

УДК: 616.127-005.4:615.03-08

## Использование препарата Кораксан как новое направление в лечении ишемической болезни сердца

Е.И. Лебедь, О.Н. Крючкова

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** ИБС, лечение, ивабрадин

Целью фармакотерапии стабильной стенокардии является улучшение прогноза и качества жизни пациентов за счет устранения симптомов заболевания. Приоритет представляется лечебным средствам с доказанным положительным влиянием на прогноз. Для большинства больных со стабильной стенокардией фармакотерапия остается альтернативой инвазивным вмешательствам, направленным на реваскуляризацию миокарда. [9,11]

На риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений влияют многие факторы, ряд из которых можно модифицировать и соответственно уменьшить опасность их возникновения. К числу таких факторов относят повышенный уровень артериального давления (АД), дислипидемию, нарушение углеводного обмена, в выявлении и коррекции которых достигнуты значительные успехи [4,7,9,11]. Большое практическое значение имеет поиск новых предикторов риска развития осложнений при ИБС.

По мнению многих авторов [1,2,3,4] сегодня существуют доказательства значительной роли повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также выявлена связь увеличенной ЧСС, как фактора риска развития осложнений ИБС. Одним из наиболее крупных исследований было Chicago People Gas Company Study [1], в котором была продемонстрирована связь между величиной ЧСС и смертностью от ИБС, а также сердечно-сосудистой смертностью. В Фремингемском исследовании [1,3] была установлена связь между ЧСС и внезапной смертью, как у мужчин, так и у женщин. Отмечено, что замедление ЧСС может способствовать повышению выживаемости больных кардиологиче-

ского профиля. В исследовании [1,3,5,9]

BEAUTIFUL [12] была проанализирована связь сердечно-сосудистых исходов с базальной ЧСС. Исходная ЧСС более 70 уд/мин с поправкой на другие факторы риска была связана с увеличением на 34% относительного риска сердечно-сосудистой смерти, на 54% – риска развития или обострения сердечной недостаточности (СН), на 46% – риска инфаркта миокарда (ИМ) и на 38% – частоты реваскуляризации миокарда. Установлено, что увеличение ЧСС на каждые 5 уд/мин, приводило к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти на 8%, госпитализации в связи с СН – на 16%, ИМ – на 7% и процедур реваскуляризации миокарда – на 8%. Анализ сердечно-сосудистых событий в группе плацебо исследования BEAUTIFUL подтвердил независимое значение повышенной ЧСС, не только как предиктора смертности и СН у больных стабильной стенокардией, но и как фактора риска фатального и нефатального ИМ и процедур реваскуляризации миокарда. [5,12]. В исследовании Women's Health Initiative продемонстрировано, что измерение ЧСС в покое способствует выявлению риска развития ИМ у женщин в период постменопаузы. [14].

В 2007 г. при Европейском обществе кардиологов создана Рабочая группа по ЧСС. Опубликован Консенсус Рабочей группы «Частота сердечных сокращений в покое при кардиоваскулярных заболеваниях», в котором проанализированы исследования роли ЧСС как фактора риска. [10]. Также в 2007 г. опубликовано Руководство Европейского общества кардиологов «Предупреждение кардиоваскулярных заболеваний в клинической практике», где ЧСС покоя впервые признана независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности.

ЧСС играет центральную роль в патогенезе стабильной стенокардии. Наряду с напряжением стенки левого желудочка и сократимостью, ЧСС является одной из наиболее важных детерминант потребления кислорода миокардом: Увеличение ЧСС неблагоприятно влияет на кислородный баланс миокарда. ЧСС влияет на высвобождение оксида азота, на функцию эндотелия и, как следствие, – определяет сопротивление сосудов и доставку в ткани организма кислорода, энергетических и питательных субстратов. Уменьшение ЧСС с одной стороны, позволяет снизить потребность миокарда в кислороде, а с другой – улучшить перфузию миокарда за счет удлинения диастолы. [1,2,3,5] Прогрессирование атеросклероза венечных артерий приводит к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и возможностью коронарного русла адекватно его обеспечить, что клинически проявляется развитием ишемии миокарда и стенокардии. У значительного числа больных стенокардией – это важный фактор, ограничивающий повседневную активность и снижающий качество жизни, в том числе касающееся не только физической активности и болевых ощущений, но и эмоционального статуса [1]. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной медикаментозной терапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и рассматриваться клиницистами в качестве терапевтической цели [2,4,5] Данные клинических исследований показывают, что при ИБС снижение ЧСС обеспечивает не только более полноценный контроль симптомов, но также улучшает выживаемость данной категории больных. [2,3].

У больных с ИБС возможности медикаментозной коррекции ЧСС весьма

ограничены. С этой целью применяются β-адреноблокаторы и, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Бета-адреноблокаторы в связи с их высокой антиангинальной эффективностью, отрицательным хронотропным эффектом и положительным влиянием на прогноз заболевания являются препаратами первой линии. Обязательным условием при этом является достижение целевого уровня ЧСС, который на сегодня составляет 55–60 уд./мин [2,3]. На практике не всегда удается достичь адекватного контроля ЧСС при использовании β-адреноблокаторов, а дозы этих препаратов редко соответствуют рекомендуемым. Это связано с возможным развитием побочных эффектов (общая слабость, бронхоспазм, симптомы нарушения периферического кровообращения, коронарная вазоконстрикция, нарушения сна, гипотензия, сексуальная дисфункция и др.). Помимо этого, β-адреноблокаторы имеют ряд известных противопоказаний: обструктивные заболевания легких, декомпенсированная застойная сердечная недостаточность, атрио-вентрикулярная блокада, вазоспастическая стенокардия, симптоматичная болезнь периферических сосудов, тяжелая депрессия в анамнезе. Все это послужило поводом для поиска новых подходов к замедлению ритма сердца.

Таким образом, в настоящее время определена роль ЧСС как фактора сердечно-сосудистого риска. Установлена положительная связь между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью, которая не зависит от других факторов риска атеросклероза или сердечно-сосудистых событий, наблюдается у лиц любого возраста. Высокая ЧСС может оказывать прямой эффект на гемостаз, способствовать развитию атеросклеротических повреждений и вызывать разрыв атеросклеротических бляшек. [1,3,4,9,10,13]

В 80-х годах прошлого века в пейсмекерных клетках синусового узла сердца (водителя ритма) впервые обнаружены ионные каналы, которые в силу ряда необычных физиологических свойств были названы f-каналами (от англ. «funny» — забавный, смешной). [2,3]. Было установлено, что, в отличие от других каналов и рецепторов, именно этот вид каналов в основном и обеспечивает пейсмекерную активность клеток синусового узла посредством запуска и регуляции спонтанной деполяризации их мембраны (синонимы — диастолическая или медленная деполяризация). Эта пейсмекерная деполяризация медленно доводит мембранный потенциал до порогового значения, после чего наступает быстрая (доли секунды) деполяризация. Таким образом, стало понятно, что ионный ток в f-каналах (If -поток) является ключевым фактором, определяющим ЧСС. [2,3,10].

Препарат ивабрадин (Кораксан), обладает способностью специфически связываться с f-каналом, когда канал находится

в открытом состоянии, и селективно ингибировать If-поток, изменяя активность пейсмекерных клеток синоатриального узла и таким образом снижать ЧСС. Его действие направлено исключительно на снижение ЧСС («чистое» снижение ЧСС — pure heart rate reduction). Благодаря избирательному действию препарат не замедляет атриовентрикулярную проводимость, не влияет на сократимость миокарда и его электрофизиологические свойства (в этом отношении он нейтрален), лишен других побочных эффектов (влияние на бронхиальную проходимость, сократительную способность миокарда, АД), характерных для β-блокаторов и антагонистов кальция. Важно подчеркнуть, что Кораксан модифицирует физиологические процессы, не подавляя их естественное течение. Было установлено, что чем больше активированы каналы (чем выше ЧСС), тем более выражено происходит связывание препарата с ними, и тем сильнее проявляются его ингибирующие свойства. Таким образом, с увеличением ЧСС эффективность препарата повышается — одна и та же его доза действует эффективнее у пациента с большей (скажем, при ЧСС 90 уд./мин замедление на 20 уд./мин), чем у пациентов с меньшей ЧСС (например, при ЧСС 75 уд./мин — на 10 уд./мин или при ЧСС 60 уд./мин — на 2–3 уд./мин). При применении препарата не отмечается синдром «рикошета» (rebound), или «отмены». [1,2,3,5,10]. Таким образом, ивабрадин обладает такими уникальными свойствами как отсутствие α-адренергических эффектов, отрицательного влияния на сократимость и проводимость, а также на АД. Благодаря этому, при применении препарата Кораксан сохраняется дилатация коронарных сосудов при нагрузке, увеличивается коронарный кровоток и, следовательно, снижается потребность миокарда в кислороде, а также повышается его поступление в клетки. Благодаря снижению ЧСС Кораксан увеличивает время диастолы, следовательно, улучшает перфузию сердечной мышцы, поскольку именно в диастолу происходит кровоснабжение миокарда. Все это способствует уменьшению ишемии миокарда и выраженности стенокардии. [2,3,5,10].

Недавно проведенные многоцентровые клинические исследования [15] доказали высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность ивабрадина у больных со стабильной стенокардией. [2,3,5]. Антиишемическая эффективность Кораксана подтверждена в исследовании J.D. Vorog и соавт. (2003). [15]. При оценке эффективности различных доз Кораксана по данным проб с физической нагрузкой была установлена линейная зависимость эффективности от назначенной дозы. Показано достоверное увеличение времени до появления депрессии сегмента ST, а также до возникновения лимити-

рующей стенокардии. Кораксан демонстрирует выраженную антиишемическую и антиангинальную эффективность: препарат улучшает все показатели пробы с физической нагрузкой, оцениваемые в этом исследовании. Длительная терапия ивабрадином (Кораксан) не сопровождалась развитием толерантности. В двойном слепом 4-месячном исследовании (J.-S. Tardif et al., 2005, INITIATIVE) [16] сравнивали эффективность применения ивабрадина (Кораксан) и атиенолола. При изучении антиишемической эффективности, которая оценивалась по динамике общей продолжительности физической нагрузки, отмечалась тенденция в пользу Кораксана. Этот препарат обеспечивает более мощную антиишемическую эффективность, чем атиенолол, в расчете на единицу снижения ЧСС. В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 1195 больных стабильной стенокардией при сравнении результатов испытания ивабрадина и амлодипина общая продолжительность нагрузки и время до возникновения ангинозного приступа статистически не различались, что подтверждает антиишемическую и антиангинальную эффективность ивабрадина (Кораксан), сопоставимую с таковой у амлодипина (W. Ruzyllo et al., 2004). [17]. В начале ноября 2005 г. ивабрадин (Кораксан) получил одобрение ЕМЕА (European Medicines Evaluation Agency — Европейское агентство по оценке лекарственных средств) для применения в качестве симптоматического лечения при стабильной стенокардии. В европейских странах препарат зарегистрирован под торговым названием Procoralan. В 2005 г. ивабрадин (Кораксан) зарегистрирован в Украине. Важно отметить, что ивабрадин (Кораксан) внесен в Европейские рекомендации по лечению больных со стабильной стенокардией [11].

В проведенном в Украине многоцентровом исследовании CROSS (Clinical efficacy of coraxan evaluation in stable angina patients) [2] включались не только больные со стенокардией напряжения и противопоказаниями для применения β-адреноблокаторов, но и пациенты, у которых назначение β-адреноблокаторов в максимально переносимых дозах не приводило к адекватному снижению ЧСС и достаточному антиангинальному эффекту. Ивабрадин показал себя как эффективный антиангинальный препарат с выраженным отрицательным хронотропным эффектом. При этом снижение ЧСС в одинаковой степени было продемонстрировано как у получавших, так и не получавших β-адреноблокаторы.

Исследование BEAUTIFUL [12] показало, что Кораксан является антиангинальным препаратом с доказанным влиянием на прогноз ИБС. Доказаны возможности дополнительного снижения ЧСС путем назначения ингибитора If-каналов ива-

брадина на фоне оптимального стандартного лечения. Результаты исследования свидетельствуют о возможности безопасного применения ивабрадина, и реализации его ЧСС-снижающего эффекта на фоне терапии бета-блокаторами у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ. [6] Рабочей группой по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС Ассоциации кардиологов Украины и Исследовательской группой по клинической патофизиологии ЧСС Ассоциации кардиологов Украины [6] было подготовлено Информационное письмо «Лечение стенокардии напряжения и снижение риска коронарных осложнений у больных ИБС с применением ингибитора If-каналов ивабрадина». В Информационном письме отмечено, что получение убедительных доказательств, делает необходимым более широкое внедрение в практику препарата ивабрадин (Кораксан).

Таким образом, ивабрадин (Кораксан) обладает уникальными характеристиками по сравнению со стандартными препаратами и демонстрирует высокую эффективность в сочетании с хорошей переносимостью лечения. Изучения особенностей данного препарата в различных группах пациентов с ИБС позволит расширить показания для его применения.

### Литература

1. В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай Частота сокращений сердца – модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Украинський кардіологічний журнал. 2008.-№1.-С.11-15.
2. Е.Н. Амосова, С.А. Андриевская, А.Э. Базрий Оценка клинической эффективности ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией (После-доавание CROSS – Clinical efficacy of CoRaxan eva-luatiOn in Stable angina patientS) // Украинський кардіологічний журнал.- 2008.-№2.-С. 9-12.-
3. А.Н. Пархашенко Частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца, If –ингибирование. / Украинський медичний часопис.-2007.-№ 3 (59). – V/VI.- С. 12-16.
4. Карпов Ю.А. //Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией // Сердце.-2006.- Том 6 № 2.- С. 102-104.
5. О Мазуренко Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца: важность частоты сердечных сокращений // Здоров'я України.- 2008.- № 21/1.- С. 12-13
6. Н. Очеретяная Пятый элемент в лечении ишемической болезни сердца. Возможности улучшения прогноза у пациентов с ИБС при применении If-ингибитора ивабрадина // Здоров'я України.- 2009.-№ 1-2.- С. 10-11.
7. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хвороб / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К., 2007. – С. 59-67
8. В.М. Гинзбург. Опыт использования Кораксана при лечении микроваскулярной стенокардии. // Здоров'я України.- 2007.- № 15-16.- С. 10-11.
9. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375-2414.
10. Fox K., Borer J.S., Camm J, et al. for the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 823-830.
11. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006;27(11):1341-1381.
12. Fox K, Ford I P Gabriel Steg, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // The Lancet, Vol 372, Issue 9641, Pages 807 - 816, 6 September 2008
13. Heart rate management // Ed. A. Benetos. – Wolters Kluwer Health, 2007. – 88 p.
14. Judith Hsia, Joseph C Larson et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study- // BMJ 2009; 338: b219
15. Borer J., Fox K., Jaillon P., Lerebours G. Ivabradine Investigators Group. Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blinded, multicentered, placebo controlled trial // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 817-823.
16. Tardiff J., Ford I., Tenders M. for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2529-2536.
17. Ruzyllo W., Ford I., Tenders M. et al. Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial // Drugs. – 2007. – Vol. 67, № 3. – P. 393-405.

### Використання препарату Кораксан як новий напрямок у лікуванні ішемічної хвороби серця

Є.І. Лебедь, О.М. Крючкова

У статті проведено аналіз сучасних досліджень, присвячених залежності ЧСС та прогнозу хворих з ішемічною хворобою серця. З'ясовано позитивний вплив препарату івабрадин (Кораксан) на перебіг стенокардії напруги.

### Koraksan use as a new direction in treatment of ischemic heart disease.

E.I. Lebed, O.N. Kruchkova

In article there was analysis of the modern researches to dependence heart rate and the follow up in patients with ischemic heart disease. There was presented the significance of Ivabradin (Koraksan) to angina pectoris prediction.