали за развитием сердечной недостаточности. По данным авторов, метопролол и ивабрадин сравнимо предотвратили постинфарктное ухудшение гемодинамической функции крыс. Однако метопролол характеризовался дополнительными

потенциально выгодными эффектами: способствовал предотвращению расширения и гипертрофии левого желудочка, хронотропной некомпетентности, значительному увеличению сократимости изолированных кардиомиоцитов и наблюдался проаритмический эффект. Таким образом, оба препарата подобно улучшают функцию левого желудочка, однако по-разному влияют на его морфологию и клеточный кальциевый обмен в сердце крысы после инфаркта [27].

Е.І. Dedkov с соавторами проверили гипотезу, заключающуюся в том, что длительное урежение сердечного ритма ивабрадином у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда способствует артериолярному росту и уменьшению периваскулярного отложения коллагена. Это, в свою очередь, улучшает максимальную перфузию и коронарный запас в выжившем миокарде. Четыре недели лечения ивабрадином ограничили увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке и снижение фракции изгнания, но не затрагивали размер инфаркта, величину гипертрофии миоцитов или степени артериолярного и капиллярного роста. Однако лечение уменьшило промежуточный и периартериолярный коллаген в выжившем миокарде крыс группы лечения, что было связано с улучшением максимальной миокардиальной перфузии и коронарного запаса [28]. Эффекты ивабрадина в отношении регионального кровотока, контрактильной функции и размера инфаркта были изучены на модели свиньи с миокардиальной ишемией и последующей реперфузией. Ивабрадин или плацебо вводили до или во время 90-минутной ишемии, а также перед реперфузией. Предварительное введение ивабрадина уменьшало размер инфаркта. Введение ивабрадина через 15–20 минут после начала ишемии способствовало увеличению регионального миокардиального кровотока и систолическому утолщению стенки; в результате размер инфаркта был уменьшен. Введение ивабрадина за 5 минут перед реперфузией приводило к уменьшению размера инфаркта.

Эффект ивабрадина в отношении кровотока и функции миокарда был устранен предсердной кардиостимуляцией, однако, эффективность сокращения размеров инфаркта ивабрадином сохранилась. Авторами сделан вывод о том, что защитный эффект ивабрадина не связан с урежением сердечного ритма [29]. Осуществлено сравнение ивабрадина с атенололом в качестве терапии после экспериментального инфаркта миокарда [30]. Показано, что оба препарата сохраняют максимальную коронарную перфузию путём сокращения отложения периваскулярного коллагена и уменьшения активации ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, ивабрадин, в отличие от атенолола, уменьшал снижение фракции изгнания и напряжение стенки левого желудочка. Через четыре недели после лигирования левой передней нисходящей артерии у крыс средняя толщина желудочковой стенки, содержащей рубец, была значительно больше в группах лечения ивабрадином или атенололом, по сравнению с плацебо, за счёт большей области выживания кардиомиоцитов.

В литературных источниках приводятся клинические данные применения ивабрадина при инфаркте миокарда. S. Fasullo с соавторами изучали переносимость и эффективность 30-дневного лечения ивабрадином или метопрололом пациентов с передним инфарктом миокарда после перкутанной реперфузии. В исследование включались пациенты, поступившие в стационар в течение 4-х часов после начала переднего инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST, I-II классом сердечной недостаточности по Killip и фракцией изгнания – менее 50 %. У рандомизированных 155 больных контролировались гемодинамические параметры, ЭКГ, а также эхокардиографические показатели при поступлении, на 10-й, 30-й и 60-й дни. Пациенты были разделены на две группы, идентичные по исходным показателям гемодинамики, креатинкиназы и числу поражённых сосудов (коронарографически).

Ивабрадин или метопролол вводили через 12 ч после чрескожной реваскуляризации и далее дважды в день. В группе ивабрадина оказалось 79 пациентов, у которых в процессе лечения развилось два побочных эффекта, 5 больным потребовались повторные госпитализации (4 – в связи с ишемическими событиями и 1-му – сердечной недостаточности), произошла одна внезапная смерть. В группе лечения метопрололом 76 пациентов имели 4 ишемических события, 2 побочных эффекта, 1 пациент умер от рецидива инфаркта миокарда (тромбоз стента) и в 8 случаях потребовалась повторная госпитализация с признаками сердечной недостаточности. Систолическое и диастолическое артериальное давление существенно снижалось в обеих группах ( $p < 0,001$ ), и существенные более низкие значения наблюдались в группе метопролола ( $p = 0,001$ ). ЧСС была значительно уменьшена в обеих группах ( $p < 0,001$ ). В группе ивабрадина наблюдалось существенное достоверное увеличение фракции изгнания левого желудочка. Авторами сделан вывод о возможности раннего (через 12 ч) назначения ивабрадина после успешной коронарной инвазивной реперфузии пациентам с передним инфарктом миокарда и сниженной сократимостью левого желудочка при наличии синусовой тахикардии [31].

Целью работы отечественных авторов было определение эффективности ивабрадина в уменьшении частоты сердечных сокращений при острой сердечной недостаточности [32]. Сорок больных инфарктом миокарда нижней локализации и острой сердечной недостаточностью, потребовавшей лечения дофамином, были рандомизированы: группа А ( $n = 21$ ), получавшую 10–20 мг/сут. ивабрадина, и группу В ( $n = 19$ ) – контроля. Больным измеряли ЧСС и выполняли эхокардиографическое исследование. ЧСС в группе А снижалась через 12 ч после начала приема ивабрадина с  $106,4 \pm 2,7$  до  $98,5 \pm 2,8$  уд./мин ( $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе в первые сутки снижения частоты сердечных сокращений не наблюдалось. К 14 дню заболевания ЧСС снизилась в

обеих группах, однако у больных группы А она была достоверно ниже –  $81,5 \pm 1,8$  против  $91,6 \pm 2,5$  уд./мин ( $p < 0,001$ ) при примерно одинаковых исходных значениях. По результатам эхокардиографии, в группе А в динамике возрастала фракция выброса левого желудочка с  $29,4 \pm 1,7$  до  $34,9 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ) при отсутствии его дилатации, тогда как в группе контроля к 14-м суткам заболевания прироста фракции выброса не было, а левый желудочек увеличивался с  $56,8 \pm 1,1$  до  $60,5 \pm 1,2$  мм ( $p < 0,005$ ). Таким образом, было показано, что ивабрадин снижает частоту сердечных сокращений при острой сердечной недостаточности, что способствует улучшению сократительной способности левого желудочка и препятствует его дилатации в дальнейшем.

В другом отечественном исследовании ивабрадин добавляли к стандартной терапии с 14-го дня инфаркта миокарда. В группе ивабрадина у больных достоверно снижались ЧСС и количество приступов стенокардии в неделю. Кроме того, у этих пациентов достоверно увеличивалось время выполнения физической нагрузки на тредмил-тесте. Эти изменения сохранялись и через 6 месяцев терапии. Авторы делают вывод о целесообразности включения ивабрадина в комплексную терапию инфаркта миокарда [33].

В целом анализ литературных источников показал перспективу использования ивабрадина при лечении больных ИБС как при её стабильном течении, так и при обострении коронарной недостаточности, что обуславливает необходимость проведения дальнейших рандомизированных исследований.

## Список литературы

1. *Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D et al.* The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden // *Eur. Heart. J.* 1986; 7: 279–88.
2. *Kannel W., Kannel C., Paffenbarger R. et al.* Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study // *Am Heart. J.* 1987; 113: 1489–94.
3. *Singh B.N.* Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate // *J Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.* 2001; 6 (4): 313–31.
4. *Seccareccia F., Pannoizzo F., Dima F. et al.* Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project // *Am J Public. Health.* 2001; 91: 1258–63.
5. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др.* Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // *Кардиология.* 2005; 10: 45–50.
6. *Kristal-Boneh E., Silber H., Harari G. et al.* The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up Of 3257 male Israel employees // *Eur. Heart. J.* 2000; 21: 115–24.
7. *Di Francesco D., Borer J.S.* Perspectives of I(f) inhibition by ivabradine in cardiology // *Drugs.* 2007; 67 Suppl 2:15–24.
8. *Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.* BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2008 Sep. 6; 372(9641):807–16. Epub. 2008 Aug. 29.
9. *Saraiva F., Antonio N., Lourenço C. et al.* Heart rate and prognosis in acute coronary syndromes // *Rev Port. Cardiol.* 2010; 29 (7–8): 1101–19.
10. *Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. Heart. J.* 2007; 28: 2375–414.
11. *Brown H.F., Di Francesco D., Noble S.J.* How does adrenaline accelerate the heart? // *Nature.* 1979; 280 (5719): 235–6.
12. *Di Francesco D., Borer J.S.* The funny current: cellular basis for the control of heart rate // *Drugs.* 2007; 67 Suppl. 2:15–24.
13. *Savelieva I., Camm A.J.* I f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety // *Drug. Saf.* 2008; 31 (2): 95–107.
14. *Hoppe U.C.* Heart rate reduction as a therapeutic strategy: novel options // *Internist (Berl).* 2006 Dec.; 47(12):1289-93).
15. *Purcell H., Mach F.* Heart rate as a cardiovascular risk factor: potential clinical benefit with ivabradine // *Rev. Med. Suisse.* 2007 May 30; 3(113):1375–8, 1381–2.
16. *Tardif J.C.* Clinical results of I(f) current inhibition by ivabradine // *Drugs.* 2007; 67 Suppl 2:35–41.
17. *Tardif J.C.* Ivabradine: I(f) inhibition in the management of stable angina pectoris and other cardiovascular diseases // *Drugs. Today (Barc).* 2008 Mar.; 44(3):171–81.
18. *Andrikopoulos G., Dasopoulou C. et al.* Ivabradine: a selective I(f) current inhibitor in the treatment of stable angina // *Recent Patents Cardiovasc. Drug. Discov.* 2006 Nov.; 1(3):277–82.
19. *Borer J., Fox K., Jaillon P.* Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina. A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial // *Circulation.* 2003; 107: 817–23.
20. *Татарченко И.П., Позднякова Н.В. и др.* Кораксан и атенолол: сходства и различия в коррекции клинических и функциональных показателей при лечении больных с ишемической болезнью сердца // *Клиническая медицина.* 2008, 3.

21. *Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т.* Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ // Кардиология. 2010. 11: 65–75.
22. *Загидуллин Н.Ш.* If-ингибиторы – новый класс лекарственных препаратов для лечения стабильной стенокардии // Consilium. Medicum. 2006. – Т. 8, 9.
23. *Терещенко С.Н., Голубев А.В., Косицына И.В.* Возможность применения ивабрадина в комплексной терапии острого коронарного синдрома // Кардиология. 2008. (7): 10–13.
24. *Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. и др.* Эффективность пульсурежающей терапии с применением ивабрадина у больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома // Клиническая фармакология и терапия. 2010. (4): 33–37.
25. *Долгих В.Т., Кондратьев А.И., Стоцкий А.О.* Эффективность ивабрадина в комплексном лечении осложненного острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа // Терапевтический архив. 2010. 1: 27–31.
26. *Langenbach M.R., Schmitz-Spanke S., Brockert M. et al.* Comparison of a beta-blocker and an If current inhibitor in rabbits with myocardial infarction // J Cardiovasc. Surg. (Torino). 2006 Dec.; 47(6):719–25.
27. *Maczewski M., Mackiewicz U.* Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca<sup>2+</sup> handling in the post-infarction rat heart // Cardiovasc. Res. 2008 Jul 1; 79(1):42–51. Epub. 2008. Mar. 1.
28. *Dedkov E.I., Zheng W., Christensen L.P. et al.* Preservation of coronary reserve by ivabradine-induced reduction in heart rate in infarcted rats is associated with decrease in perivascular collagen // Am J Physiol. Heart Circ Physiol. 2007 Jul; 293(1):H590-8. Epub. 2007. Mar. 23.
29. *Heusch G., Skyschally A., Gres P. et al.* Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction // Eur Heart. J. 2008 Sep; 29(18):2265-75. Epub. 2008. Jul. 10.
30. *Zhang R.L., Christensen L.P., Tomanek R.J.* Chronic heart rate reduction facilitates cardiomyocyte survival after myocardial infarction // Anat. Rec. (Hoboken). 2010 May; 293(5):839–48.
31. *Fasullo S., Cannizzaro S., Maringhini G. et al.* Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings // J Card. Fail. 2009 Dec.; 15(10):856–63. Epub. 2009 Jul. 3.
32. *Гришкин Ю.Н., Сайганов С.А.* Использование селективного ингибитора If-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. 3: 52–56.
33. *Школьник Е.Л.* Перспективы применения ивабрадина в лечении больных с острым инфарктом миокарда // Consilium. Medicum. 2011. Т. 13. 1.