

Об испытании SHIFT (Ивабрадин и исходы при хронической недостаточности кровообращения: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование).

На Конгрессе Европейского Кардиологического Общества доложены данные проведенного преимущественно в странах Восточной Европы исследования эффективности добавления ивабрадина – агента, замедляющего ритм сердца - к стандартному лечению сердечной недостаточности. Одновременно они опубликованы в журнале Ланцет [1]. Результаты испытания оказались положительными - относительно фонового лечения у рандомизированных к ивабрадину оказалась меньшей частота первичной конечной точки, составленной из случаев сердечнососудистой смерти и госпитализаций из-за ухудшения сердечной недостаточности. Различие между группами ивабрадина и плацебо по этому основному показателю испытания было преимущественно обусловлено достоверной разницей по частоте госпитализаций. Кроме того, ивабрадин оказался достоверно эффективным только у пациентов с частотой сердечных сокращений выше медианы (77 в мин).

SHIFT предполагалось к испытание эффективности ивабрадина у больных, получающих оптимальное современное лечение, соответствующее действующим рекомендациям. Основная дискуссия в связи с SHIFT возникла как раз по вопросу об оптимальности фонового лечения и её соответствия современным стандартам. Исследователи не отрицают, что фоновая терапия в SHIFT отражала клиническую практику в учреждениях, в которых испытание проводилось, и не полностью удовлетворяла строгим требованиям руководства, в частности в том, что касалось доз бета-блокаторов. К такому же заключению приходят и комментаторы результатов SHIFT [1,2].

Однако отношение к этому несоответствию у комментаторов разное. Один считает, что резервы к большему приближению к современным стандартам были и возможно, что при более другом фоновом лечении эффект ивабрадина мог оказаться другим. Поэтому необходимы дальнейшие сравнительные исследования с более активной терапией [2]. Мнение другого: рекомендации о целевых дозах бета-блокаторов, основанные на данных рандомизированных испытаний, нереальны и невыполнимы в повседневной практике; фоновое лечение в SHIFT, включая дозы бета-блокаторов, соответствовало данным проводившихся регистров; маловероятно, что увеличение дозы бета-блокаторов могло бы повлиять на результаты SHIFT [2].

Соответственно возникает вопрос о том, что предпочтительнее для больного сердечной недостаточностью с высокой частотой сердечных со-

кращений – добавление ивабрадина, или дальнейшее титрование дозы бета-блокатора? SHIFT не дало окончательного ответа на этот вопрос. Из него можно извлечь только следующее: там, где не принято использовать целевые дозы бета-блокаторов, где это делать не могут или не умеют, а также в случаях, когда это сделать просто нельзя по объективным причинам, добавление ивабрадина уменьшит риск попасть в больницу (что должно коррелировать с риском действительного ухудшения состояния).

Следует только помнить, что к ивабрадину относится все, что часто повторяют о так называемых «целевых» дозах бета-блокаторов – они выведены в условиях рандомизированных исследований и не достижимы в реальной практике. Ивабрадин оказался эффективным в условиях рандомизированного испытания – скорее всего, в реальной практике и дозы будут меньше, и побочных явлений, также как и прекращений лечения будет больше.

Н.А.Грацианский

Ниже следует резюме публикации результатов SHIFT и изложение комментариев к ним в журнале Ланцет (J.R.Teerlink [2]) и на Конгрессе Европейского Кардиологического Общества (I.Anand [3])

Резюме публикации [1].

«Предпосылки

Хроническая сердечная недостаточность ассоциируется с высокой смертностью и инвалидизацией (morbidity^{*}). Повышенная частота сердечных сокращений в покое является фактором риска нежелательных (неблагоприятных) исходов. Мы поставили целью оценить влияние уменьшения частоты сокращений сердца селективным ингибитором синусового узла ивабрадином на исходы при сердечной недостаточности.

Методы

Больные считались подходящими для участия в этом рандомизированном исследовании с параллельными группами, если у них были симптомы сердечной недостаточности (сердечная недостаточность с симптомами), фракция выброса левого желудочка была 35% или ниже, ритм сердца был синусовым с частотой 70 ударов в минуту или выше, если на протяжении предшествовавшего года они доставлялись в больницу (были госпитализированы) в связи с сердечной недостаточностью, и были на стабильной фоновом

^{*} Подразумевается не распространенность заболевания, а тяжелое клиническое течение - ухудшения состояния, в том числе с потребностью в госпитализации, инвалидизация.

лечении, включавшем бета-блокатор, если он переносился.

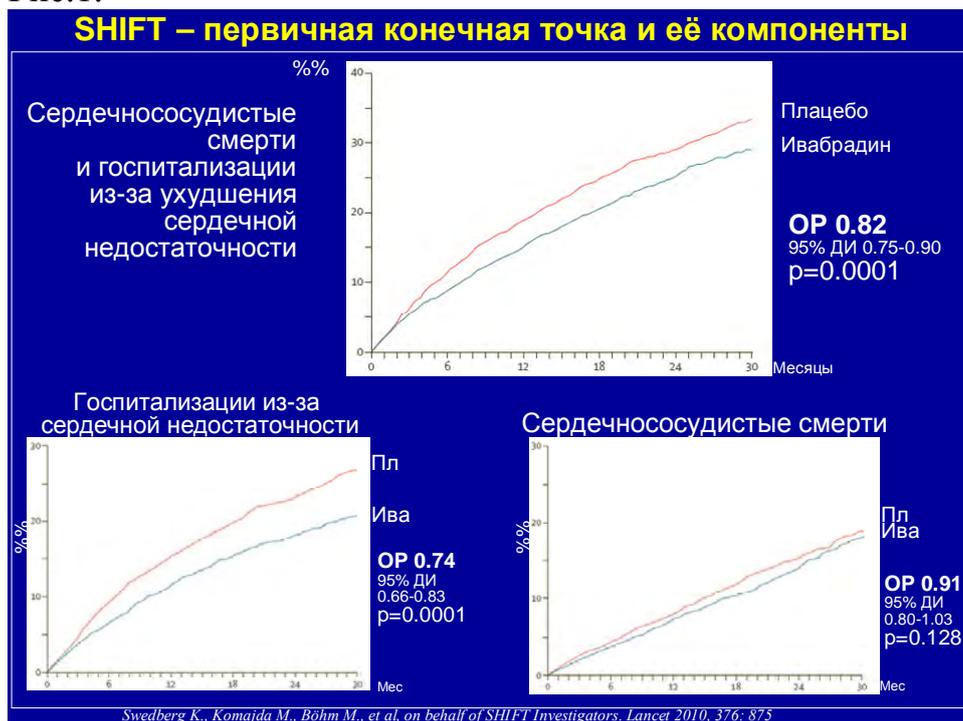
Пациенты случайным образом распределялись соответствующей компьютерной программой к ивабрадину, титровавшемуся до максимальной дозы 7.5 мг 2 раза в сут, или к плацебо. Как больные, так и исследователи были ослеплены в отношении выбранного лечения.

Первичная конечная точка была составной и включала сердечнососудистую смерть и поступление в больницу в связи с ухудшением сердечной недостаточности. Анализ выполнялся по намерению лечить.

Результаты

В группы лечения были случайным образом распределены 6558 пациентов (3268 – ивабрадин, 3290 – плацебо). Для анализа оказались доступными данные на 3241 больного в группе ивабрадина и 3264 больных, распределенных к плацебо. Медиана наблюдения была равна 22.9 (межквартильный интервал – 18-28) месяцам. Событие первичной конечной точки произошло у 793 больных (24%) в группе ивабрадина и 937 (29%) – среди принимавших плацебо (отношение рисков 0.82, 95% ДИ 0.75—0.90, $p < 0.0001$) (рис. 1)

Рис.1.



Этот эффект в основном был обусловлен поступлениями в больницы (госпитализациями) в связи с ухудшением сердечной недостаточности (672 [21%] плацебо против 514 [16%] ивабрадин; ОР 0.74, 0.66—0.83; $p < 0.0001$), и случаями смерти от сердечной недостаточности (151 [5%] против 113 [3%]; ОР 0.74, 0.58—0.94, $p=0.014$) (рис. 1,2,2а).

Рис.2.

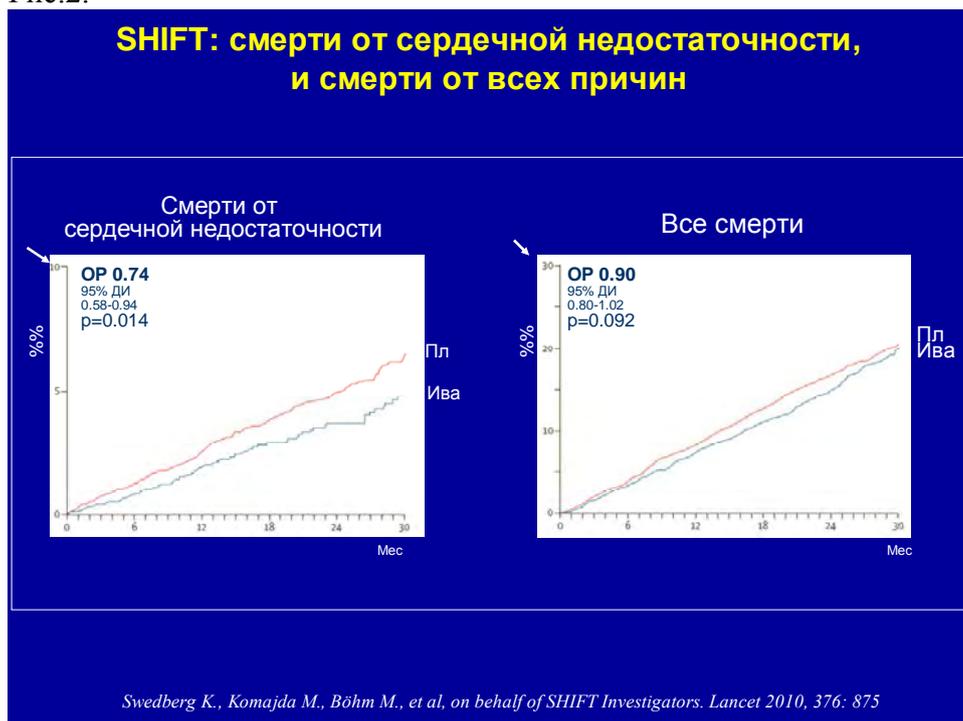
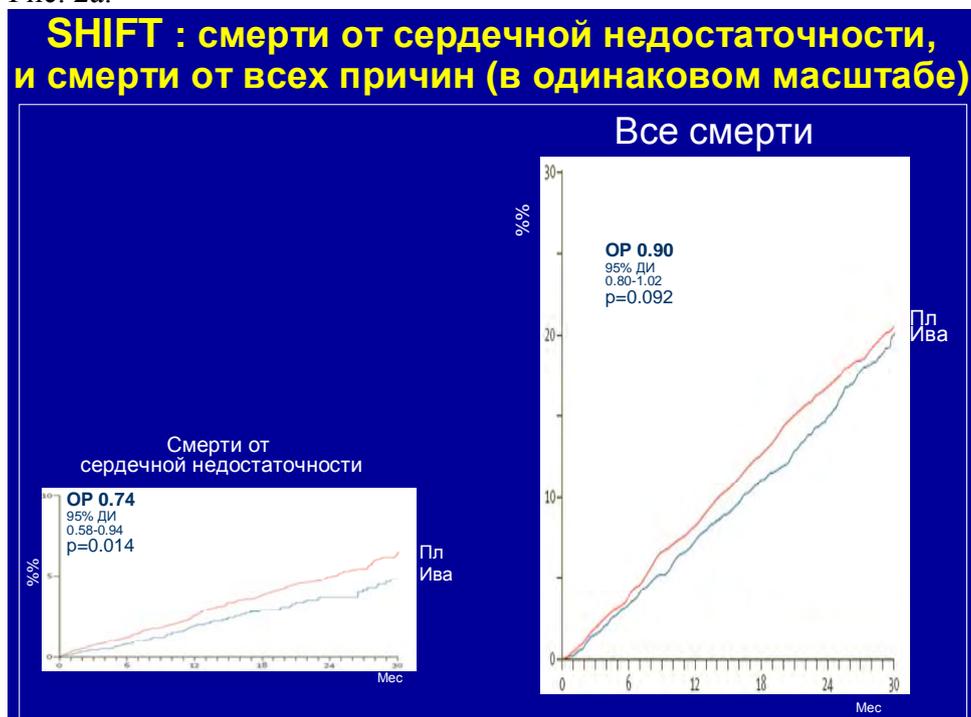


Рис. 2а.



В группе ивабрадина было меньше неблагоприятных событий (3388), чем в группе плацебо (3847; $p=0.025$).

У 150 (5%) пациентов на ивабрадине возникла сопровождающаяся сим-

птомами брадикадия в сравнении с 32 (1%) в группе плацебо ($p < 0.0001$).

О зрительных побочных явлениях (фосфенах - phosphenes) сообщили 89 (3%) пациентов на ивабрадине и 17 (1%) на плацебо ($p < 0.0001$).

Интерпретация.

Наши результаты подтверждают важность уменьшения частоты сердечных сокращений ивабрадином для улучшения клинических исходов при сердечной недостаточности и важную роль частоты сокращений сердца в патофизиологии этого состояния».

Дополнительная информация из публикации [1].

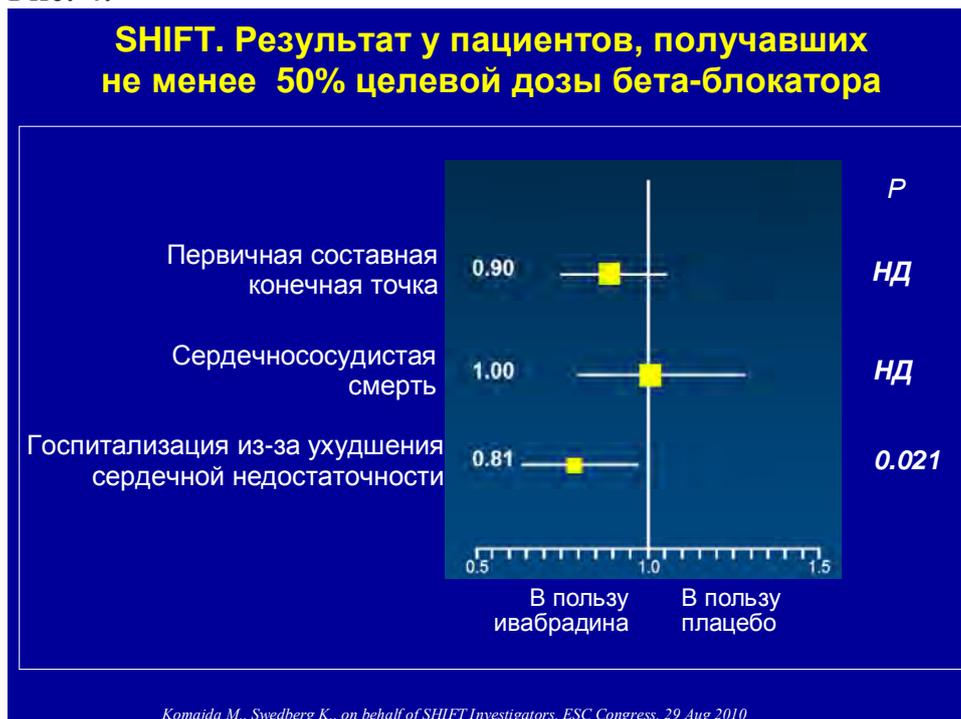
SHIFT выполнено на контингенте больных с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией с частотой сердечных сокращений 70 в мин или выше. «Участников лечили в соответствии с международными руководствами – большинство получали бета-блокаторы и антагонисты РААС». Однако «средние дозы бета-блокаторов были ниже доз, использованных в клинических испытаниях бета-блокаторов, хотя и выше, чем дозы, о которых сообщалось в различных регистрах. Применявшиеся в SHIFT дозы бета-блокаторов в большей степени отражали клиническую практику, чем те, которые использовались в испытаниях, доказавших эффективность этих средств».

Только 49% из 6505 больных, включенных в исследование, достигли по крайней мере 50% целевой дозы принимаемого бета-блокатора. В этой подгруппе «эффекты ивабрадина соответствовали результатам в целом, но были менее выраженными». В ней не было достоверного уменьшения ни первичной составной конечной точки (ОР 0.90, 95%ДИ 0.77-1.04, $p=0.155$), ни компонентов смертности (**рис. 4**) [*т.е. ивабрадин просто не оказал никакого действия (эффекта) ни на первичную конечную точку, ни на сердечнососудистую смерть*].

Лечение ивабрадином ассоциировалось со средним снижением частоты сердечных сокращений на 15 в мин от исходной величины 80 в мин и это снижение в основном удерживалось на протяжении испытания.

Обусловленное ивабрадином уменьшение частоты первичной конечной точки наблюдалось во всех во всех подгруппах, анализ которых был запланирован заранее, кроме выделенных на основании исходной частоты сердечных сокращений. Признаки достоверного эффекта лечения отмечены только в подгруппе с исходной частотой сердечных сокращений выше медианы равной 77 ударов в мин.

Рис. 4.



Комментарий в журнале Ланцет [2].

Публикация данных SHIFT в журнале Ланцет сопровождается комментарием J.R.Teerlink. Перевод названия этого комментария «Ивабрадин при сердечной недостаточности - изменения (сдвига) парадигмы нет ... пока». Именно из этого комментария взята цитата, помещенная на главной странице athero.ru: «Согласно имеющимся данным и анализам ивабрадин может уменьшить госпитализации из-за сердечной недостаточности. Может ли ивабрадин улучшить исходы при терапии сердечной недостаточности, осуществляемой оптимально, имеет ли он преимущества относительно другой терапии, особенно бета-блокаторами, остается неизвестным. ... Для ответа на эти вопросы требуется испытание с активным контролем ивабрадина против доказанного бета-блокатора в максимально переносимых дозах, с контролем достижения целевой частоты сердечных сокращений, или исследование с добавлением [ивабрадина] больным на доказанных дозах рекомендованных бета-блокаторов. Пока же на эти вопросы не будет ответа, место ивабрадина в терапии сердечной недостаточности останется неясным».

Ниже представлены некоторые факты, которыми J.R.Teerlink обосновывает приведенное заключение.

Доза бета-блокатора соответствовала целевой только у 23% больных[†], и менее половины (49%) получали 50% или более от целевой дозы бета-

[†] Так в комментарии J.R.Teerlink. В тексте публикации результатов SHIFT можно найти цифру 26%.

блокатора. Почти 16% больных принимали бета-блокаторы, действие которых на выживаемость не было продемонстрировано. Хотя основной причиной неудачи в достижении целевых доз бета-блокаторов была гипотензия, среднее систолическое АД при включении было 122 мм рт ст - эта величина близка к величине АД при включении до начала лечения в испытаниях влияния бета-блокаторов на клинические исходы (рис. 5). Кроме того, частоты сердечных сокращений были близки к частотам у людей, не принимавших бета-блокаторы ("наивных" по отношению к этим средствам) перед включением в предшествовавшие испытания бета-блокаторов (рис. 5). Это заставляет сомневаться в том, что пациенты SHIFT действительно принимали "максимальные переносимые" дозы этих средств.

Рис. 5

	Число пациентов	Возраст (годы)	Доля мужчин (%)	САД (мм рт ст)	ДАД (мм рт ст)	ЧСС (1/мин)	ФВ ЛЖ (%)	Смертность от всех причин		p
								Плацебо или препарат сравнения	β-блокатор	
MERIT-HF ⁸	3991	64	77	130	78	83	28	11.0	7.2*	0.006
CIBIS-1 ⁷	641	60	86	127	79	83	25	20.9	16.6†	NS
CIBIS-2 ⁹	2647	61	80	130	80	80	28	17.3	11.8†	<0.0001
ANZ ⁹	415	67	80	29	12.5	9.7‡	NS
US Carvedilol ¹⁰	1094	58	77	116	73	84	23	7.8	3.2‡	<0.001
COPERNICUS ¹¹	2289	63	79	123	76	83	20	18.5	11.4‡	0.001
COMET ¹²	3029	62	80	126	77	81	26	10.05	8.3	0.002
SHIFT ¹	6505	60	77	122	76	80	29	17.0	16.0¶	NS

Teerlink JR. Lancet 2010; 376: 847

Пациенты же, принимавшие 50% или более от целевой дозы бета-блокатора в исходном состоянии (в начале испытания), не получили достоверной пользы от ивабрадина в отношении первичной конечной точки, несмотря на отмеченное умеренное уменьшение обусловленных сердечной недостаточностью госпитализаций (рис. 4).

Большинство больных набрано вне Западной Европы (здесь включено только примерно 24% больных) или США (в этой стране вообще не было центров SHIFT), где в большей степени соблюдаются действующие рекомендации по дозированию бета-блокаторов. Большая часть больных (66%) включена в Восточной Европе. Дозы бета-блокаторов и другая фоновая терапия в SHIFT возможно отражала то, как лечат сердечную недостаточность в повсе-

дневной практике [в этих странах], однако её адекватность следует оценивать по использованию агентов, рекомендованных руководствами, в дозах, эффективность которых доказана.

Вообще не ясно, действительно ли в SHIFT была успешно с успехом проверена гипотеза о том, что ивабрадин обеспечивает дополнительные пользы у больных с сердечной недостаточностью, получавших современную оптимальную терапию, была успешно проверена в SHIFT .

Ранее в другом испытании у больных пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка менее 40% (BEAUTIFUL) ивабрадин не оказал благоприятного действия на первичную конечную точку (сердечнососудистая смерть, госпитализация в связи с острым инфарктом миокарда, поступления в больницу из-за впервые появившейся сердечной недостаточности или из-за ухудшения уже имевшейся сердечной недостаточности), госпитализации из-за сердечной недостаточности, или любую оценку смертности (от всех причин, сердечнососудистая, сердечная), включая подгруппу больных с частотой сердечных сокращений выше 70 в мин.

Опасность SHIFT в том, что врачи станут восполнять недостающую неадекватную дозу бета-блокатора ивабрадином (воспримут "результаты SHIFT как потенциальное оправдание для замены бета-блокаторов ивабрадином у больных с сердечной недостаточностью»).

Комментарий к докладу результатов SHIFT на Конгрессе Европейского Кардиологического Общества [3].

Комментатор I.Anand также задал вопрос, получали ли участники SHIFT оптимальную фоновую терапию? И также, как и J.R.Teerlink, признал, что нет. Но только при сравнении с условиями рандомизированных клинических испытаний. В этих испытаниях - исследованиях эффективности бета-блокаторов при сердечной недостаточности целевая доза изучавшегося препарата была достигнута у большей доли участников по сравнению SHIFT (38% в CIDIS, 43% в CIBIS-II, 64% в MERIT-HF, 65% в COPERNICUSi. Однако в современной реальной практике частоты достижения целевых доз бета-блокаторов существенно ниже и близки к наблюдавшейся в SHIFT. В подтверждение этого положения автор привел данные ряда регистров сердечной недостаточности, проведенных в США, Франции и опубликованных в 2004-2009 гг.

По мнению I.Anand применение более высоких доз бета-блокаторов не изменило бы результатов SHIFT. Он опирается на метаанализ F.A.McAllister, согласно которому положительное влияние бета-блокаторов на смертность было связано не с их дозой, а с выраженностью уменьшения частоты сердеч-

ных сокращений [4]. В SHIFT же уменьшение ЧСС у всех пациентов («во всей когорте») и у больных, получавших > 50% целевой дозы бета-блокатора, было одинаковым (соответственно -15.4 и -15.5 в мин). Т.е. у получавших более высокую дозу уменьшение ЧСС не было более выраженным. Отсюда заключение I.Anand, что повышение дозы у тех, кто во время испытания не достиг целевого значения, не привело бы к большему замедлению ритма сердца, и, следовательно, не изменило результаты.

1. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L., on behalf of the SHIFT Investigators[†]. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885, 11 September.
2. Teerlink J.R. Ivabradine in heart failure—no paradigm SHIFT...yet. *Lancet* 2010; 376: 847 – 849.
3. Anand I. SHIFT. Discussant. Abstract.
<http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/>
4. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., Leung A.A., Armstrong P.W. Meta-analysis: β -Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients With Heart Failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-794

Подготовлено Н.А.[Грацианским](#)

Размещено 22.09.2010

[†] Anand I. SHIFT. Discussant. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/>