

ИВАБРАДИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ SHIFT

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В.

Частота сердечных сокращений в покое является мощным предиктором неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. Селективный ингибитор I_f -каналов синусового узла — ивабрадин — улучшает клинические исходы больных систолической сердечной недостаточностью с ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин на фоне синусового ритма. В настоящем обзоре представлены данные по эффективности ивабрадина у разных категорий больных, включая пациентов с коморбидными состояниями и тяжелой сердечной недостаточностью.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 80–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-80-85>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин, частота сердечных сокращений.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Романова Н. В. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

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

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛЖ — левый желудочек, β -АБ — бета-адреноблокаторы, ФВ — фракция выброса, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Рукопись получена 25.05.2016
 Рецензия получена 30.05.2016
 Принята к публикации 06.06.2016

IVABRADINE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: NEW DATA FROM THE SHIFT MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL

Tereshchenko S. N., Zirov I. V., Romanova N. V.

Resting heart rate is a strong predictor of mortality and cardiovascular outcome in patients with chronic heart failure. A specific inhibitor of the I_f current in the sinoatrial node ivabradine improves clinical outcome in patients with heart failure and systolic dysfunction with heart rate ≥ 70 b.p.m in repose and sinus rhythm. In this review we summarized data on the efficacy of ivabradine in different subgroups of patients, including patients with co-morbidities and severe heart failure.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 80–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-80-85>

Key words: heart failure, ivabradine, heart rate.

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой общественного здравоохранения. В развитых странах около 2–3% населения страдают ХСН [1]. Несмотря на определенные успехи в лечении, прогноз пациентов остается неблагоприятным. После установки диагноза ХСН 5 и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50% и 10%, соответственно [2–4]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является мощным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в общей популяции [5], так и у больных с артериальной гипертензией [6], ишемической болезнью сердца [7] и ХСН [8, 9]. В исследовании BEAUTIFUL у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин ассоциировалась с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 34% и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 53%

в сравнении с пациентами, у которых ЧСС была ниже 70 уд./мин [7].

У больных ХСН ЧСС находится в прямой зависимости между риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [9], а уменьшение ЧСС ассоциируется с улучшением прогноза [10]. Контроль ЧСС является важной мишенью в лечении СН. Тем не менее, даже на фоне приема бета-адреноблокаторов (β -АБ), ЧСС не достигает целевых значений у большого числа больных ХСН [11]. Широкое внедрение в клиническую практику новых терапевтических стратегий позволит решить данную проблему. Ивабрадин является селективным ингибитором I_f -каналов синусового узла, контролирующими спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. У пациентов с синусовым ритмом ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел и в отличие

от β -АБ не влияет на время проведения импульсов по проводящей системе и сократительную способность миокарда [12].

Результаты исследования SHIFT

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом была продемонстрирована в исследовании SHIFT (Systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial). Исследование SHIFT было многоцентровым двойным слепым рандомизированным плацебо контролируемым исследованием, в котором приняли участие 6505 пациентов с умеренной или тяжелой ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Основными критериями включения были ХСН с фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$, госпитализация по причине ухудшения ХСН в предшествующие 12 месяцев и синусовый ритм с ЧСС в покое более 70 уд./мин. Пациентов рандомизировали на группу ивабрадина ($n=3241$) и группу плацебо ($n=3264$). Как минимум 4 недели до рандомизации пациенты находились на оптимальной терапии ХСН, включая β -АБ в целевых дозах [13]. Стартовая доза ивабрадина в исследовании составляла 5 мг 2 раза в сутки, если через две недели ЧСС в покое была ≥ 60 в минуту, дозу препарата увеличивали до 7,5 мг 2 раза в сутки. В качестве комбинированной первичной конечной точкой исследования были приняты смерть от сердечно-сосудистой причины или госпитализация по поводу ухудшения СН. Средний срок наблюдения в исследовании составил 22,9 месяцев. Снижение ЧСС в группе ивабрадина в среднем составило 15,4 уд./мин в сравнении с ЧСС на момент включения в исследование. Средний возраст пациентов был 60 лет, 76% больных были мужского пола, средняя ЧСС при включении в исследование составила 79,9 в минуту, средняя ФВ ЛЖ — 29%. Наиболее частой причиной ХСН была ишемическая болезнь сердца — 68% ($n=4418$). На момент включения в исследование 89% больных принимали β -АБ ($n=5820$), из них у 56% пациентов дозировка β -АБ была равна или превышала 50% от рекомендованной целевой дозы и 26% пациентов получали целевую дозу β -АБ. Достижение первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация) наблюдалось у 29% ($n=937$) больных в группе плацебо и у 24% ($n=793$) пациентов в группе ивабрадина. Добавление ивабрадина к стандартной терапии ХСН ассоциировалось со снижением риска достижения первичной конечной точки на 18% (отношение рисков (ОР): 0,82, 95% ДИ 0,75-0,90, $p<0,0001$). Эффект от применения ивабрадина был главным образом обусловлен снижением числа госпитализаций по причине ухудшения ХСН (ОР: 0,74, 95% ДИ от 0,66-0,83, $p<0,0001$). Статистически значимого снижения сердечно-сосудистой смертности в группе ивабрадина не наблюдалось

($p=0,128$), однако на фоне приема ивабрадина снижался риск смерти от СН (ОР: 0,74, 95% ДИ 0,58-0,94, $p=0,014$).

Препарат показал хорошую переносимость, в группе ивабрадина лишь 1% больных был исключен в связи с брадикардией. В ходе исследования не выявлено влияние ивабрадина на какие-либо лабораторные показатели, побочные эффекты в виде фотопсии наблюдались крайне редко.

Прогностическое влияние ЧСС

Анализ исследования SHIFT показывает прямую зависимость между ЧСС в покое более 70 уд./мин и числом неблагоприятных событий. В группе плацебо риск достижения первичной конечной точки был более чем в два раза выше среди пациентов с ЧСС ≥ 87 уд./мин по сравнению с пациентами, у которых ЧСС в покое составляла 70-72 уд./мин (ОР 2,34, 95% ДИ 1,84-2,98, $p<0,0001$). Увеличение ЧСС на один удар в минуту ассоциировалось с возрастанием риска достижения первичной конечной точки на 3% ($p<0,0001$). С приростом ЧСС на каждые 5 уд./мин, риск первичной комбинированной конечной точки увеличивался на 16%. При анализе подгрупп выяснилось, что эффективность применения ивабрадина в отношении снижения риска достижения первичной конечной точки была наибольшей среди больных с высоким исходным уровнем ЧСС ($p=0,02$). У пациентов с самым высоким исходным уровнем ЧСС (≥ 87 уд./мин) наблюдалось максимальное снижение частоты сердечных сокращений на фоне приема ивабрадина (22,5 [SD 13,1]), а также наибольшее снижение риска достижения первичной конечной точки (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58-0,83). Более 70% больных в группе ивабрадина достигли снижения ЧСС менее 70 уд./мин через месяц от начала терапии [14].

Интересные данные были получены при анализе исследования SHIFT в зависимости от исходного уровня ЧСС <75 уд./мин ($n=2,351$) или ≥ 75 уд./мин ($n=4,150$). В группе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд./мин прием ивабрадина ассоциировался с уменьшением риска достижения первичной конечной точки на 24% (ОР: 0,76, 95% ДИ: 0,68-0,85, $p<0,0001$), смерти от любой причины на 17% (ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,72-0,96, $p=0,0109$), сердечно-сосудистой смерти на 17% (ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,71-0,97, $p=0,0166$), смерти по причине СН на 39% (ОР: 0,61, 95% ДИ: 0,46-0,81, $p<0,0006$) и госпитализации в связи с СН на 30% (ОР: 0,70, 95% ДИ: 0,61-0,80, $p<0,0001$). Отсюда следует, что для предотвращения одного случая достижения первичной конечной точки в группе с ЧСС ≥ 75 уд./мин нужно лечить ивабрадином в течение года 17 больных, 19 для госпитализации в связи с ухудшением СН, 52 для сердечно-сосудистой смерти и 51 для смерти от любой причины.

Эффективность ивабрадина зависела от степени снижения ЧСС на фоне лечения. В группе больных с исходным уровнем ЧСС ≥ 75 уд./мин снижение ЧСС более чем на 10 уд./мин через 28 дней лечения уменьшало риск достижения первичной конечной точки на 37% (ОР: 0,63, 95% ДИ, 0,46-0,85, $p=0,0026$) и сердечно-сосудистой смерти также на 37% (ОР: 0,63, 95% ДИ, 0,42-0,92, $p=0,0018$) по отношению к больным у которых ЧСС увеличилась или осталась неизменной. В группе пациентов с ЧСС < 75 уд./мин не отмечалось достоверного снижения риска ни по одной из конечных точек, хотя имелась тенденция к снижению риска смерти от СН и госпитализации в связи с СН у пациентов достигших ЧСС < 60 уд./мин или ее снижения > 10 уд./мин. Возможно, отсутствие достоверного положительного влияния ивабрадина на прогноз в группе больных с исходным уровнем ЧСС < 75 уд./мин было обусловлено сравнительно небольшим числом событий в данной группе. Ивабрадин одинаково хорошо переносился в обеих группах пациентов [15].

Анализ повторных госпитализаций в исследовании SHIFT

В настоящее время, благодаря успехам в лечении, систолическая СН превратилась из стремительно прогрессирующего заболевания, быстро приводящего к гибели больного, в хроническое заболевание, характеризующееся повторяющимися нефатальными событиями (госпитализации) и отсроченной смертью, которая сейчас почти так же часто наступает по причине, не связанной с сердечно-сосудистой патологией. Во многих исследованиях с использованием комбинированной конечной точки, сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН учитывается только то событие, которое было первым. Следовательно, из анализа автоматически исключаются повторные госпитализации и случаи смерти среди больных, для которых первым событием была госпитализация. Данный метод использовался для оценки комбинированной первичной конечной точки исследования SHIFT. По результатам исследования в качестве первичной конечной точки было зарегистрировано 1186 госпитализаций по поводу СН и 544 случая сердечно-сосудистой смерти, однако 472 пациента в исследовании имели две и более госпитализации, общее число госпитализаций по поводу ухудшения СН в исследовании составило 2113 случаев, а абсолютное число смертей по сердечно-сосудистой причине — 940. Таким образом, 44% от всех случаев госпитализации по поводу СН и 42% сердечно-сосудистых смертей не были учтены при использовании вышеуказанного метода.

В то время как снижение смертности является очевидной целью лечения, снижение числа госпитализаций — не менее важная задача. Госпитализации

снижают качество жизни пациентов, являются маркером прогрессирования заболевания, увеличивая риск повторной госпитализации и смерти [16-18]. Две трети годовых расходов на лечение СН занимают затраты на стационарное лечение [19, 20]. При анализе данных более информативным является оценка влияния лечения на общее число событий, а не только на первое событие. В популяции больных ХСН наиболее распространенной причиной госпитализации является ухудшение СН [21]. Принимая во внимание только первую госпитализацию, лечение ивабрадином в сравнении с плацебо предотвращало 47 госпитализаций по поводу ухудшения СН на 1000 человек. В то время как с учетом повторных событий, ивабрадин предотвращал 93 госпитализации по поводу СН на 1000 пациентов, получавших лечение [22].

В исследовании SHIFT пациенты с одной или несколькими госпитализациями имели более высокую исходную ЧСС, низкое систолическое и диастолическое артериальное давление, более низкую ФВ ЛЖ, среди них отмечалось более частое использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов и мочегонных, меньшая распространенность применения β -АБ по сравнению с больными, которые не госпитализировались после рандомизации. По результатам наблюдения 1186 пациентов имели по крайней мере одну госпитализацию по поводу ухудшения СН в ходе исследования, 472 больных по меньшей мере две госпитализации и 218 пациентов по меньшей мере три госпитализации. Применение ивабрадина ассоциировалось с меньшим числом госпитализаций по поводу ухудшения СН, 902 госпитализации против 1211 в группе плацебо (относительный риск: 0,75, 95% ДИ 0,65-0,87, $p=0,0002$). Также на фоне приема ивабрадина снижался риск повторных госпитализаций, для второй госпитализации на 34% (ОР: 0,66, 95% ДИ, 0,55-0,79, $p=0,001$) и третьей на 29% (ОР: 0,71, 95% ДИ, 0,54-0,93, $p=0,012$) [23].

Снижение госпитализаций по поводу СН способствует снижению бремени СН на современное здравоохранение, а также риска последующих госпитализаций и смерти. Внедрение терапевтических стратегий, которые могут предотвратить повторяющееся госпитализации, представляет собой важную задачу. В соответствии с результатами исследования SHIFT ивабрадин включен в рекомендации ESC (European Society of Cardiology) и Российские рекомендации [24, 25] для снижения риска госпитализаций по поводу СН у пациентов с синусовым ритмом, ФВ $\leq 35\%$, ЧСС ≥ 70 уд./мин и устойчивыми симптомами (II-IV класс по NYHA) несмотря на лечение доказанной дозой β -АБ (или максимально переносимой дозой ниже этой), а также при непереносимости β -АБ.

Стандартная терапия ХСН и эффективность ивабрадина

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) рекомендованы и широко используются у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [26, 27]. Для оценки эффективности ивабрадина на фоне терапии антагонистами альдостерона был выполнен субанализ исследования SHIFT. На момент рандомизации 3922 пациента (60% от общей численности пациентов) получали АМКР, в 96% случаев — спиронолактон. Влияние ивабрадина на снижение риска достижения комбинированной первичной конечной точки не различалась между пациентами в зависимости от наличия или отсутствия АМКР в схеме лечения (p для взаимодействия = 0,916). Аналогичные результаты были получены для сердечно-сосудистой смерти (p для взаимодействия = 0,279), госпитализации по поводу СН (p для взаимодействия = 0,304), а также смерти от СН и общей смертности (p для взаимодействия = 0,723 и 0,366, соответственно). Кроме того не наблюдалось никакой разницы в безопасности применения ивабрадина у больных принимающих или не принимающих АМКР. Результаты анализа позволяют сделать вывод о том, что эффективность ивабрадина аналогична у больных с или без АМКР, данный вывод может быть распространен и на пациентов, получающих лечение другими нейрогормональными модуляторами (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина и β -АБ). Таким образом, при синусовом ритме и ЧСС ≥ 70 уд./мин на фоне стандартной терапии ХСН (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, β -АБ и АМКР) следует рассмотреть добавление ивабрадина [28].

В исследовании SHIFT пациенты находились на оптимальной терапии ХСН, включая целевые или максимально переносимые дозы β -АБ. На момент рандомизации 5820 (89,5%) пациентов получали β -АБ. Добавление ивабрадина к оптимальной фоновой терапии не оказывало влияние на использование β -АБ. Частота использования и дозировка β -АБ в ходе исследования оставалась стабильной и не различалась в группах ивабрадина и плацебо [29]. Причины не назначения или не достижения целевой дозы β -АБ были документированы в каждом конкретном случае. Наиболее частыми причинами отсутствия β -АБ в терапии были хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гипотония, бронхиальная астма и декомпенсация СН. Факторами, с которыми ассоциировалось не достижение целевых значений β -АБ были ХОБЛ, низкое артериальное давление, более высокая ЧСС, пожилой возраст, прием амиодарона или дигоксина. Анализ исследования SHIFT не показал статистически значимых различий эффективности ивабрадина по всем конечным точкам в зависимости от дозы β -АБ. Влияние ивабрадина на исход больных ХСН главным образом зависит

от степени снижения ЧСС, а не от фоновой дозы β -АБ. Как показывают результаты исследования, у довольно большого числа больных достижение целевой дозы β -АБ невозможно, например, в связи с гипотонией или сохраняется высокая ЧСС в покое даже на фоне приема β -АБ в рекомендованной дозе. Добавление ивабрадина к стандартной терапии при ЧСС ≥ 70 уд./мин в покое улучшает клинические исходы больных СН [30].

Ивабрадин у пациентов с тяжелой СН

Пациенты с тяжелой СН т.е. IV ФК по NYHA отличаются более серьезным прогнозом и требуют наиболее тщательной оптимизации лечения. По данным ряда исследований 56% пациентов с IV ФК по NYHA умирают от ухудшения СН в течение 1 года [31]. Тяжесть СН также можно оценить по систолической функции ЛЖ: снижение ФВ на каждые 10% ниже нормальных значений приводит к увеличению общей смертности на 39%, при этом большинство смертей, связанных с ХСН, наблюдается у пациентов с наименьшими значениями ФВЛЖ $\leq 22\%$ [9, 32].

Популяция больных исследования SHIFT включала 712 пациентов с тяжелой ХСН (ФВ ЛЖ $\leq 20\%$ и/или IV ФК по NYHA). Число неблагоприятных событий среди тяжелых больных было более высоким, так в группе плацебо частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с СН) была выше при тяжелой СН (42%), чем среди больных с менее тяжелой СН (27%), $p < 0,001$. Вероятно, в связи с недостаточным числом больных эффективность ивабрадина в сравнении с плацебо не достигла порога статистической значимости, тем не менее наблюдалась тенденция к снижению относительного риска достижения первичной конечной точки на 16% ($p = 0,16$), смерти от всех причин на 22% ($p = 0,096$), сердечно-сосудистой смерти на 22% ($p = 0,11$), смерти по причине СН на 37% ($p = 0,067$), и госпитализации по поводу ухудшения СН на 17% ($p = 0,21$). Среди пациентов с тяжелой СН, исходная ЧСС ≥ 75 уд./мин наблюдалась у 513 (72%) пациентов, по сравнению с 3637 (63%) в группе с менее тяжелой СН. В группе пациентов с тяжелой СН и ЧСС ≥ 75 уд./мин прием ивабрадина ассоциировался с достоверным снижением риска первичной конечной точки на 25% ($p = 0,045$), смерти от любой причины на 34% ($p = 0,018$), сердечно-сосудистой смерти на 32% ($p = 0,034$), смерти по причине СН на 59% ($p = 0,005$) и госпитализации в связи с ухудшением СН на 30% ($p = 0,042$). В группе ивабрадина наблюдалось улучшение функционального класса СН по NYHA у 38% ($n = 129$) пациентов в сравнении с 29% ($n = 104$) в группе плацебо, $p = 0,009$. Характеристики безопасности ивабрадина при тяжелой СН были неотличимыми от таковых при менее тяжелой СН. Данный ретроспективный анализ иссле-

дования подтверждает, что уменьшение ЧСС с помощью ивабрадина является безопасным при тяжелой СН и позволяет улучшить клинические исходы независимо от тяжести заболевания [33].

Эффективность ивабрадина у пациентов с коморбидными состояниями

Заболеваемость СН увеличивается с возрастом, поэтому для данного состояния характерна высокая частота сопутствующих заболеваний как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и других систем. В исследовании SHIFT наиболее распространенными коморбидными состояниями у больных СН были артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, нарушение функции почек, ХОБЛ, анемия, инсульт и заболевания периферических артерий. Большинство пациентов имели 1, 2 или 3 и более сопутствующих заболеваний. Ретроспективный анализ исследования SHIFT показал отсутствие взаимодействия между числом коморбидных состояний и эффектом от лечения ивабрадином. Прием ивабрадина значимо снижал риск госпитализаций по поводу СН независимо от числа коморбидных состояний. Эффективность ивабрадина в отношении снижения ЧСС сохранялась при всех сопутствующих заболеваниях [34].

В популяции исследования SHIFT 26% (n=1579) страдали хронической почечной недостаточностью. Эффективность ивабрадина в отношении конечных точек не зависела от наличия или отсутствия почечной дисфункции. У пациентов с нарушением функции почек препарат был безопасен [35]. ХОБЛ широко распространена среди пациентов с СН. Сопутствующая ХОБЛ ухудшает прогноз пациентов с СН и является барьером для назначения целевых доз β -АБ. Ивабрадин также эффективен и безопасен у больных СН с сопутствующей ХОБЛ, и может быть использован в комбинации с β -АБ [36].

В популяции больных исследования SHIFT в 68% случаев причиной СН была ишемическая болезнь

сердца, 34% больных имели стенокардию напряжения (n=2220). По данным ретроспективного анализа ивабрадин показал сопоставимое снижение сердечно-сосудистой смерти или госпитализации у пациентов с ХСН и стенокардией напряжения, без увеличения риска развития нефатального инфаркта миокарда [37].

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) ухудшает прогноз пациентов с СН. В исследовании SHIFT независимо от исходной ЧСС наличие БЛНПГ было связано с увеличением риска достижения первичной конечной точки на 65%, сердечно-сосудистой смертности на 49%, госпитализации по поводу СН на 86%, и смерти от всех причин на 49% (p=0,001 для всего перечисленного). БЛНПГ не влияла на эффективность ивабрадина в отношении конечных точек исследования. Ивабрадин был безопасен у пациентов БЛНПГ и не увеличивал риск развития симптомной брадикардии [38].

Заключение

Результаты исследования SHIFT подтверждают важную роль ЧСС в патофизиологии ХСН. Высокая ЧСС является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Большое число больных, несмотря на оптимальную терапию ХСН, включая рекомендованные или максимально переносимые дозы β -АБ не достигают целевых значений ЧСС. Добавление ивабрадина к стандартной терапии у больных ХСН с ФВЛЖ $\leq 35\%$ на фоне синусового ритма и ЧСС ≥ 70 уд./мин в покое ведет как к облегчению симптоматики, так и к более благоприятным клиническим исходам у пациентов с ХСН. Ивабрадин обладает высоким профилем безопасности, одинаково эффективен и безопасен у пациентов с тяжелой ХСН и коморбидными состояниями. Назначение ивабрадина не отменяет важность доведения дозировки β -АБ до целевых значений. Ивабрадин и β -АБ представляют собой две группы средств, обладающих синергизмом при их назначении пациентам с ХСН.

Литература

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933-89.
2. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation. 2000; 102: 1126-31.
3. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The rotterdam study. Eur Heart J. 2001; 22: 1318-27.
4. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. Heart. 2000; 83: 505-10.
5. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RSJR, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
6. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VERapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). Eur Heart J 2008; 29: 1327-34.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, et al., on behalf of the BEAUTIFUL investigators. 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: 817-21.
8. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation 2001; 103: 1428-33.
9. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 65-75.
10. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. Am J Cardiol 2008; 101: 865-69.
11. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003; 24: 464-74.
12. Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. Drug Saf 2008; 31: 95-107.

13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11; 376 (9744): 875-85.
14. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Sep 11; 376 (9744): 886-94.
15. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jan; 102(1): 11-22.
16. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260-6.
17. Abrahamsson P, Dobson J, Granger CB, et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 338-45.
18. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482-7.
19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
20. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 606-19.
21. Chen J, Normand SL, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *J Am Med Assoc* 2011; 306: 1669-78.
22. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012 Nov; 33 (22): 2764-5.
23. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012 Nov; 33(22): 2813-20.
24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., 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. *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eur heart J/ehs104.
25. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic and acute heart failure. М.: 2013. Available on www.cardioweb.ru. Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. М.: 2013. Доступно на www.cardioweb.ru).
26. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of highdose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
27. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1076-84.
28. Komajda M, Böhm M, Borer J, et al. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan; 15 (1): 79-84.
29. Borer JS, Swedberg K, Komajda M, et al. Beta Blocker Dosage and Use Over Time in the Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) Study. *JACC* March 17, 2015 Volume 65, Issue 10S.
30. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29; 59 (22): 1938-45.
31. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-2007.
32. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005; 112: 3738-44.
33. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1; 113 (3): 497-503.
34. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol*. 2015 Dec 15; 116(12): 1890-7.
35. Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, et al.; SHIFT investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2014 Apr; 16(4): 426-34.
36. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 10; 170 (2): 182-8.
37. Borer J, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure Plus Angina Pectoris. *JACC* March 17, 2015 Volume 65, Issue 10S.
38. Reil JC, Robertson M, Ford I, et al. Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep; 15(9): 1044-52.