

Исследование КОРИФЕЙ: оценка эффективности ивабрадина у амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и симптомами стенокардии

М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Ф. Лысенко, Л.М. Ткаченко от имени исследователей КОРИФЕЙ *

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, ивабрадин, антиангинальный эффект

По данным последних исследований убедительно показано, что увеличение частоты сокращений сердца (ЧСС) в состоянии покоя является независимым маркером риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 5, 13].

Известно, что ЧСС – одна из важнейших детерминант потребности миокарда в кислороде. В эксперименте при условии, что все остальные показатели, включая артериальное давление, размер полостей желудочков, напряжение стенки и сократимость миокарда, остаются постоянными, снижение ЧСС приводило к значительному уменьшению ишемии и повышению ишемического порога. Замедление ЧСС сопровождается удлинением диастолы и, соответственно, периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. ЧСС – это важный фактор в патогенезе атеросклероза, в том числе и атеросклероза венечных артерий. Показано, что повышенная ЧСС может стимулировать эндотелиальную дисфункцию и атерогенез избирательно в венечных артериях сердца. Увеличение ЧСС приводит к повышению нагрузки на артериальную стенку и может служить механической причиной разрыва атеросклеротической бляшки [6, 11]. Повышенная ЧСС в покое является индикатором увеличения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы или снижения парасимпатического. Экспериментально доказано, что этот фактор снижает порог фибрилляции желудочков

и может приводить к возникновению опасных для жизни аритмий, что особенно важно для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и с сердечной недостаточностью (СН) [10, 12, 14].

Таким образом, увеличенная ЧСС в покое является неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, и особое значение этот фактор приобретает у пациентов с ИБС и с СН.

В реальной клинической практике контроль ЧСС на уровне рекомендованных показателей остается недостаточным. По данным украинских исследований REALITY (2006) и PULSAR (2009), в амбулаторной практике β -адреноблокаторы (β -АБ) назначали большинству пациентов со стабильной стенокардией (соответственно 84 и ~70 %), но только у 5–6,5 % были достигнуты целевые значения ЧСС. Основная причина таких результатов – назначение препаратов в недостаточных дозах из-за побочных реакций на β -АБ или опасений их спровоцировать и недостаточная приверженность пациентов к лечению [2]. В многоцентровом исследовании BEAUTIFUL (2008) 87 % участников получали β -АБ, но целевые значения ЧСС при терапии β -АБ не были достигнуты почти у каждого второго пациента.

В таких случаях целесообразно использование относительно нового препарата – ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина – в дополнение к стандартной терапии β -АБ.

* Список исследователей указан в Приложении в конце статьи.

Фармакологическое действие ивабрадина связано с блокадой If-каналов синусового узла, за счет чего снижается пейсмекерная активность последнего и замедляется ЧСС. В отличие от традиционных антиангинальных лекарственных средств ивабрадин не влияет на сосудистый тонус, включая венечные артерии сердца, возбудимость, проводимость и сократительную функцию миокарда. Результаты крупных клинических исследований последних лет свидетельствуют о высокой антиангинальной эффективности и безопасности ивабрадина, сопоставимых с таковыми у β -АБ и блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Присоединение ивабрадина к монотерапии β -АБ позволяет существенно улучшить антиангинальный эффект терапии, повысить толерантность к физической нагрузке и обеспечить лучший контроль ЧСС на уровне целевых ее значений (исследования ASSOCIATE и BEAUTIFUL). У больных ИБС с симптомами стенокардии и дисфункцией левого желудочка, по результатам исследования BEAUTIFUL, ивабрадин также оказывал положительное влияние на прогноз, снижая риск возникновения инфаркта миокарда (ИМ) на 42 % ($P=0,021$) и комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, госпитализация по поводу СН) – на 24 % ($P=0,05$) [8, 9, 15]. Данные о потенцировании антиангинального действия, хорошей переносимости и достаточной безопасности комбинированного назначения β -АБ с ивабрадином больным ИБС с приступами стенокардии послужили основанием для регистрации в сентябре 2009 г. в странах Евросоюза соответствующего дополнительного показания для препарата, и в настоящее время ивабрадин рекомендован как антиишемический препарат в европейских и украинских рекомендациях по лечению стабильной ИБС [3, 7]. В этом году ожидаются результаты исследования SIGNIFY, которые позволят прояснить значение снижения ЧСС при применении ивабрадина у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих систолической СН.

На сегодняшний день, согласно статистическим данным, в Украине около 8 млн пациентов страдают ИБС. Улучшение прогноза этих больных, снижение смертности и частоты развития ИМ – важнейшая цель медикаментозной терапии ИБС [1].

В статье представлены результаты проведенного в Украине открытого сравнительного

мультицентрового исследования КОРИФЕЙ (КОРаксан: антиишемическая и антиангинальная эффективность у амбулаторных пациентов с симптомами стенокардии), в котором приняли участие 170 врачей и 419 пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность препарата ивабрадин у амбулаторных пациентов с симптомами стабильной стенокардии в достижении антиангинального и антиишемического действия при длительном применении в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с верифицированной ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), с тремя и более эпизодами ангинальных болей в течение недели, у которых плохо контролировалась ЧСС (≥ 70 в 1 мин в покое) на фоне основной терапии (фиксированные дозы базовых препаратов в течение минимум 1 мес до включения).

Критериями невключения были прием ивабрадина в течение одного месяца до момента введения в исследование, сложные нарушения ритма и проводимости, синдром слабости синусового узла, перенесенный ИМ давностью менее 6 мес, артериальная гипертензия (офисное систолическое артериальное давление (АД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 90 мм рт. ст.), СН с систолической дисфункцией (фракция выброса < 45 %), пороки сердца (включая дегенеративный аортальный стеноз), тяжелые нарушения функции почек, печени (уровень креатинина более 170 мкмоль/л, уровень общего билирубина более 35 ммоль/л), онкологические заболевания, психические заболевания, алкогольная и/или наркотическая зависимость. Критерии исключения: госпитализация в стационар по любой причине, отказ пациента или потеря контакта с пациентом, смерть.

Период наблюдения составил 6 мес, в течение которых пациенты проходили 5 визитов к врачу (включение, через 2 нед, 1, 3 и 6 мес после начала лечения). Оценивали клинико-демографические данные, факторы риска (семейный анамнез, курение, гиперхолестеринемия, физическая активность), анамнез (длительность ИБС, ИМ и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе), выраженность стенокардии (ФК,

количество приступов, потребность в нитроглицерине), основные показатели гемодинамики, проводимая терапия. В отдельной подгруппе пациентов (n=68) на 1, 3, 5-м визитах проводили пробу (велозергометрию – ВЭМ) с дозированной физической нагрузкой. ВЭМ выполняли с непрерывной регистрацией ЭКГ – до, во время и после нагрузки в 12 общепринятых отведениях. Критериями прекращения пробы были достижение пациентом субмаксимальной ЧСС – 85–90 % от максимальной; выявление одного из критериев положительного теста (горизонтальная либо косонисходящая депрессия сегмента ST > 1 мм длительностью не менее 0,08 с от точки j; элевация сегмента ST > 1 мм не менее 0,08 с от точки j (кроме отведений V1 и AVR); типичный ангинозный приступ в процессе нагрузки или после ее окончания с признаками ишемии миокарда на ЭКГ). На высоте нагрузки оценивали ЧСС, АД (показатель двойного произведения), ангинозную боль (балл по шкале G. Borg), изменения ЭКГ (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST), другие субъективные симптомы.

Результаты и их обсуждение

В исследование КОРИФЕЙ включили 419 пациентов (из них 63,7 % мужчин), средний возраст обследованных – (60,4±0,4) года.

Все пациенты имели верифицированную ИБС, стабильную стенокардию напряжения II–III ФК, с тремя и более эпизодами ангинозных болей в течение недели. Среднее количество приступов стенокардии на момент включения – 6,3±0,3 в неделю (30,8 % обследованных имели 7 и более приступов), количество доз/таблеток нитратов короткого действия – в среднем 6,1±0,3 в неделю (4,4±0,2 – у пациентов с 3–6 приступами стенокардии в неделю и 10,9±0,9 – с 7 и более).

Длительность ИБС у большинства (48,2 %) больных составила 1–5 лет, у 33,1 % – 6–10 лет, у 17,2 % – более 11 лет и только у 1,5 % – менее 1 года. Перенесенный ИМ в анамнезе был у 234 пациентов (55,8 %), из них 90,6 % обследованных больных перенесли один ИМ, 9,4 % – 2 и более. Реваскуляризация миокарда (стентирование или аортокоронарное шунтирование) выполнена 59 пациентам, из них у 76,3 % больных установили один стент/шунт, у 23,7 % – два и более.

Таблица 1

Основные клинические показатели пациентов, включенных в исследование КОРИФЕЙ

| Показатель | Величина показателя (M±m) |
|---|---------------------------|
| Возраст, годы | 60,4±0,4 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 28,4±0,2 |
| ЧСС в покое в 1 мин | 77,7±0,2 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 135,1±0,8 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 83,3±0,5 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,7±0,1 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,4±0,1 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,2±0,1 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,0±0,1 |
| Количество приступов стенокардии в 1 нед | 6,3±0,3 |
| Количество доз/таблеток нитратов короткого действия в 1 нед | 6,1±0,1 |

Примечание. ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина 5,0 ммоль/л и выше) наблюдали у 70,4 % больных. Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе регистрировали у 55,8 % лиц, курили – 31,5 % обследованных, индекс массы тела ≥ 30,0 кг/м² выявлен у 30,2 % пациентов.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Средняя ЧСС покоя составила (77,7±0,2) в 1 мин, при этом ЧСС 80–85 в 1 мин выявлена у 44,6 % пациентов, 70–79 в 1 мин – у 49,7 % и только 5,7 % обследованных имели ЧСС < 70 в 1 мин на момент первичного обследования и не были включены в исследование (рис. 1).

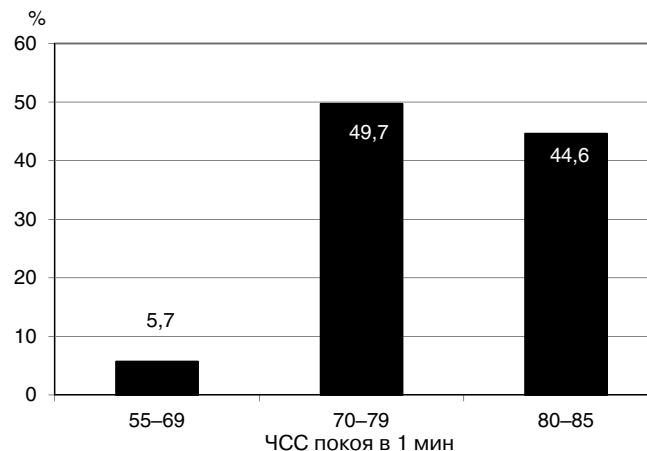


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от ЧСС покоя при скрининге в исследовании КОРИФЕЙ.

Медикаментозна терапія на момент включення пацієнтів в дослідження КОРИФЕЙ

В соответствии с рекомендациями для медикаментозной терапии у пациентов с ИБС применяют лекарственные средства, влияющие на прогноз заболевания, и препараты, оказывающие симптоматическое действие (антиангинальные средства).

Следует отметить, что препараты и их комбинации, которые назначали в Украине больным хронической ИБС в рамках исследования КОРИФЕЙ, в целом соответствовали международным и украинским рекомендациям. В табл. 2 представлены данные о назначении основных групп препаратов, влияющих на прогноз ИБС до и в ходе исследовательского визита. Практически все включенные в исследование пациенты (n=416) принимали два и более препаратов.

Наиболее часто назначали следующие комбинации препаратов:

- β-АБ, статин, антиагрегант и ингибитор АПФ (57,4 %);
- β-АБ, статин, антиагрегант (18,7 %).

Липидоснижающая терапия. По результатам исследования КОРИФЕЙ, в большинстве случаев использовали статины, которые в международных клинических исследованиях продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Аторвастатин назначали у 71,7 % больных в средней суточной дозе (19,7±0,5) мг, розувастатин – у 11,2 % в дозе (14,3±1,0) мг/сут, симвастатин – у 16,6 % в дозе (18,4±1,0) мг/сут. Значительно реже применяли другие липидоснижающие препараты: ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты принимали менее 1 % пациентов.

Антитромботические препараты в соответствии с результатами исследования КОРИФЕЙ получали 96,4 % пациентов. В течение последних лет большинству пациентов с ИБС в Украине традиционно назначают ацетилсалициловую кислоту (АСК). Настоящее исследование не было исключением, АСК принимали 88,5 % обследованных в средней дозе (88,5±0,7) мг/сут, клопидогрель в дозе 75 мг/сут использовали 31,3 % больных, варфарин/синкумар был назначен 1,5 % пациентов. Часть пациентов принимала двойную антитромботическую терапию (АСК и клопидогрель).

Бета-адреноблокаторы в лечении пациентов с ИБС обеспечивают как улучшение прогно-

Таблица 2

Медикаментозное лечение больных ИБС в исследовании КОРИФЕЙ

| Группа препаратов | Количество пациентов |
|--------------------------------------|----------------------|
| Липидоснижающие | 374 (89,5 %) |
| Антитромбоцитарные | 403 (96,4 %) |
| Ацетилсалициловая кислота | 370 (88,5 %) |
| Клопидогрель | 131 (31,3 %) |
| Другие | 6 (1,4 %) |
| Бета-адреноблокаторы | 352 (89,5 %) |
| Ингибиторы АПФ | 297 (71,1 %) |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II | 49 (11,7 %) |
| Блокаторы кальциевых каналов | 93 (22,2 %) |
| Нитраты длительного действия | 243 (58,1 %) |
| Метаболические | 141 (33,7 %) |

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

за (доказано у больных, перенесших ИМ), так и повышение качества жизни за счет предупреждения/уменьшения клинической симптоматики. Поэтому в настоящее время доза назначаемого β-АБ у больного со стенокардией контролируется с учетом отрицательного хронотропного эффекта препарата. Современные международные и отечественные рекомендации по лечению ИБС предполагают титрование дозы β-АБ до оптимальной, которая определяется как доза препарата, вызывающая замедление ЧСС в покое до 55–60 в 1 мин у больных со стенокардией без значительной дисфункции левого желудочка. В исследовании КОРИФЕЙ β-АБ назначали у 84,2 % пациентов, наиболее часто: биспролол – у 57,3 % (в дозе (6,0±0,3) мг/сут), небиволол – у 13,9 % ((4,5±0,2) мг/сут), карведилол – у 13,4 % ((19,3±1,6) мг/сут), метопролол – у 9,7 % ((53,3±6,3) мг/сут) и бетаксоллол – у 5,1 % ((12,5±1,2) мг/сут). Наиболее редко назначали атенолол – у 0,6 % больных в среднесуточной дозе (62,5±37,5) мг. Однако эффективность терапии β-АБ у включенных в исследование пациентов оставалась недостаточной: ЧСС в покое меньше 70 в 1 мин выявлена у 208 (49,7 %) пациентов, а целевого для больных со стенокардией уровня ЧСС (55–60 в 1 мин) достигнуто только у 0,2 % обследованных. Наиболее вероятным объяснением подобных результатов являются недостаточные дозы назначаемых лекарственных средств. В ряде случаев невозможно назначить β-АБ в адекватной дозе из-за развития побочных реакций (брадикардии, чрезмерной гипотензии, угнетения сократимости миокарда и т. д.). Однако нередко назначе-

Таблиця 3

Динамика показателей ЧСС, количества приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине при назначении ивабрадина в дополнение к базовой терапии пациентам с ИБС

| Показатель | Величина показателя (M±m) во время визита | | | | |
|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1-й (включение) | 2-й (через 2 нед) | 3-й (через 1 мес) | 4-й (через 3 мес) | 5-й (через 6 мес) |
| ЧСС в 1 мин | 77,7±0,3 | 69,0±0,3 | 64,2±0,3 | 61,7±0,2 | 60,7±0,2 |
| Количество приступов в неделю | 6,3±0,3 | 4,2±0,3 | 3,0±0,3 | 2,3±0,2 | 2,0±0,2 |
| Количество таблеток нитроглицерина в 1 нед | 6,2±0,3 | 4,9±0,3 | 3,1±0,3 | 2,5±0,3 | 2,1±0,4 |

ние недостаточных доз β-АБ вызвано не реальными побочными эффектами препаратов, а опасениями подобного воздействия, особенно при лечении пациентов в амбулаторных условиях.

Ингибиторы АПФ в исследовании КОРИФЕЙ получали 71,1 % больных. Из этой группы препаратов наиболее часто назначали периндоприл – у 44,1 % больных, рамиприл – у 29,3 %, лизиноприл – у 13,5 % и эналаприл – у 12,1 %. Такой выбор препаратов связан с тем, что первых два лекарства – периндоприл и рамиприл, помимо гипотензивного эффекта, доказали свое ангиопротекторное, антиатеросклеротическое действие у больных ИБС, а эналаприл, по данным доказательной медицины, является эталоном для лечения больных с сопутствующей СН.

Из блокаторов рецепторов ангиотензина II наиболее часто назначали валсартан – у 46,9 % обследованных, лозартан – у 30,6 % и кандесартан – у 12,2 %, как правило, в случаях, когда ингибиторы АПФ плохо переносились больными, вызывали кашель.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) были назначены у 22,2 % пациентов с ИБС. Как известно, помимо антигипертензивного действия, эти препараты обладают также антиангинальным эффектом и, в соответствии с современными рекомендациями, являются препаратами первой линии после β-АБ при лечении стенокардии напряжения. Их антиангинальное действие и влияние на толерантность к физической нагрузке сопоставимы с таковыми при применении β-АБ, однако БКК не имеют доказанного позитивного влияния на прогноз заболевания у больных со стабильной ИБС. Существуют данные, что β-АБ более выражено влияют на так называемое тотальное бремя ишемии – сумму всех болевых и безболевых эпизодов ишемии. Вместе с тем БКК являются препаратами выбора при лечении вазоспастической стенокардии. Из группы БКК наиболее часто назначали амло-

дипин – у 82,8 % больных, лерканидипин – у 8,9 %, дилтиазем – у 4,3 % и практически не назначали верапамил.

Пролонгированные нитраты на момент включения в исследование принимали 243 пациента (58,1 % всех обследованных).

В исследовании предусматривалось 5 визитов к врачу – включение, через 2 нед, через 1, 3 и 6 мес после начала лечения. На визите включения после оценки клинико-демографических данных, наличия факторов риска, анамнеза заболевания, выраженности стенокардии (ФК, количество приступов, потребность в нитроглицерине), проводимой базовой терапии, основных показателей гемодинамики (ЧСС, АД) всем пациентам назначали ивабрадин (кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в сутки. На каждом последующем визите оценивали выраженность стенокардии (количество приступов, ФК, количество доз / таблеток нитратов короткого действия), измеряли основные показатели гемодинамики (ЧСС, АД), при необходимости (в зависимости от ЧСС) проводили коррекцию дозы ивабрадина и базовой терапии. В отдельной подгруппе пациентов (n=68) на 1, 3, 5-м визитах проводили пробу с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ).

Среднесуточная доза ивабрадина к окончанию исследования составила (13,2±0,1) мг.

Назначение ивабрадина у больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК и плохо контролируемой ЧСС (≥ 70 в 1 мин) на фоне базовой терапии приводило к эффективному снижению ЧСС с (77,7±0,3) в 1 мин в начале исследования до (60,7±0,2) в 1 мин (P<0,001) через 6 мес регулярного приема препарата (табл. 3). Терапия ивабрадином также способствовала уменьшению общего числа приступов стенокардии, требующих приема нитроглицерина с 6,3±0,3 до 2,0±0,2 в неделю (P<0,001) и количества принимаемых в неделю таблеток/доз нитратов короткого действия – с 6,2±0,3 до 2,1±0,4 (P<0,001).

Лечение ивабрадином сопровождалось стойким антиангинальным эффектом, который регистрировался уже через 2 нед терапии и сохранялся в течение 6 мес. У большинства пациентов уменьшился ФК стенокардии. Так, если при включении в исследование КОРИФЕЙ 30,9 % больных имели II ФК стенокардии и 69,1 % – III ФК, то на момент завершения распределение больных по ФК было следующим: 30,4 % – пациенты с I ФК, 58,5 % – со II ФК и 11,1 % – с III ФК ($P < 0,001$) (рис. 2).

Также антиишемическая активность ивабрадина выражалась в увеличении толерантности к физической нагрузке у пациентов при проведении ВЭМ: время педалирования до появления депрессии сегмента ST увеличивалось в среднем на 2 мин – с (330 ± 18) до (450 ± 24) с ($P < 0,001$), а пороговая мощность выполненной нагрузки возрастала с $(52,2 \pm 2,8)$ до $(68,8 \pm 3,6)$ Вт ($P < 0,001$) (рис. 3).

Таблица 4
Динамика ЧСС при проведении ВЭМ в процессе исследования

| Показатель | Величина показателя ($M \pm m$) | | |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| | при включении | через 1 нед | через 6 мес |
| ЧСС исход. в 1 мин | $78,9 \pm 0,7$ | $66,6 \pm 0,8$ | $61,6 \pm 0,6$ |
| ЧСС порог. в 1 мин | $130,5 \pm 2,1$ | $126,8 \pm 2,4$ | $123,8 \pm 2,5$ |
| Δ ЧСС | 51,6 | 60,2 | 62,2 |

Динамика прироста ЧСС при проведении ВЭМ в процессе исследования представлена в табл. 4. ЧСС повышалась с $(78,9 \pm 0,7)$ до $(130,5 \pm 2,1)$ в 1 мин до назначения ивабрадина и с $(61,6 \pm 0,6)$ до $(123,8 \pm 2,5)$ в 1 мин через 6 мес регулярного приема препарата. Таким образом показатель Δ ЧСС от начала пробы до развития ишемии на скрининговом обследовании составил 51,6 в 1 мин, а в конце исследования – 62,2 в 1 мин ($P < 0,05$), а Δ АД – практически не изменялся до и после назначения ивабрадина.

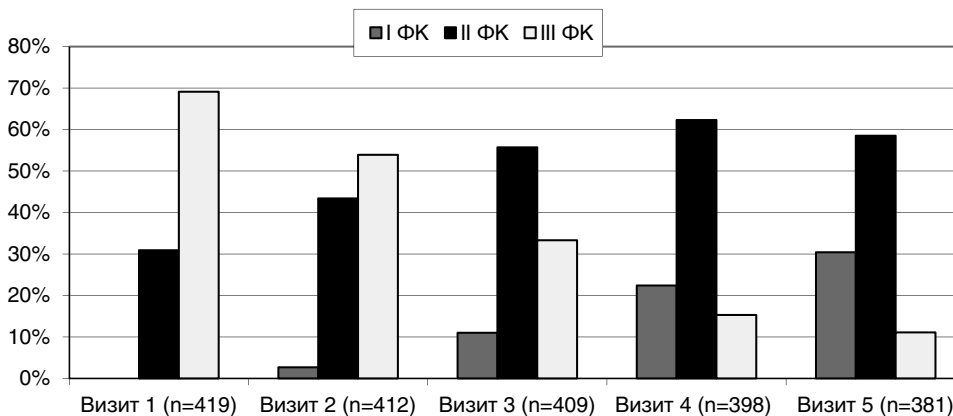
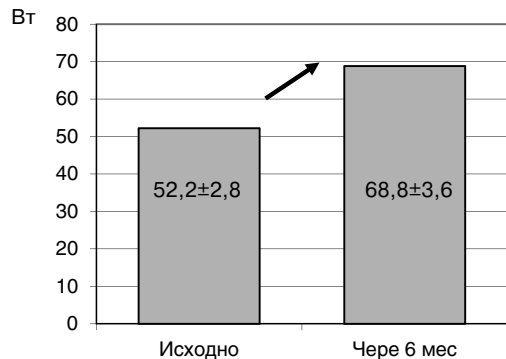


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от функционального класса стенокардии на визитах исследования КОРИФЕЙ.

А



Б

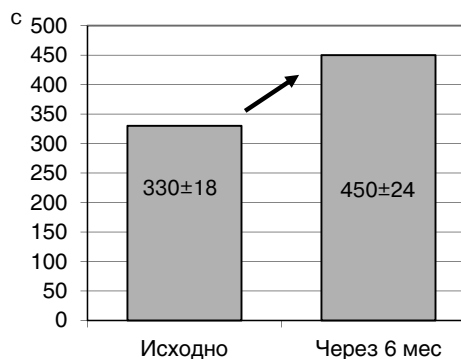


Рис. 3. Антиишемическая эффективность ивабрадина в исследовании КОРИФЕЙ: А – пороговая мощность нагрузки; Б – время до депрессии ST на 1 мм.

Средняя депрессия сегмента ST в отведении V5 при проведении ВЭМ имела тенденцию к уменьшению с $(1,4 \pm 0,1)$ мм на этапе включения пациентов в исследование до $(1,2 \pm 0,1)$ мм через 6 мес лечения ($P > 0,05$). При этом выраженность приступа стенокардии при проведении пробы уменьшилась с $(1,7 \pm 0,1)$ до $(1,0 \pm 0,1)$ балла ($P < 0,001$).

Выводы

1. Пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине в амбулаторных условиях в большинстве случаев назначают современную медикаментозную терапию (согласно перечню препаратов). Однако эффективность этой терапии остается недостаточной, что, по-видимому, связано с применением неадекватных доз лекарственных средств (в том числе β -адреноблокаторов) и плохой приверженностью пациентов к лечению.

2. Ивабрадин у больных со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса и плохо контролируемой частотой сокращений сердца на фоне базовой терапии эффективно снижал частоту сокращений сердца, измеренную в состоянии покоя: с 77,7 до 60,7 в 1 мин ($P < 0,001$).

3. Терапия ивабрадином приводила к уменьшению количества приступов стенокардии, требующих приема нитропрепаратов короткого действия, с $6,3 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,2$ в неделю ($P < 0,001$); сопровождалась стойким антиангинальным эффектом, который регистрировался уже через 2 нед от начала исследования и сохранялся в течение 6 мес, и приводила к увеличению толерантности к физической нагрузке при проведении велоэргометрии: время педалирования до появления ишемии (ангинальных болей и/или депрессии сегмента ST) увеличивалось с (330 ± 18) до (450 ± 24) с ($P < 0,001$).

Литература

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України.– 2009.– № 3/1.– С. 34–35.
2. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR // Укр. кардіол. журн.– 2010.– № 3.– С. 36–43.
3. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця: Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України.– 2014.– С. 3–48.
4. Böhm M., Cotton D., Foster L. et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability, cognitive decline in patients after ischaemic stroke // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2804–2812.
5. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28.– P. 3012–3019.
6. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 967–974.
7. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3303.
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.– Vol. 372.– P. 807–816.
9. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 31.– P. 1–9.
10. Fox K.M., Ferrari R. Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? // Nat. Rev. Cardiol.– 2011.– Vol. 8.– P. 369–379.
11. Giannattasio C., Vincenti A., Failla M. et al. Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans // Hypertens.– 2003.– Vol. 42.– P. 253–256.
12. Palatini P. Heart rate: a strong predictor of mortality in subjects with coronary artery disease // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 943–945.
13. Singh B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.– 2001.– Vol. 6.– P. 313–331.
14. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 12 (Suppl.)– P. 20–24.
15. Tardif J.-C., Ponikowski P., Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial (ASSOCIATE study) // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 9.– P. 1–9.

Поступила 28.05.2014 г.

Приложение**Список врачей, принимавших участие в исследовании КОРИФЕЙ:**

Киев: Удод Л.К., Коровина В.П., Карпенко Л.В., Данильчик Т.В., Носова Н.М., Пустовит С.М., Бланкман И.В., Чернопыска З.Б., Пророченко И.В., Юрченко Н.Э., Сергеев Л.В., Мирошниченко Н.В., Трубина С.Ю., Трухан Н.П., Голубовская Е.П., Яковенко Т.В., Валестани В.В., Ктитарева В.И., Шанина С.И., Дидух Л.А., Морозова Т.А., Яремчук А.П., Витренко С.Г., Плюснина Е.С., Забияка Л.К., Рудь В.М.

Днепропетровск (и область): Калашник О.С., Петрик Н.А., Колесник Т.В., Васильева Л.И., Гинзбург В.М., Кушнир Л.В., Дыба В.В., Батракова Н.Н., Калиниченко Е.С., Калашник Т.Л., Терёшина Т.Ф., Коцаба Н.В., Ткаленко О.М., Руденко Л.Г., Кривякина В.Т., Крамаренко В.В., Польщикова А.Т., Шпак Е.А., Концевая А.Л., Фомин И.А. **Кривой Рог:** Дуб Л.А., Курбет Н.В., Мальцев С.В., Мирянова А.В., Рудик Л.С.

Запорожье: Горенштейн И.Н., Белая А.В., Шкаликова С.И., Дудко И.В., Месевря, О.В. Свеженко Л.А., Астахова Т.Н.

Донецк (и область): Меделева Н.А., Ковыршина Е.Э., Рюмина А.Г., Рипа М.Н., Бессонова И.С., Кан Е.А., Божко А.В., Денисенко В.Н., Головня О.П., Новиченко И.М., Мулер С.А., Князев А.А., Подляскина В.Э., Кумуржи И.П., Шматко В.Н. **Торез:** Акера Л.Н.

Харьків: Оверченко Н.А. **Горловка:** Овчинникова Е.Н. **Макеевка:** Алексеева Н.А., Гутченко И.Н.

Мариуполь: Маслак М.В., Улахлы Н.В.

Луганск: Кочина Н.В., Горошко О.С., Парчелли С.В., Василенко Л.П., Савченко Т.И., Бородченко Г.М. **Лисичанск:** Михайлив И.А.

Симферополь: Османова Г.Р., Сариева Л.М., Лукерьяна О.И., Пастухова Е.А., Пенькова А.В., Корохова Л.В., Недавняя Т.М., Варикаша Е.В., Чистякова С.И., Плехо О.С., Резанова Н.В., Гадомская Е.Н., Деев М.А. **Евпатория:** Кузьмина Т.Н., Абдураманова С.Р. **Ялта:** Северин Н.А., Григорьева Т.Л. **Феодосия:** Матвеева О.Н. **Севастополь:** Аксёнова Т.А., Залесова Н.Н., Короленко А.В., Дубовик Т.К., Стемковская С.Н.

Одесса: Андриевская С.А., Блажко А.А., Безсмертная А.А., Тетенко Н.Н., Зайченко Е.Л., Столярова Н.М., Погребная О.М., Беспалова Т.А., Находнова М.Н., Лаца О.П., Корниенко С.И., Чернова Г.Ф., Саввова А.В., Жало Т.В., Мельник Л.И., Михеева М.П., Шегера А.В., Лузан И.И., Фесенко Т.В., Бальтюкевич С.В., Слободян А.Л., Ткаченко Л.А., Говорова О.В., Безсмертная Е.В.

Львов: Панасюк М.В., Тимен А.В., Хомяк Д.Л., Петрущак М.А., Лисюк Т.Ф., Сенік М.Й., Побурчак Т.М., Конкуловская Н.В., Онищук И.Т., Лещук О.Б., Заплатинский Б.С., Любенко В.Н., Наугольник И.-В.П., Химко Н.Р. Подольская И.П., Минаева С.А.

Ивано-Франковск: Панчук Л.М.

Харьков: Магдалиц Т.И., Овсиенко М.А., Зализняк О.В., Макаренко Л.Я., Масандика Н.А., Васильева Е.В., Шевченко Т.И., Зубова Л.П., Ходин В.М., Веселова А.С., Коломоец Г.Н., Степаненко Е.С., Зленко Е.М., Кравцова Е.Г., Батанова И.В., Шаркади Ж.Ю., Попова Л.Г., Бондаренко Т.И., Недилько Н.Е., Коренева О.И., Вишован М.В., Мирошник Т.Д., Гребенюк О.В.

Дослідження КОРИФЕЙ: оцінка ефективності івабрадину в амбулаторних пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця і симптомами стенокардії

М.І. Лутай, І.П. Голикова, А.Ф. Лисенко, Л.М. Ткаченко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Наведено результати проведеного в Україні відкритого порівняльного мультицентрового дослідження КОРИФЕЙ (Кораксан: антиішемічна й антиангінальна ефективність у амбулаторних пацієнтів із симптомами стенокардії), в якому взяли участь 170 лікарів і 419 пацієнтів з верифікованою стабільною ішемічною хворобою серця. На початку дослідження у всіх хворих, незважаючи на активне лікування, були напади стенокардії напруження (у середньому понад 6 разів на тиждень), а також відзначено недостатній контроль частоти скорочень серця (ЧСС): у ~94 % обстежених ЧСС ≥ 70 за 1 хв у стані спокою. Приєднання до терапії івабрадину (середня доза препарату – $(13,2 \pm 0,1)$ мг/добу) супроводжувалося зменшенням майже втричі частоти ангінальних нападів, підвищенням толерантності до фізичного навантаження (тривалість велоергометричної проби до появи ішемії міокарда збільшилася з 330 до 450 с ($P < 0,001$)) та ефективним зниженням ЧСС з 77,7 до 60,7 за 1 хв ($P < 0,001$).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія, івабрадин, антиангінальний ефект.

CORIFEY Study: evaluation of ivabradine efficacy in patients with stable ischemic heart disease and symptoms of angina pectoris

M.I. Lutay, I.P. Golikova, A.F. Lysenko, L.M. Tkachenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article contains the results of Ukrainian open multicenter study «CORIFEY», in which 170 internists and 419 patients with verified stable ischemic heart disease took part. At the beginning of study all patients had exercise-induced angina pectoris (in average > 6 attacks per week) and insufficient control of heart rate (HR) (~ 94 % – participants had HR ≥ 70 per min) despite of active medical therapy. Addition of ivabradine (in average daily dose 13.2±0.1 mg) decreased quantity of anginal attacks by 3 times, increased exercise tolerance (bicycle test duration until appearance of myocardial ischemia increased from 330 till 450 sec (P<0.001)) and effectively decreased HR from 77.7 till 60.7 beats per min (P<0.001).

Key words: ischemic heart disease, stable angina, ivabradine, antianginal effect.