

Івабрадин: нові горизонти в лікуванні стабільної ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності

Частота серцевих скорочень (ЧСС) є потужним предиктором смертності в здорових осіб, пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною серцевою недостатністю (ХСН). У численних епідеміологічних дослідженнях було продемонстровано зв'язок між підвищеною ЧСС й основними факторами кардіоваскулярного ризику, зокрема атеросклерозом, шлуночковими аритміями та дисфункцією лівого шлуночка. При стабільній стенокардії підвищена ЧСС є незалежним фактором ризику ішемічних коронарних подій, кардіоваскулярної смерті й раптової серцевої смерті, при ХСН – незалежним фактором ризику смерті від усіх причин, кардіоваскулярної смерті та госпіталізації через погіршення СН. Івабрадин – інгібітор I₁-каналів, перший препарат у своєму класі, що вибірково знижує ЧСС і в такий спосіб забезпечує полегшення симптомів, зниження ризику кардіоваскулярних подій і покращення якості життя пацієнтів.

Характеристика івабрадину

Івабрадин – специфічний ЧСС-знижувальний препарат із селективною дією на пейсмейкерну активність синоатріального вузла серця. Івабрадин чинить вибірково вплив на синоатріальний вузол, не змінюючи час проведення імпульсів за внутрішньопередсердним, передсердно-шлуночковим і внутрішньошлуночковим провідними шляхами. На відміну від інших засобів, які зменшують ЧСС, івабрадин зберігає скоротливість міокарда (не має негативного інотропного ефекту) й діастолічну функцію та при цьому не впливає на електрофізіологічні параметри, метаболізм ліпідів і вуглеводів. Важливо, що івабрадин не знижує артеріальний тиск і не змінює периферичний судинний опір.

Головною фармакологічною особливістю івабрадину є його здатність дозозалежно знижувати ЧСС. У разі призначення препарату в рекомендованих дозах ступінь зниження ЧСС залежить від її вихідної величини та становить 10-15 уд./хв у спокої та при фізичному навантаженні.

Клінічне застосування івабрадину

Перші дослідження івабрадину були спрямовані на вивчення його здатності знижувати кількість нападів стенокардії в пацієнтів з ІХС. У дослідженні INITIATIVE було показано, що івабрадин і бета-блокатор (ББ) атенолол однаковою мірою знижують ЧСС і кількість нападів стенокардії порівняно з вихідним показником. При цьому переносимість фізичного навантаження в перерахунок на зниження ЧСС на 1 уд./хв була вдвічі кращою на тлі прийому івабрадину.

Різний механізм дії івабрадину та ББ дає змогу комбінувати їх й отримувати адитивний ефект щодо запобігання нападам стенокардії та розвитку небажаних ефектів. Зокрема, в дослідженні ASSOCIATE додавання івабрадину до атенололу в пацієнтів зі стабільною стенокардією значно покращувало переносимість фізичних навантажень (рис. 1).

Ефективність івабрадину при стабільній стенокардії була підтверджена в широкій популяції пацієнтів у реальній

клінічній практиці (дослідження REDUCTION) незалежно від тяжкості стенокардії та наявності супутніх захворювань.

Вплив івабрадину на кардіоваскулярну смертність

Вимірювання ЧСС є важливою складовою обстеження пацієнтів з ІХС та ХСН, і підвищена ЧСС має розглядатися в такому самому світлі, як й інші фактори ризику, як-от артеріальна гіпертензія, куріння, кардіальна дисфункція чи цукровий діабет. Підвищена ЧСС (>60 уд./хв) чинить прямі негативні ефекти не лише на ішемію міокарда, а й на прогресування атеросклерозу, шлуночкові аритмії та функцію лівого шлуночка. Івабрадин як селективний ЧСС-знижувальний препарат може застосовуватися в монотерапії (якщо ББ протипоказані чи погано переносяться) чи в комбінації з ББ із метою зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

Івабрадин продемонстрував здатність покращувати кардіальні наслідки при стабільній ІХС і систолічній дисфункції лівого шлуночка в пацієнтів із ЧСС ≥ 70 уд./хв. У масштабному дослідженні BEAUTIFUL (n=10917) у пацієнтів із вихідною ЧСС ≥ 70 уд./хв івабрадин забезпечив зниження ризику фатального й нефатального інфаркту міокарда на 36%, потреби в реваскуляризації – на 30%, частоти госпіталізації з приводу інфаркту міокарда чи нестабільної стенокардії – на 20% (рис. 2).

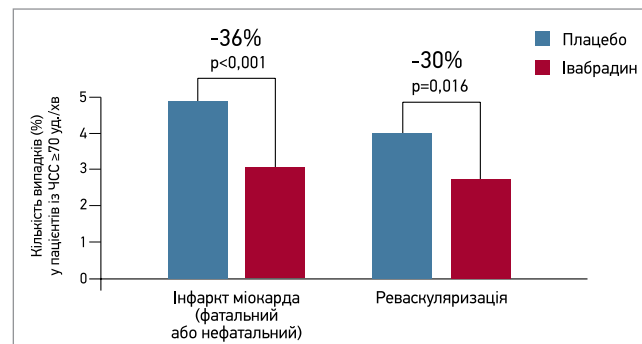


Рис. 2. Дослідження BEAUTIFUL: івабрадин знижує частоту інфаркту міокарда та реваскуляризації

У дослідженні SHIFT івабрадин продемонстрував здатність покращувати серцево-судинні наслідки в тяжкій категорії кардіологічних хворих – у пацієнтів із ХСН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Призначення івабрадину на додаток до стандартної терапії (пацієнти отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), ББ, діуретики, антагоністи альдостерону) забезпечило зниження ризику кардіоваскулярної смерті та госпіталізації з приводу прогресування СН на 18% (p < 0,0001). Покращення результатів при лікуванні івабрадином стало помітним уже через 3 міс від початку терапії та підтримувалося протягом усього дослідження в усіх підгрупах пацієнтів незалежно від віку, статі, етіології ХСН, вихідного класу за NYHA, наявності супутнього діабету або артеріальної гіпертензії. Аналіз вторинних кінцевих точок показав сильну тенденцію до зниження

загальної смертності на 10% (p=0,092), значне зниження смертності від СН на 26% (p=0,014) і значне зниження госпіталізації через погіршення СН на 26% (p<0,0001) (рис. 3). У цьому дослідженні брадикардія була причиною відміни івабрадину лише в 1% пацієнтів; це є надзвичайно низьким показником з огляду на те, що 89% хворих отримували ББ.

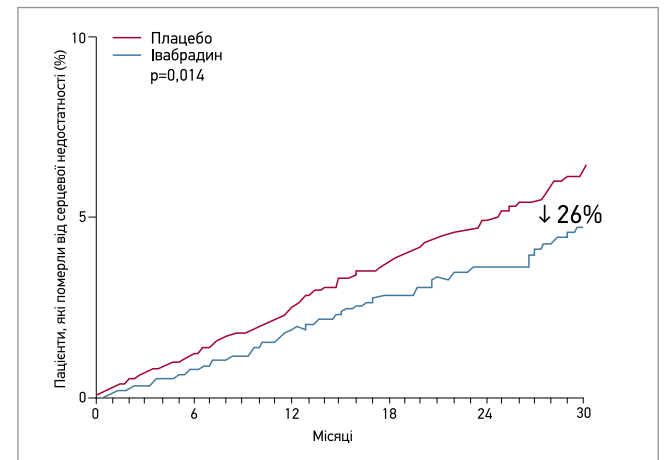


Рис. 3. Дослідження SHIFT: івабрадин знижує смертність від серцевої недостатності

Нові перспективи застосування івабрадину

Івабрадин може значно зменшувати симптоми в пацієнтів із невідповідною синусовою тахікардією. У нещодавньому дослідженні практично всі пацієнти з надмірною автономною активністю синусового вузла не мали симптомів на тлі терапії івабрадином; натомість більшість хворих, які не отримували препарат, страждали від симптомів (Kaczmarek K. et al., 2020).

У дослідженні W. Wu та співавт. (2019) вивчали ефективність раннього призначення івабрадину при вперше діагностованій гострій СН і супутній синусовій тахікардії в пацієнтів із запальною ревматичною хворобою. Лікування івабрадином супроводжувалося зниженням ЧСС у середньому зі 118 до 83 уд./хв, значним покращенням фракції викиду лівого шлуночка, зниженням рівня мозкового натрійуретичного пептиду та покращенням середньої оцінки за класифікацією NYHA (з 3,5 до 2,3) після 2 тиж терапії. Ці результати свідчать, що в пацієнтів з уперше діагностованою гострою СН раннє призначення івабрадину є безпечним і може покращувати серцеву функцію.

Висновки

- Підвищена ЧСС у спокої є фактором ризику кардіоваскулярних подій як у загальній популяції, так і в пацієнтів з ІХС та ХСН.
- Івабрадин селективно й дозозалежно знижує ЧСС, зберігаючи скоротливу здатність міокарда й діастолічну функцію, не змінює електрофізіологічні параметри, артеріальний тиск і периферичний опір судин, не чинить негативного впливу на метаболізм вуглеводів і ліпідів.
- У масштабних клінічних дослідженнях за участю пацієнтів зі стабільною стенокардією та ХСН доведено здатність івабрадину зменшувати симптоми, покращувати якість життя та позитивно впливати на прогноз захворювання за сприятливого профілю безпеки й переносимості.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті: Gammone M., Riccioni G., D'Orazio N. Ivabradine: a new frontier in the treatment of stable coronary artery disease and chronic heart failure. Clin. Ter. 2020; 171 (5): e449-453.

Підготував Олександр Гладкий

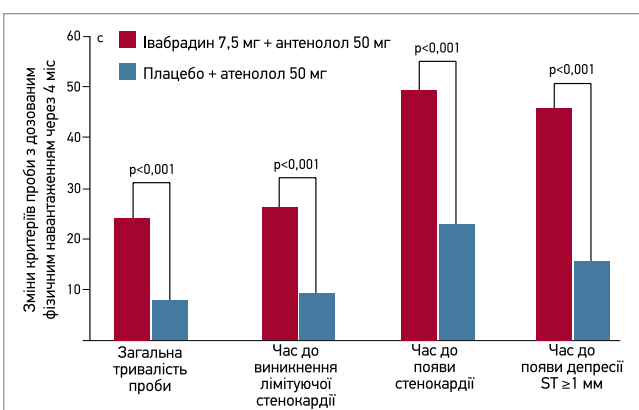


Рис. 1. Дослідження ASSOCIATE: івабрадин підвищує ефективність терапії пацієнтів, які вже отримують ББ

ДОВІДКА «ЗУ»

«Гедеон Ріхтер», починаючи з 1954 року, – одна з перших зарубіжних фармацевтичних компаній, препарати котрої стали доступні широкому верствам населення України та фахівцям охорони здоров'я в їхній повсякденній практиці. Віднедавна в Україні представлено препарат Раеном – івабрадин виробництва «Гедеон Ріхтер».

Зареєстрованими показаннями для призначення лікарського засобу Раеном є:

- симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії в дорослих пацієнтів із нормальним синусовим

ритмом і ЧСС ≥ 70 уд./хв у монотерапії (за наявності протипоказань чи обмеження до застосування ББ) або в комбінації з ББ (у разі неадекватного контролю при використанні оптимальної дози ББ);

- зниження ризику кардіоваскулярних подій у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом і ЧСС ≥ 70 уд./хв.

Раеном доступний у формі таблеток, вкритих оболонкою, що містять 5 або 7,5 мг івабрадину, з можливістю поділу таблетки 5 мг на дві рівні частини. Це дає лікарям

зможу легко підібрати необхідну дозу та корегувати її під час терапії, гнучко змінювати дозування залежно від клінічної ситуації. Зручна блистерна упаковка дає можливість пацієнтам легко здійснювати візуальний контроль дотримання режиму прийому препарату, що мінімізує кількість пропусків і покращує комплаєнс. Важливо, що доступна ціна Раеному дає змогу здійснювати тривалу ЧСС-знижувальну терапію препаратом європейської якості та в такий спосіб максимізувати лікувальні ефекти.



РАЕНОМ

івабрадин

КЕРУВАННЯ ПУЛЬСОМ

Впевненість у контролі ЧСС при стабільній стенокардії та ХСН

- ♥ **СКОРОЧУЄ КІЛЬКІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ НА 36%¹**
- ♥ **ЗНИЖУЄ ЧАСТОТУ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НА 30%¹**
- ♥ **ЗНИЖУЄ РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ НА 24%¹**



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раєном

Склад: діюча речовина: івабрадин (у формі івабрадину гідроброміду). 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг або 7,5 мг. **Фармако-терапевтична група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е В17. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Раєном показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 ударів на хвилину (уд/хв). Препарат слід призначати: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β -блокаторів; або у комбінації з β -блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β -блокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд/хв. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин; частота серцевих скорочень у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування; кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда; тяжка артеріальна гіпотензія ($< 90/50$ мм рт. ст.); тяжка печінкова недостатність; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; нестабільна або гостра серцева недостатність; залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму); нестабільна стенокардія; АВ-блокада III ступеня; комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати — похідні азолу (кетоназол, ітраконазол), макролідні антибіотики (klarитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»); одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів СYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати; період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину — зорові феномени (фосфени) та брадикардія є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину. Раєном призначають дорослим. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/17512/01/01(02) від 16.08.2019. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1820 від 16.08.2019.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

