

# Проучването BEAUTIFUL: ще има ли нови възможности за терапия на коронарната болест на сърцето

*Оценка на ефективността на  $I_f$ -инхибитора ivabradine върху заболяемостта и смъртността при пациенти с коронарна болест и левокамерна дисфункция*

Д-р Борислав Георгиев, г-р Елена Костова, г-р Атанас Генов, доц. Нина Гочева  
Национална кардиологична болница

Ишемичната болест на сърцето (ИБС), или коронарна болест на сърцето, днес продължава да бъде сред водещите предизвикателства пред здравните системи и практикуващите лекари. В страните от Европейския съюз ИБС е причина за смъртта на 750 000 души годишно, като определя 17% от общата смъртност при мъжете и 16% - при жените. Подобрене на тази ситуация в близко бъдеще не се очаква поради застаряването на популацията и нарастващата честота на захарния диабет тип 2.

В терапията на пациентите с ИБС от съществено значение е повлияването на симптоматиката, от една страна, и понижението на заболяемостта и смъртността, от друга. Това е отразено в официалните препоръки за лечение на болестта, които включват подходи за повлияване на симптомите и подходи за профилактика на големи коронарни инциденти. Установено е обаче, че въпреки терапията, симптоматиката персистира при около 50% от пациентите. Освен това, прогнозата на пациентите със стабилна ИБС може да варира значително, до 10 пъти, в зависимост от изходните клинични, функционални и анатомични фактори.

Въпреки че е постигната значима редуция на смъртността от ИБС, основно чрез оптимизиране на първичните и вторичните профилактични стратегии, остават някои неразрешени проблеми, свързани с терапията на болните. Така например, много пациенти в клиничната практика не успяват да постигнат терапевтичните цели по различни причини, включително неадекватна дозировка на медикамента и липса на съпричастност към терапевтичния режим от страна на пациента. Ефективността на реваскуларизационните процедури също е ограничена по отношение на повлияването на симптоматиката в среден до дългосрочен план и тези процедури не показват

предимства, що се отнася до сърдечно-съдовата профилактика. Поради тези причини е необходимо разработването на нови терапевтични подходи, които да осигурят оптимизирана терапия на ИБС.

Медикамент, понижаващ сърдечната честота, сам по себе си представлява атрактивно решение, тъй като понижението на сърдечната честота е добре проучен антиишемичен подход, свързан с редуция на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. До този момент селективното понижението на сърдечната честота не е постигнато и проучванията и разработките в тази насока представляват изключително предизвикателство. През последните 20 години в търсенето на медикамент, който изолирано да повлиява механизмите за контрол сърдечната честота, бяха разработени множество медикаменти, повлияващи йонните каналчета, отговорни само за сино-атриалната диастолна деполяризация; тези медикаменти осигуряват чиста редуция на сърдечната честота, без допълнителни сърдечно-съдови ефекти. Фармакологичните основи на медикаментите, селективно повлияващи сърдечната честота, са базирани на откритието, направено преди 25 години, че пейсмейкърният йонен ток  $I_f$  играе ключова роля в модулирането на честотата на спонтанната диастолна деполяризация в сино-атриалния възел. Първият медикамент от този клас - ivabradine (Procoralan<sup>®</sup>, Corlentor<sup>®</sup>), доказа клиничната си ефективност и днес този  $I_f$ -инхибитор бе включен като антиангинозен компонент в едно от най-големите проучвания, провеждани някога – **BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion of the  $I_f$ -inhibitor Procoralan in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction)**, първото обширно проучване, оценяващо ефективността на  $I_f$ -инхибицията при пациенти с коронарна болест и левокамерна дисфункция.

## IVABRADINE (CORLENTOR®): АНТИИСЕМИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ ПРИ „ЧИСТА“ РЕДУКЦИЯ НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА

Понижението на сърдечната честота е много ефективна стратегия за превенция на исхемията и повлияване на симптоматиката при пациенти с ИБС – тя редуцира сърдечната работа, кислородната консумация и повишава времето на диастолно пълнене, а следователно и кислородната доставка към миокарда, редуцирайки миокардната исхемия.

### Повишената сърдечна честота е най-важният отключващ механизъм на миокардната исхемия при пациентите със стабилна коронарна болест на сърцето

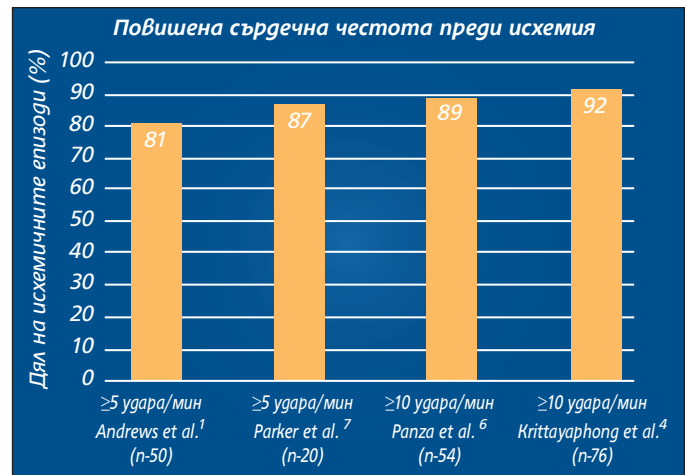
Клиницистите са единодушни, че повишената сърдечна честота отключва повечето епизоди на исхемия.<sup>1-7</sup> В проучване с пациенти със стабилна ИБС 81% от исхемичните епизоди са предшествани от повишение на сърдечната честота с повече от 5 удара в минута.<sup>1</sup> Panza et al.<sup>6</sup> също съобщават, че при пациенти с ИБС 89% от исхемичните епизоди по време на 48-часовото амбулаторно ЕКГ-мониторирание са предшествани от повишение на сърдечната честота с  $\geq 10$  уд/мин (фиг. 1). Следователно, сърдечната честота е основен фактор, определящ кислородната консумация на миокарда и повишението ѝ е причина за отключването на повечето епизоди на исхемия, тиха или симптоматична.<sup>6</sup>

Освен това, вероятността за развитие на исхемия е свързана директно с основната сърдечна честота в покой при пациенти с ИБС: рискът от миокардна исхемия е почти 2 пъти по-висок при пациенти със сърдечна честота в покой  $\geq 90$  уд/мин (вероятност 18.5%) спрямо  $< 60$  уд/мин (вероятност 8.7%) (фиг. 2).<sup>1</sup>

### Corlentor® е първият специфичен и селективен $I_f$ -инхибитор и осигурява „чиста“ редукция на сърдечната честота

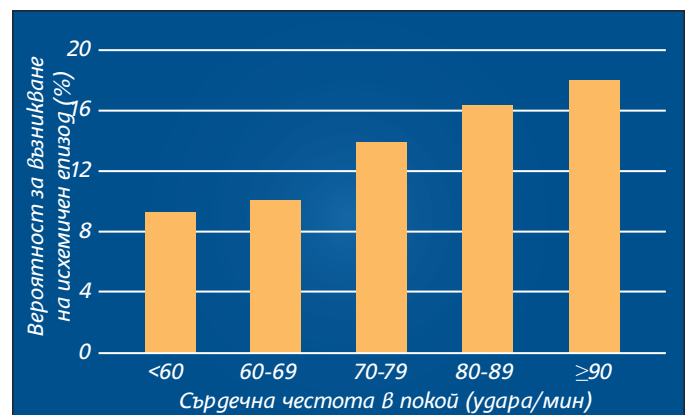
Corlentor® е одобрен за употреба от European Medicines Agency (ЕМЕА) през ноември 2005 г.<sup>8</sup> и е първият селективен инхибитор на йонния  $I_f$  поток на пазара. Той осигурява специфична редукция на сърдечната честота без други хемодинамични ефекти: т. нар. „чиста“ редукция на сърдечната честота. При пациентите със стабилна ИБС този механизъм на действие предлага възможност за възползване от благоприятните ефекти на сърдечната честота без нежеланите странични ефекти, които оказват върху сърдечно-съдовата система другите медикаменти, понижаващи сърдечната честота.

Corlentor® оказва специфичен ефект върху сърдечната пейсмейкърна активност в синусовия възел. Той инхибира специфично и дозо-зависимо т.



Фиг. 1. Повишената сърдечна честота тригерира болшинството исхемични епизоди при болни с ИБС<sup>1, 4, 6, 7</sup>

нар. funny или  $f$ -каналчета, наречени така поради необичайните им характеристики.<sup>9, 10</sup> Corlentor® има висок свързващ афинитет към  $f$ -каналчетата и изисква отворени каналчета, за да прояви активността си (тоест, упражнява ефекта си от цитоплазмената страна на клетъчната мембрана на кардиомиоцита).<sup>10, 11</sup> Структурните субединици на нативните  $f$ -каналчета са активиращи се при хиперполяризация, отварящи се с цикличен нуклеотид (HCN) каналчета, които създават  $I_f$ -тока.<sup>12</sup> Индуцираната от Corlentor® инхибция на  $f$ -каналчетата всъщност представлява инхибция на  $I_f$ -поток.<sup>13</sup> Corlentor® е селективен инхибитор на  $I_f$ -йонния поток в синусовия възел.<sup>14-17</sup> Той понижава сърдечната честота чрез забавяне на скоростта на диастолна деполяризация (тоест, чрез понижаване на наклона на кривата, отразяваща промяната на  $I_f$ -тока в хода диастолната деполяризация) в клетките на синусовия възел (фиг. 3). Резултат от това е удължената продължителност на диастолата, но без промяна на характеристиките на акционния потенциал и без негативни инотропни ефекти.<sup>10, 13, 14, 17</sup> С други думи, чрез понижаване на наклона на спонтанна диастолна деполяризация (фиг. 3), Corlentor® удължава времето до началото на акционния потенциал, редуцирайки по този начин сърдечната честота.<sup>18, 19</sup>

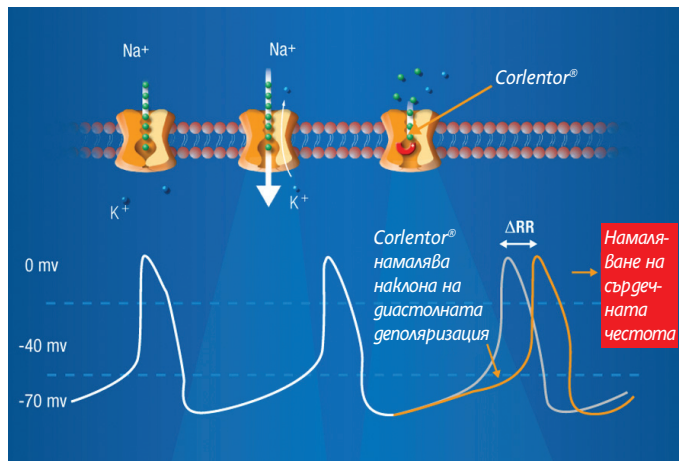


Фиг. 2. Връзка между сърдечната честота в покой и исхемията при болни със стабилна ИБС<sup>1</sup>

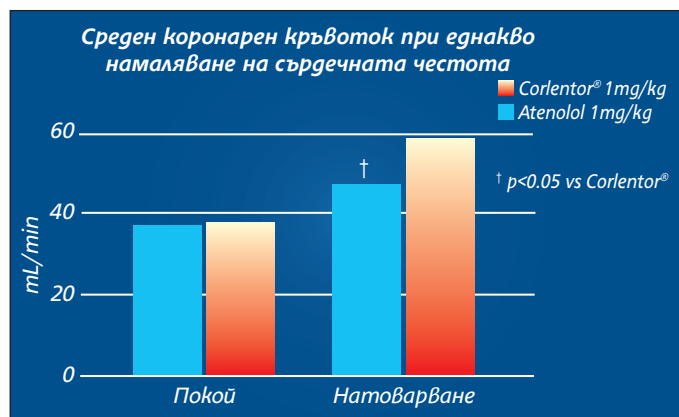
### Corlентor® понижава кислородните нужди на миокарда, като същевременно повишава кислородната доставка към миокарда

При използване на конвенционални медикаменти, понижаващи сърдечната честота, се понижава и сърдечната работа и кислородните нужди на миокарда. Това, което прави Corlентор® уникален по своето действие, е че води до „чисто“ понижение на сърдечната честота и не само понижава кислородните нужди на миокарда, но и повишава кислородната доставка.

Патофизиологичните данни показват, че понижението на сърдечната честота *per se* води до понижение на кислородните нужди на миокарда, но също и до повишение на диастолното перфузионно време, което е основният фактор, определящ субендокардния кръвоток.<sup>11, 20</sup> При кучета е установено, че понижението на диастолната фракция (продължителността на диастолата, разделена на дължината на сърдечния цикъл) с 1% води до повишение на субендокардния кръвоток с около 3-6% при здраво сърце. Следователно, доставката на кислорода към миокарда нараства на фона на понижената кислородна консумация. При експериментални животни Corlентор® понижава дозо-зависимо сърдечната честота в покой и на-



Фиг. 3. При селективната инхибиция Corlентор® намалява наклона на диастолната деполяризация и понижава сърдечната честота



Фиг. 4. При еднакво намаляване на сърдечната честота Corlентор® подобрява коронарния кръвоток при натоварване по-добре, отколкото атенолол<sup>21, 24</sup>

малява тахикардията при физическо натоварване.<sup>22, 23</sup> Чрез понижението на сърдечната честота при физическо натоварване, Corlентор® понижава дозо-зависимо кислородната консумация на миокарда без да променя отношението кислородна доставка/кислородна консумация; поради това се приема, че Corlентор® не повлиява директно коронарния вазомоторен тонус.<sup>21, 23</sup> За разлика от бета-блокерите, Corlентор® не оказва ефект върху повишената скорост на средния коронарен кръвоток и понижената коронарна резистентност по време на натоварване.<sup>23</sup>

Освен това, Corlентор® не променя контрактилитета на лявата камера по време на физическо натоварване,<sup>23</sup> за разлика от негативния инотропен ефект на някои бета-блокери, които повишава времето на изтласкване на лявата камера и ограничава удължаването на диастолата.<sup>21, 24</sup>

Corlентор® сигнификантно удължава диастолното време, което е важен фактор, определящ кислородната доставка към миокарда, а редуцията на сърдечната честота при запазване на контрактилитета и камерната релаксация обяснява по-голямото удължение на диастолното време при прием на Corlентор® в сравнение с бета-блокер.<sup>21, 24</sup> При терапията с бета-блокери удължаването на времето на левокамерното изтласкване се дължи на отрицателен инотропен ефект и понижената степен на левокамерна релаксация ограничава благоприятния ефект на удълженото диастолно време. Това обяснява защо, при подобно по степен понижение на сърдечната честота, удължението на диастолното време е сигнификантно по-голямо при Corlентор® в сравнение с атенолол. Поради това Corlентор® повишава дозо-зависимо коронарния кръвоток по време на физическо натоварване в сигнификантно по-голяма степен, отколкото атенолол (фиг. 4).<sup>21, 24</sup>

### Corlентор® запазва миокардния контрактилитет

Експериментални и клинични проучвания са доказали, че Corlентор® понижава сърдечната честота по дозо-зависим начин при покой и при физическо натоварване. За разлика от бета-блокерите, благодарение на селективното си действие, не редуцира индексите на миокардния контрактилитет нито в покой, нито при физическа активност.<sup>23</sup> След бързо интравенозно приложение на Corlентор® понякога се наблюдава леко понижение на левокамерното отношение dP/dt, което е свързано със симултанната брадикардия и се потиска с предсърдно пейсирание. Липсата на негативна инотропна активност на Corlентор® и подобреното левокамерно натоварване водят до повишение на ударния обем при покой и физическо натоварване.<sup>23</sup>

Основните разлики между Corlентор® и бета-блокерите се наблюдават при зашеметения миокард след миокардна исхемия (тоест, при персисти-

раща камерна дисфункция, въпреки нормалната перфузия на исхемичната зона). Изследвания при животни показват, че и Corlентор<sup>®</sup>, и атенолол предотвратяват индуцираната от физическото натоварване исхемия на миокарда.<sup>25</sup> Докато „чистата“ редукция на сърдечната честота при терапия с Corlентор<sup>®</sup> осигурява значима кардиопротекция (подобрява контрактилитета в областта) при зашеметен миокард след физическо натоварване, негативният инотропен ефект на атенолол има определено увреждащ ефект върху процесите на пост-исхемично възстановяване на миокардната функция.<sup>25</sup> Тези резултати подчертават потенциално благоприятните ефекти на Corlентор<sup>®</sup> върху левокамерната систолна функция.

### Corlентор<sup>®</sup> осигурява коронарна вазодилатация по време на физическо натоварване

Добре известно е, че компетитивното изместване на адреналина и норадреналина от бета-адренергичните рецептори повишава ефективната концентрация на катехоламините върху алфа-адренорецепторите. По такъв начин някои бета-блокери повишават медуираната от алфа-адренорецепторите вазоконстрикция. При състояния на повишена симпатикова активност (стрес, физическо натоварване) изявата на медуираната чрез алфа-адренорецепторите коронарна вазоконстрикция може да редуцира сигнификантно коронарния кръвоток и да провокира остра миокардна исхемия.<sup>26</sup> Тя е особено изразена при наличие на атеросклеротични изменения на коронарните артерии; наблюдава се в епикардните коронарни артерии (медуирана чрез  $\alpha_1$ -рецепторите) и може да бъде още по-изразена в коронарната микроциркулация (медуирана чрез  $\alpha_2$ -рецепторите).

Corlентор<sup>®</sup> не засилва  $\alpha$ -медуираната коронарна вазоконстрикция, а дори запазва ендотел-медуираната вазодилатация в големите епикардни съдове в отговор на подобрения напречен стрес и пулс при засилването на кръвотока след метабо-

литна вазодилатация в коронарната микроциркулация (фиг. 5).<sup>23</sup>

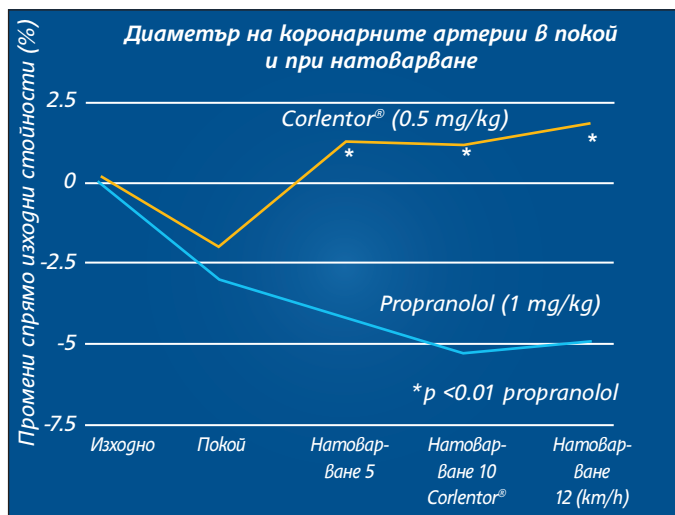
Некомпенсираната коронарна вазодилатация, медуирана чрез алфа-адренорецепторите, се изявява и когато понижението на сърдечната честота, постигнато с бета-блокери, се предотвратява по изкуствен начин (чрез предсърдно пейсиране с честота, равна на тази без бета-блокирането). Обратно, Corlентор<sup>®</sup> не проявява остатъчни увреждащи ефекти, когато редукцията на сърдечната честота се предотвратява чрез предсърдно пейсиране. Липсата на такива резидуални негативни ефекти потвърждава, че селективността на Corlентор<sup>®</sup> по отношение на понижението на сърдечната честота не е свързана с алфа-рецепторна коронарна вазоконстрикция, наблюдавана при бета-блокада.<sup>27</sup> Този механизъм на коронарна вазоконстрикция редуцира коронарния кръвоток и води до изявата на остра миокардна исхемия.<sup>26</sup>

*Фармакологичните и клиничните качества на Corlентор<sup>®</sup> го превръщат в медуикамент с изключителна антиангинозна и антиисхемична ефективност, анализиран и предлаган за употреба в препоръките на European Society of Cardiology (ESC).<sup>28</sup>*

*Corlентор<sup>®</sup> инхибира специфично сърдечните f-каналчетата и I<sub>7</sub>-пейсмейкърния йонен поток в синусовия възел, при което се понижава сърдечната честота. Много експериментални проучвания с животни доказаха благоприятните ефекти на Corlентор<sup>®</sup> по отношение на чистата редукция на сърдечната честота: мощна антиисхемична активност чрез редукция на кислородната консумация и повишение на кислородната доставка на миокарда. Corlентор<sup>®</sup> е единственият медуикамент, понижаващ сърдечната честота и предизвикващ коронарна вазодилатация, запазвайки по този начин камерната релаксация и миокардния контрактилитет.*

*В най-голямото клинично проучване, изследващо ефективността на антиангинозните медуикаменти при повече от 5000 пациенти в продължение на 12 месеца, е доказана изключителната антиангинозна и антиисхемична ефективност на Corlентор<sup>®</sup> в сравнение с добре проучени антиангинозни медуикаменти (бета-блокери атенолол и калциевия антагонист амлодипин) и плацебо. В практиката Corlентор<sup>®</sup> предотвратява изявата на ангинозните симптоми и благоприятства физиологичната адаптация на миокарда при физическо натоварване, позволявайки на пациентите да възстановят ежедневната си активност и да подобрят качеството на живота си.*

*Проучванията, които ясно показват изразената ефективност на Corlентор<sup>®</sup> в превенцията на ангинозните симптоми и исхемията при пациенти с ИБС, са важни и от практическа гледна точка, тъй като подкрепят терапевтичната стойност на чистата редукция на сърдечната честота при пациентите със стабилна ангина. Въпросът дали клиничните ефекти на Corlентор<sup>®</sup> надхвърлят профилактиката на ангина (и включват например допълнителна профилактична стойност по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност), понастоящем е обект на обширни проучвания.*



Фиг. 5. Corlентор<sup>®</sup> води до коронарна вазодилатация при натоварване

## ПРОУЧВАНЕТО BEAUTIFUL

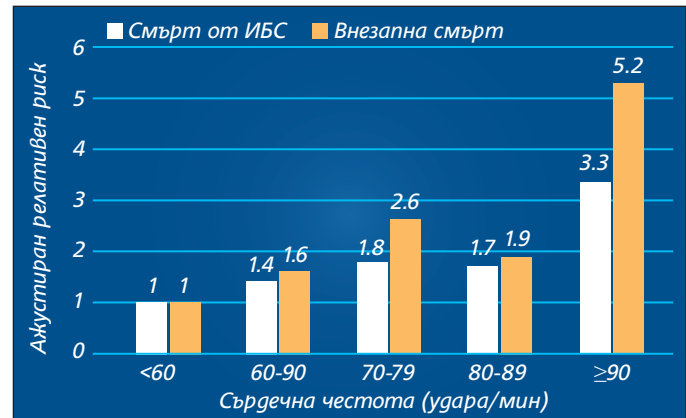
Епидемиологичните и клиничните данни доказват, че повишената сърдечна честота е независим рисков фактор за общата и сърдечно-съдовата смъртност в общата популация и особено при пациентите с ИБС, диабет и/или хипертония.<sup>28</sup> Тази зависимост е силна, степенна и независима от другите сърдечно-съдови рискови фактори (напр. артериалното налягане) (фиг. 6).<sup>28, 29, 30-33</sup> Прогностичната стойност на повишената сърдечна честота е доказана в проучвания с пациенти с хронична ИБС, включително стабилна ангина.<sup>33, 34-37</sup> Последните препоръки за превенция на сърдечно-съдовата болест в общата популация на ESC подчертават високата прогностична стойност на сърдечната честота и препоръчват поддържането ѝ в нормални граници чрез различни интервенции (напр. регулярна физическа активност, предотвратяване на психологическия стрес и намаляване на консумацията на продукти, съдържащи кофеин).<sup>28</sup>

Конвенционалните медикаменти, понижаващи сърдечната честота, като бета-блокери, сигнификантно редуцират внезапната сърдечна смърт и общата смъртност при пациенти след преживян миокарден инфаркт и пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. В голяма част от случаите обаче с тези медикаменти не може да се постигне адекватен контрол на сърдечната честота в покой, назначават се в ниски дози и пациентите не следват терапевтичния режим в дългосрочен план. Чистата редукция на сърдечната честота с Corlentor<sup>®</sup> осигурява благоприятни ефекти, надхвърлящи тези на конвенционалните медикаменти, той като той запазва атрио-вентрикуларното провеждане и левокамерния контрактилитет, осигурява коронарна вазодилатация и не нарушава левокамерната релаксация. За разлика от бета-блокерите, Corlentor<sup>®</sup> осигурява редукция на сърдечната честота, която не е свързана с други хемодинамични ефекти. Corlentor<sup>®</sup> запазва левокамерната функция и осигурява допълнително предимство при пациентите с левокамерна дисфункция.

Промяната на начина на живот и ранната диагностика и лечението на хипертонията, диабета и дислипидемията понижават заболеваемостта и смъртността при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Много пациенти обаче не успяват да постигнат терапевтичните цели, което подчертава необходимостта от разработване на нови стратегии за оценка и повлияване на сърдечно-съдовия риск.

Сърдечната честота е един от най-често изследваните показатели в ежедневната клинична практика и е основният фактор, определящ миокардната исхемия. Понижението на сърдечната честота е важна цел в профилактиката и терапията на исхемията.

Проучването BEAUTIFUL е първото проучване, изследващо ефектите на чистата редукция на сърдечната честота със селективен I<sub>f</sub>-инхибитор (Procoralan, Corlentor<sup>®</sup>) върху заболеваемостта и



Фиг. 6. Връзка между сърдечна честота в покой и смъртността от ИБС и внезапната смърт в популация без предшестваща ИБС<sup>33</sup>

смъртността при пациенти със стабилна ИБС и левокамерна дисфункция.

### Дизайн на проучването<sup>38</sup>

Проучването BEAUTIFUL стартира през 2004 г. То е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, проведено в 781 центъра по целия свят, с предвидена продължителност 3 години. Първата рандомизация е извършена през януари 2005 г.; проучването приключи през 2008 г. В проучването са включени повече от 10 000 пациенти, мъже и жени на възраст ≥55 години (при липса на диабет) или ≥18 години (при наличие на диабет), рандомизирани към Corlentor<sup>®</sup> (5 mg два пъти дневно р.о. за 2 седмичен период, след което се продължава с терапевтичната доза - 7.5 mg два пъти дневно) или плацебо за период 12-26 месеца.

Цел на проучването BEAUTIFUL е да оцени ефективността на Corlentor<sup>®</sup> в сравнение с плацебо по отношение на понижението на честотата на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти със стабилна ИБС и левокамерна систолна дисфункция (фракция на изтласкване <40%).

Първичният критерий на проучването е комплексен и включва случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради остър миокарден инфаркт или новопоява/влошаване на сърдечна недостатъчност (табл. 1).

<b>Първичен критерий</b>
Сърдечно-съдова смърт, хоспитализация по повод на остър миокарден инфаркт или новопоява/влошаване на сърдечна недостатъчност
<b>Вторични критерии</b>
Хоспитализация по повод на остър коронарен синдром, хоспитализация по повод новопоявила се/ влошена сърдечна недостатъчност и коронарна реваскуларизация
Смърт поради коронарна болест на сърцето (ИБС)
Обща смъртност
Индивидуални компоненти на първичния и вторичния критерий
<b>Третични критерии</b>
Развитие на диабет или метаболитен синдром
Промяна в левокамерната фракция на изтласкване, фракцията на скъсяване и крайните диастолни размери

Табл. 1. Критерии на проучването BEAUTIFUL

За разлика от предходни проучвания, изследващи заболяемостта и смъртността при пациенти с пресен миокарден инфаркт или застойна сърдечна недостатъчност на терапия с бета-блокери, проучването BEAUTIFUL оценява ефективността на селективния  $I_{\beta}$ -инхибитор Corlentor® при пациенти със стабилна ИБС и левокамерна дисфункция. Проучването BEAUTIFUL е първото проучване, което може да отговори на въпроса дали чистата редукция на сърдечната честота може да понижи честотата на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти със стабилна ИБС и левокамерна дисфункция.

#### **Основни характеристики на популацията на проучването BEAUTIFUL**

Средната възраст на пациентите, включени в проучването BEAUTIFUL, е 65 години. Преобладава мъжкият пол (83%) и бялата раса (98%).

#### **Физикален преглед и лабораторни резултати**

В началото на проучването средната сърдечна честота е била 71.6 уд/мин и е с около 3 уд/мин по-ниска при пациентите, приемащи към момента бета-блокери (71.1 vs. 74.6 уд/мин). Сърдечна честота при покой  $\geq 70$  уд/мин е установена при около половината от пациентите.

При 70% от пациентите има анамнеза за хипертония. Средното артериално налягане за общата популация в началото на проучването е 128.0/77.5 mmHg. Средният индекс на телесната маса е 28.5 kg/m<sup>2</sup>. Пушачи са 15% пациентите в общата популация на проучването.

#### **Сърдечно-съдова болест**

Повечето пациенти (88%) имат анамнеза за миокарден инфаркт (средна давност от последен инфаркт 6.1 години) и дългосрочна ИБС (средна продължителност от момента на диагнозата 8.2 години). Голяма част от пациентите (61%) имат сърдечна недостатъчност II клас по NYHA. При повечето пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-III по NYHA ограничаващи фактори, определящи функционалния клас, са уморяемостта, палпитациите или диспнеята (84%); при 16% от пациентите ограничаващ фактор е ангината. Средната стойност на левокамерната фракция на изтласкване в началото на проучването е 32.3%, а средният краен диастолен размер на лявата камера е 64.1 mm. Началните сърдечно-съдови характеристики на пациентите са подобни в групите с и без бета-блокери.

#### **Метаболитен синдром и диабет**

В началото на проучването 40% от пациентите отговарят на критериите за метаболитен синдром на National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III);<sup>39</sup> честотата му е по-висока при жените (53%) в сравнение с мъжете (37%). При 37% от пациентите е диагностициран диабет.

#### **Превантивна терапия, базирана на препоръките**

В началото на проучването BEAUTIFUL всички пациенти са били на сърдечно-съдова медикация, включваща бета-блокери, статини, АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери, антитромбоцитни агенти. Тези класове медикаменти се препоръчват в клиничната практика поради доказаната си ефективност в редукцията на смъртността. Изискване към пациентите в проучването BEAUTIFUL е да са били на стабилен сърдечно-съдов терапевтичен режим (отговарящ на официалните препоръки) поне 1 месец преди рандомизацията: 87% от пациентите са били на терапия с бета-блокери (най-често метопролол, карведилол и бисопролол), 89% - с АСЕ-инхибитори или АРБ, 94% - с антитромбоцитни медикаменти и 76% - с медикаменти, понижаващи липидните нива. Комбинираната терапия е оценена с точкова система с обхват от 1 до 4, като 1 точка се дава за приема на медикамент от всеки от горе посочените класове; средната стойност за популацията е 3.4 и не показва географска вариация.

В началото на проучването 55% от пациентите са приемали диуретици и 12% - калциеви антагонисти; по-късно това отношение нараства до 23% в групата на пациентите, не приемащи бета-блокери, като разликата се дължи на повишената употреба на калциевите антагонисти от не-дихидропиридинов тип-дилтиазем и верапамил.

#### **Характеристики на проучването BEAUTIFUL спрямо популациите на други проучвания**

Популацията на проучването BEAUTIFUL включва пациенти с ИБС с висок риск за настъпване на сърдечно-съдов инцидент. Критерии за включване в проучването са диагностицирана ИБС и левокамерна фракция на изтласкване  $< 40\%$ , което е причина за по-високата честота на пациентите с преживян миокарден инфаркт (88%) в сравнение с повечето наскоро проведени обширни проучвания. Пациентите с преживян миокарден инфаркт имат най-голяма полза от понижението на сърдечната честота; мета-анализ на резултатите от 11 проспективни, двойно-слепи проучвания с бета-блокери при пациенти след преживян инфаркт показва, че редукцията на сърдечната честота е в корелация с редукцията на смъртността.<sup>41</sup> Проучването BEAUTIFUL също включва по-висок процент пациенти с диабет (37%) и в това отношение е подобно на проучването HOPE (38%).<sup>40</sup> Между диабета и развитието на ИБС съществува силна зависимост, като последната често се асоциира чак в напреднал етап (при изявата на голямо усложнение).

#### **Терапия на пациентите и контрол на рисковите фактори**

В началото на проучването повечето от пациентите са били на интензивна медикаментозна терапия в съответствие с официалните препо-

рпки: бета-блокери (87%), медикаменти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система (89%), антитромбоцитни агенти (94%) и медикаменти, понижаващи липидните нива (76%).

Използването на медикаменти, официално препоръчвани за целите на вторичната превенция, е много добро, което доказва и средната стойност на броя използвани медикаменти в комбинираната терапия – 3.4 (при максимална стойност 4, указваща прескрипция на медикаменти и от четирите препоръчвани класа) и не показва широка географска вариация. В проучването BEAUTIFUL прилаганата медикация е оптимална, което не се установява често в другите проучвания при пациенти с ИБС. Проучванията с бета-блокери след миокарден инфаркт са провеждани преди ерата на съвременната вторична профилактика без масово прилагане на статини и АСЕ-инхибитори.

Средното ниво на артериалното налягане в началото на проучването е 128/78 mmHg. Средната сърдечна честота при покой бе 74.6 уд/мин при пациентите, не приемащи бета-блокери, и 71.1 уд/мин при пациентите на терапия с бета-блокери. American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) препоръчват целева стойност на сърдечната честота  $\leq 60$  уд/мин за пациентите със стабилна ИБС;<sup>42</sup> епидемиологичните данни показват, че тази стойност е свързана с най-нисък риск за настъпване на смърт.<sup>43</sup> Следователно може да се приеме, че за много от пациентите в проучването BEAUTIFUL би било от полза допълнителното понижение на сърдечната честота.

Много важен въпрос за съвременното лечение на тези болни е оптималното приложение на бета-блокерите, което в популацията на BEAUTIFUL не се установява, тъй като малка част от пациентите приемат прицелните дози на разрешените за употреба при левокамерна дисфункция бета-блокери. Добавянето на Corlentor® при тези болни може да се окаже от голяма полза.

*Проучването BEAUTIFUL е проведено в периода януари 2005 – януари 2007 в 781 центъра и включи общо 10 917 пациенти със стабилна ИБС и левокамерна дисфункция, рандомизирани към терапия с Corlentor® или плацебо, за период на проследяване 12-36 месеца.*

*Средната възраст на пациентите в началото на проучването е 65 години, повечето от които са от мъжки пол (83%). Средната стойност на левокамерната фракция на изтласкване бе 32.3%, средният индекс на телесната маса – 28.5 kg/m<sup>2</sup>, преживян миокарден инфаркт бе установен при 88% от пациентите, сърдечна недостатъчност II клас по NYHA – при 61%, диабет – при 37% и тютюнопушене – при 15% от пациентите. Средната сърдечна честота в покой бе 71.6 уд/мин и профилът на пациентите по отношение на сърдечната честота (при всички пациенти сърдечната честота в покой бе  $\geq 60$  уд/мин) представлява 80% от пациентите в общата популация с ИБС. Не се установяват сигнификантни разлики между пациентите, приемащи или не бета-блокери преди началото на терапията.*

*Профилът на съпътстващата медикация в началото на проучването потвърждава широката употреба на официално препоръчаните медикаменти във всички включени страни. Всички пациенти са били на оптимална предварителна сърдечно-съдова терапия с бета-блокери, АСЕ-инхибитори, АРБ, статини или антитромбоцитен медикамент.*

*Изходните характеристики на проучването BEAUTIFUL показват, че резултатите от него ще бъдат от изключителна клинична важност за терапията на пациентите със стабилна ИБС и миокардни нарушения със селективния I<sub>f</sub>-инхибитор Corlentor®, а така също и за прогнозиране на потенциалната редукция на заболяемостта и смъртността, надхвърляща тази на конвенционалните сърдечно-съдови превантивни стратегии.*

### Книгопис

- Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation* 1993; 88:92–100.
- Hinderliter A, Miller P, Bragdon E, et al. Myocardial ischemia during daily activities: the importance of increased myocardial oxygen demand. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:405–412.
- Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS, et al. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events(1). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:742–749.
- Krittayaphong R, Biles PL, Christy CG, et al. Association between angina pectoris and ischemic indexes during exercise testing and ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1996; 78:266–270.
- McLenachan JM, Weidinger FF, Barry J, et al. Relations between heart rate, ischemia, and drug therapy during daily life in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83:1263–1270.
- Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, et al. Role of increases in heart rate determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1092–1098.
- Parker JD, Test MA, Jimenez AH, et al. Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease. Importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation* 1994; 89:604–614.
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Corlentor. EPAR summary for the public. London, Mar 2006 [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/corlentor/32123005en1.pdf> [Accessed 27 Nov 2007].
- Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther* 2005; 107:59–79.
- DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I(f) current and its inhibition by heart rate-reducing agents. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1115–1122.
- Borer JS. Drug insight: If inhibitors as specific heart-rate-reducing agents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1:103–109.
- Biel M, Schneider A, Wahl C. Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12:206–212.
- Rosen MR, Bucchi A, Robinson RB. If modulation: perspectives in clinical medicine. *Eur Heart J* 2006; 8 Suppl D:3–8.
- Baruscotti M, DiFrancesco D. Pacemaker channels. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1015:111–121.
- Bois P, Bescond J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996; 118:1051–1057.
- Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine 21 (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 2003; 4:83–89.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.