

УДК 616.12-008.1+615.036.8

Федоров С.В.

Оцінка безпеки використання блокатора і_f-каналів синусового вузла Івабрадину при лікуванні хворих із синдромом серцевої недостатності: результати двохрічного спостереженняДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ
serfed@i.ua

Резюме. Серцева недостатність (СН) – синдром, який є наслідком серцево-судинних захворювань. Частота поширення, за даними національних реєстрів, складає 1-2%, а у віці 70 років і старше – 10%. Відомо, що частота серцевих скорочень (ЧСС) є незалежним модифікованим фактором ризику серцево-судинних подій. В останні роки при лікуванні СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка використовується нова група препаратів – блокатори і_f-каналів синусового вузла (Івабрадин). **Метою дослідження** було вивчення ефективності та безпеки тривалого використання івабрадину в хворих із синдромом СН ішемічного генезу. **Матеріал та методи дослідження.** Було обстежено 35 хворих на стабільну стенокардію напруження ФК ІІІ (ССС) із синдромом СН ІІІ ФК (NYHA), яких поділено на дві групи. Пацієнтам однієї з них додатково призначали івабрадин. Вивчали динаміку параметрів ЕКГ та показників біохімічного аналізу крові. **Результати.** Відзначений позитивний вплив івабрадину на нормалізацію ЧСС, відсутність впливу на величину інтервалу PR, QTc, та комплексу QRS. Спостерігали зменшення рівнів сироваткового креатиніну наприкінці другого року лікування в обох групах та відсутність змін показників АСТ та АЛТ. **Висновок.** Таким чином, поряд із вираженим негативним хронотропним ефектом івабрадин має безпечний профіль впливу на основні показники ЕКГ та біохімічні параметри крові.

Ключові слова: серцева недостатність, лікування, івабрадин.**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Серцева недостатність (СН), як наслідок усіх серцево-судинних захворювань, є прогресуючим станом, який корелює з віком, і призводить до інвалідизації та смерті. Впродовж останніх трьох десятиліть відзначається тенденція до старіння населення [7]. Враховуючи розвиток медицини, прогнозується активна участь в суспільному житті осіб, старших 65 років, в майбутньому. СН визначається як порушення структури та функції серцевого м'язу, що, спричиняє порушення доставки кисню до органів і тканин, обумовлюючи різноманітні метаболічні розлади [10]. Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать про значне поширення СН серед населення планети: 1-2% залежно від різноманітних національних реєстрів. У віці понад 70 років частота виявлення ознак синдрому СН зростає до 10% [5].

За даними федеральної статистики США, 5 мільйонів американців потерпає від СН [2]. Близько 34,4 мільярдів доларів США прямо чи опосередковано витрачається на боротьбу з наслідками як хронічного перебігу зазначеного синдрому, так і епізодів його дестабілізації [2]. Щорічно реєструється 550 тисяч нових випадків СН, які поряд із повторними проявами зазначеного синдрому зумовлюють високу частоту госпіталізації [9]. Попередження появи регоспіталізацій є важливою медико-соціальною проблемою, яка повинна бути вирішена шляхом впровадження новітніх лікувальних технологій як на стаціонарному етапі, так і в амбулаторному періоді.

Відомо, що частота серцевих скорочень (ЧСС) є важливим компонентом патогенезу ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН; це один із незалежних чинників ризику несприятливих кардіоваскулярних подій, який модифікується [1, 3, 6]. Існують численні механізми, які пояснюють роль ЧСС при серцево-судинних недугах: збільшення потреби міокарда в кисні, виснаження енергетичних запасів, прискорення розвитку атеросклерозу та дестабілізації атеросклерозу [4]. Тому, зменшення ЧСС є важливим патогенетично обумовленим компонентом лікування СН.

Івабрадин – перший представник нової групи ліків, які володіють вираженим редуруючим впливом на ЧСС, який показав свою ефективність в численних клінічних дослідженнях. Дія препарату реалізується через вибіркоче пригнічення іонних I_f-каналів синусового вузла [4].

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпеки тривалого використання івабрадину в хворих із синдромом СН ішемічного генезу.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 35 хворих на стабільну стенокардію напруження ФК ІІІ (ССС) із синдромом СН ІІІ ФК (NYHA). Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Пацієнти були рандомізовані на дві групи: хворим першої групи (14 осіб) призначали базове лікування СН (діуретик, блокатор РААС, бета-адреноблокатор, ацетилсаліцилова кислота, статин); хворим другої групи (21 особа) додатково призначали препарат івабрадин (Кораксан, лабораторія Servier, Франція) в дозах по 5 мг чи 7,5 мг двічі на добу залежно від ЧСС.

Проводили електрокардіографічне обстеження (ЕКГ) в дванадцяти стандартних відведеннях із обчисленням ЧСС, величини інтервалів PR, QT, комплексу QRS. Додатково визначали показник коригованого QT (QTc). У сироватці крові визначали вміст креатиніну, аспаратамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ). Обстеження проводили на момент рандомізації, через 1 та 2 роки після початку терапії. Статистичний аналіз здійснювали із використанням стандартного пакету програм Statistica 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів домінували особи чоловічої статі – 30 хворих (85,7%). Середній вік склав 64,6±6,83 років.

Додаткове призначення івабрадину зумовило виражене зменшення показника ЧСС за даними проведеного ЕКГ-дослідження як через один, так і через два роки лікування: відповідно на 34,57% та на 34,82%, порівняно з вихідними даними (p<0,001) (табл. 1). Зміна провідності через атріо-вентрикулярне з'єднання (здовження тривалості інтервалу PR), очевидно, є наслідком негативного дромотропного ефекту бета-блокаторів, проявлялась в обох досліджуваних групах та була стійкою впродовж усього періоду спостереження.

Проведене лікування не чинило впливу на величину комплексу QRS як при використанні препаратів базової терапії, так і при додатковому призначенні івабрадину. Достовірно збільшення тривалості інтервалу QT у другій групі обстеження (на 5,85% через 1 рік спостереження, на 7,29% через 2 роки, p<0,01), на нашу думку, є наслідком зниження ЧСС. Відомо, що між величиною інтервалу QT та ЧСС існує нелінійна зворотна пропорційна залежність.

Для підтвердження даного припущення було обчислено величину коригованого QT (QTc), яка в процесі лікування не збільшувалась.

З метою оцінки безпеки івабрадину проводили аналіз ряду показників біохімічного дослідження крові (табл. 2). В обох групах обстеження спостерігали зменшення рівнів сироваткового креатиніну після двохрічного спостереження, що є позитивним прогностичним фактором щодо функції нирок. Концентрації АСТ та АЛТ достовірно не змінювались впродовж усього періоду спостереження у жодній із груп.

Висновок

Таким чином, поряд із вираженим негативним хроно-

Таблиця 1. Динаміка показників ЕКГ в процесі проведеного лікування

Показник	Групи обстеження	
	Перша група, n=14	Друга група, n=21
ЧСС, уд за хв.		
Перед л-нням	75,71±1,50	80,61±1,31
Через 1 рік	76,54±2,63 ⁴	59,90±1,46 ³
Через 2 роки	76,83±1,64 ⁴	59,79±1,96 ³
PR, мсек		
Перед л-нням	165,71±5,21	175,0±3,93
Через 1 рік	176,92±4,44 ²	184,05±3,71 ²
Через 2 роки	176,42±4,69 ¹	185,743,72 ²
QRS, мсек		
Перед л-нням	86,07±3,56	94,29±3,47
Через 1 рік	85,0±3,67 ⁴	92,38±4,69 ⁴
Через 2 роки	95,0±4,73 ¹	95,89±5,71 ⁴
QT, мсек		
Перед л-нням	382,50±3,73	374,05±5,62
Через 1 рік	385,00±5,34 ⁴	395,95±2,79 ³
Через 2 роки	399,58±5,72 ¹	401,32±4,06 ³

Примітки: 1. ¹ Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p < 0,05$; 2. ² Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p < 0,01$; 3. ³ Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p < 0,001$; 4. ⁴ Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p > 0,05$

тропним ефектом івабрадин має безпечний профіль впливу на основні показники ЕКГ та біохімічні параметри крові.

Перспектива подальших досліджень: аналіз динаміки показників запального синдрому при тривалому застосуванні івабрадину в хворих із синдромом СН.

Література

1. Buhm M. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. / Buhm M, Swedberg K, Komajda M, [et al.] //Lancet. -2010. -Vol.376. -P.886-894.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Division for Heart Disease and Stroke Prevention. Heart failure fact sheet. July 26, 2013. [електронний ресурс] http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm.
3. Fox K. 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. / Fox K, Ford I, Steg PG, [et al.] // Lancet. -2008. -Vol.372. -P.817-821.
4. Fox KM. Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? / Fox KM, Ferrari R. //Nat Rev Cardiol. -2011. -Vol.8(7). -P.369-379.
5. Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. / Hogg K, Swedberg K, McMurray J. //J Am Coll Cardiol. -2004. -Vol.43. -P.317-327.
6. Kolloch R. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VERapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). / Kolloch R, Legler UF, Champion A. [et al.] // Eur Heart J. -2008. -Vol.29(10). -P.1327-1334.
7. McMurray JJ. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, [et al.] //Eur Heart J. -2012. -Vol.33. -P.1787-1847.
8. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure. / Mosterd A, Hoes AW. //Heart. -2007. -Vol.93. -P.1137-1146.
9. Takeda A. Clinical service organization for heart failure. / Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. //Cochrane Database Syst Rev. -2012ю -Vol.9. -P.27-52.
10. Yancy CW. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. / Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, [et al.] // J Am Coll Cardiol. -2013. -Vol.62. -P.e147-e239.

Федоров С.В.

Оценка безопасности применения блокатора if-каналов синусового узла Ивабрадина при лечении больных из синдромом сердечной недостаточности: результаты двухлетнего наблюдения ГБУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет», Івано-Франківськ, Україна, serfed@i.ua

Резюме. Сердечная недостаточность (СН) – это синдром,

Таблиця 2. Динаміка деяких показників сироватки крові в процесі лікування

Показник	Групи обстеження	
	Перша група, n=14	Друга група, n=21
Креатинін, мкмоль/л		
Перед л-нням	99,86±6,64	92,90±3,67
Через 1 рік	94,62±4,22 ⁴	92,80±3,45 ⁴
Через 2 роки	85,53±6,56 ²	83,0±4,19 ¹
АСТ, од/л		
Перед л-нням	19,93±1,48	27,90±3,07
Через 1 рік	24,31±2,23 ¹	25,40±2,71 ⁴
Через 2 роки	24,08±3,36 ⁴	24,68±2,10 ⁴
АЛТ, од/л		
Перед л-нням	20,00±2,14	29,76±3,66
Через 1 рік	21,69±2,34 ⁴	25,60±3,04 ⁴
Через 2 роки	22,67±3,64 ⁴	25,68±4,38 ⁴

Примітки: 1. ¹ Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p < 0,05$; 2. ² Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p < 0,01$; 3. ³ Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p < 0,001$; 4. ⁴ Достовірність різниці між показниками до та після лікування $p > 0,05$

представляющий собой исход сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность, за данными национальных реестров, составляет 1-2%, а в возрасте свыше 70 лет – 10%. Известно, что частота сердечных сокращений (ЧСС) – независимый модифицированный фактор кардиоваскулярного риска. В последнее время при лечении больных из СН с нарушенной систолической функцией левого желудочка для редукции ЧСС используют препарат нового класса – блокатор if-каналов синусового узла – ивабрадин. **Целью исследования** было изучение эффективности и безопасности длительного применения ивабрадина у больных из синдромом СН ишемического генеза. **Материал и методы.** Обследованы 35 больных на стенокардию напряжения ФК II-III (CCS) из синдромом СН II-III ФК (NYHA), которые были рандомизированы на две группы. Пациентам одной из их дополнительно назначали ивабрадин. Определяли параметры ЭКГ: ЧСС, длительность интервалов PR, QT, QTc, комплекса QRS; ряд биохимических параметров крови. **Результаты.** Отмечали положительное влияние ивабрадина на нормализацию ЧСС, отсутствие влияния на показатели интервалов PR, QTc, и комплекса QRS. Наблюдали уменьшение уровней сывороточного креатинина в конце второго года наблюдения и отсутствие изменений показателей АСТ и АЛТ во всех группах. **Вывод.** Таким образом, ивабрадин показал выраженное отрицательное хронотропное влияние на миокард и безопасный профиль в отношении биохимических параметров крови.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лечение, ивабрадин.

S.V. Fedorov

The Assessment Ivabradine If-Channel Blocker Safety of Usage in Patients with the Syndrome of Heart Failure: Results of the Two Years of Observation

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, e-mail: serfed@i.ua

Abstract. Heart failure (HF) is the final outcome of various heart diseases. Approximately 1%–2% of the adult population in developed countries has HF, with the prevalence rising to e²10% among persons 70 years of age or older. Heart rate is an important contributor to the pathophysiology of coronary artery disease (CAD) and HF and is being increasingly recognised as an independent modified risk factor in patients with cardiovascular disease. Ivabradine is the first member of a new group of drugs, the specific heart rate-lowering agents, to be introduced into clinical use for the HF treatment. **The aim of study** was to assess the efficiency and safety of long-term treatment using Ivabradine of patients with syndrome of heart failure of ischemic genesis. **Material and methods.** We examined 35 patients with stable angina II-III FC (CCS) with HF II-III FC (NYHA). All the patients were divided into two groups: 14 patients received basic therapy medications; the rest 21 patients (second group) additionally received Ivabradine. We have been analyzing ECG and blood biochemistry parameters during 2 years of observation. **Results.** There was observed a positive effect of Ivabradine on heart rate normalization, no significant effects for duration of PR, QRs and QTc were found. We did not find any negative influence on blood biochemistry parameters (creatinine, ALT, AST). **Conclusions.** Thus, Ivabradine has significant negative chronotropic effect on heart and has safe profile for main biochemical parameters of blood.

Keywords: heart failure, treatment, Ivabradine.

Надійшла 10.02.2014 року.