

ПУЛЬСУРЕЖАЮЩИЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ИВАБРАДИНА

Н. Андреичев, кандидат медицинских наук,

З. Галеева, кандидат медицинских наук

Казанский государственный медицинский университет

E-mail: nail_andre@mail.ru

Ивабрадин (Кораксан) снижает риск коронарных осложнений у пациентов с ИБС и частотой сердечных сокращений ≥ 70 в минуту при наличии приступов стенокардии и без таковых. Назначение Кораксана в виде монотерапии и в комбинации с β -адреноблокаторами безопасно и хорошо переносится.

Ключевые слова: ивабрадин, Кораксан, β -адреноблокаторы, стенокардия напряжения, частота сердечных сокращений.

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается актуальной задачей, поскольку с ними связана наиболее высокая летальность среди населения стран ЕС. Так, смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 774 тыс. случаев в год. ИБС является причиной летального исхода у 17% мужчин и 16% женщин [24]. Коронарные осложнения возникают каждые 26 с, и каждую минуту от них умирает 1 пациент с ИБС. Около 38% пациентов, у которых произошло какое-либо коронарное осложнение, умирают в течение года. Смертность среди пациентов со стабильной стенокардией составляет в среднем 2–3% в год, еще у 2–3% пациентов развивается нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) [26].

В обзоре Н. Levine [23], опубликованном в 1977 г., рассмотрена взаимосвязь частоты сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительности жизни. Так, у более мелких животных наряду с более высоким уровнем ЧСС наблюдалась меньшая продолжительность жизни, в то время как у более крупных — взаимосвязь обратная: коэффициент потери тепла увеличивался со снижением массы тела [12].

М. Azbel [5] подверг эту теорию критике, предположив, что продолжительность жизни предопределяется энергетическим обменом клеток, а обратная взаимосвязь между продолжительностью жизни и ЧСС отражает феномен, по которому, согласно М. Azbel, ЧСС является маркером (основной определяющей) скорости метаболизма и энергетических потребностей организма.

Сегодня доказано, что обратная линейная зависимость между ЧСС и продолжительностью жизни характерна для всех млекопитающих, кроме человека. В развитых странах средняя продолжительность жизни человека — около 80 лет, а средний показатель ЧСС — 70 в минуту [3], что, видимо, можно объяснить достижениями науки, развитием медицины и новых технологий.

Интегральная взаимосвязь между ЧСС в покое, ИБС и смертностью зарегистрирована во Фрамингемском исследовании (1948). Была выявлена корреляция между ЧСС и

сердечно-сосудистой смертностью при наблюдении за 5070 индивидуумами, у которых при включении в исследование не отмечалось заболеваний сердца [16].

Взаимосвязь между ЧСС, ИБС и смертностью также изучалась в исследовании NHEFS (1971–1975). Учитывали ЧСС, измеряемую врачом по пульсу на периферических артериях (в отличие от Фрамингемского исследования, где ЧСС оценивали по электрокардиограмме — ЭКГ). Относительный риск ИБС значительно выше у мужчин с ЧСС >84 в минуту и у женщин при повышенной ЧСС. Риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и смертности не от ССЗ оказался выше у мужчин с более высокой ЧСС, причем этот показатель не зависел от других факторов [32].

Сходные данные получены в исследовании Goteborg Primary Prevention Trial (7455 больных наблюдались в течение 11,8 года), проведенном в Швеции [17].

В рамках Фрамингемского исследования была проанализирована зависимость ЧСС и смертности у пациентов, страдающих гипертонической болезнью. У 4530 пациентов старше 36 лет установлено, что увеличение ЧСС более чем на 40 в минуту сопровождается двукратным возрастанием показателя общей смертности [20].

Снижение ЧСС при применении β -адреноблокаторов (БАБ) сопровождается 2 положительными эффектами: снижением АД и последующим уменьшением потребности миокарда в кислороде; удлинением времени диастолического наполнения за счет снижения ЧСС, позволяющим увеличить коронарную перфузию. БАБ способны снижать сердечно-сосудистую смертность, внезапную смерть и риск развития повторного ИМ после перенесенного острого ИМ [22, 31].

Недигидропиридиновые антагонисты кальция верапамил и дилтиазем снижают ЧСС на 6–7 в минуту и способны уменьшать риск смерти и нефатального повторного ИМ у пациентов после перенесенного острого ИМ без сердечной недостаточности или систолической дисфункции [9, 30].

В настоящий момент существует достаточно доказательств неблагоприятного влияния повышения ЧСС на прогноз у пациентов, страдающих ИБС, перенесших ИМ [19], и у пожилых [6].

В лечении ССЗ используются препараты разных групп. В частности, препараты, улучшающие прогноз у пациентов с ИБС: антиагреганты (аспирин, клопидогрел — при непереносимости аспирина), липидснижающие препараты — статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (рамиприл, эналаприл, периндоприл), БАБ — после ИМ (метопролол, бисопролол, атенолол) [11]. Несмотря на наличие препаратов, влияющих на прогноз ССЗ, в последние годы не проводилось исследований по лечению стабильной стенокардии.

Кроме того, выделяются препараты, уменьшающие симптомы ИБС: БАБ (метопролол, бисопролол, атенолол), антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, нифедипин), нитраты (эфокс, пектрол, монокинкве), метаболические препараты (триметазидин), ингибитор I_f -каналов синусового узла (ивабрадин) [18].

Хотя препараты разных групп отличаются друг от друга механизмом действия, они обладают одинаковой антиангинальной (уменьшение количества приступов и прини- маемых таблеток нитроглицерина), антиишемической (уве-

личение продолжительности теста с физической нагрузкой), эффективностью, отсутствием доказанных эффектов в улучшении прогноза.

В 1970–1980-е годы было доказано, что при назначении БАБ в госпитальном периоде ИМ снижается общая сердечно-сосудистая смертность, что напрямую связано со степенью уменьшения ЧСС. В настоящее время доказанную прогностическую эффективность БАБ у пациентов, перенесших ИМ, просто экстраполируют (по этическим соображениям) на всю популяцию больных с ИБС, в том числе на тех, у кого ИМ не было [2]. Критерием оценки эффективности действия БАБ является подсчет ЧСС; дозу БАБ можно считать эффективной, если на фоне лечения ЧСС в покое снижается до 55–60 в минуту. К сожалению, в реальной клинической практике это достигается нечасто.

В 2008 г. в отечественные рекомендации по лечению стабильной стенокардии впервые был введен 4-й класс препаратов, рекомендованных для базовой антиангинальной терапии – класс If-ингибиторов. В настоящее время единственным представителем этого класса является инновационный антиангинальный препарат ивабрадин (Кораксан). Он продемонстрировал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с действием БАБ. Ивабрадин был рекомендован больным с противопоказаниями к БАБ или при невозможности принимать последние из-за побочных эффектов, а также для усиления антиишемического эффекта в комбинации с БАБ. Особо следует подчеркнуть доказанную в исследовании BEAUTIFUL прогностическую пользу назначения ивабрадина пациентам с ИБС и ЧСС ≥ 70 в минуту, заключающуюся в снижении потребности в оперативном лечении и в снижении риска ИМ.

В последние годы большое внимание уделяется новому фактору риска неблагоприятных исходов при ИБС – высокой ЧСС. Доказано, что повышение ЧСС является значимым фактором риска развития артериальной гипертензии, атеросклероза, ИМ, возникновения потребности в госпитализации, а также значимо увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Высокая ЧСС рассматривается как предиктор разрыва атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

По данным исследования INVEST, риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается, если ЧСС превышает 70–75 в минуту. В последнее время значительно возрос интерес к снижению ЧСС как самостоятельной терапевтической стратегии ведения пациентов со стабильной стенокардией.

Синусовый узел определяет спонтанную электрическую активность сердца, являясь водителем сердечного ритма. Его роль заключается в постоянной генерации электрических импульсов, которые затем проводятся к миокарду предсердий и желудочков, вызывая согласованное сокращение.

Среди препаратов, влияющих на частоту водителя ритма, выделяются БАБ, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) и препарат нового класса – ингибитор If-каналов синусового узла (ивабрадин).

Традиционно при проведении современных исследований сравнивают 2 группы препаратов – БАБ и ингибиторы If-каналов. Механизм действия БАБ заключается в следующем: воздействие на β -рецепторы пейсмекерной клетки уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, что приводит к закрытию Ca^{2+} -каналов, Na -каналов,

K-каналов, f-каналов (снижению транспорта через них). Результирующим эффектом являются действие БАБ на синусовый узел и кардиомиоциты (снижение ЧСС), нарушение сократимости (уменьшение ударного объема, АД, коронарного кровотока) и релаксации (уменьшение времени наполнения левого желудочка, коронарного кровотока), ограничение дилатации коронарных артерий при физической нагрузке (уменьшение коронарного кровотока при нагрузке).

В отличие от БАБ ивабрадин действует только на уровне синусового узла через f-каналы. Особенностью f-каналов является то, что они смешанные – калиево-натриевые. Известно, что f-каналы расположены преимущественно в синусовом узле. Чем больше открытых f-каналов, тем выше ЧСС. Блокада f-каналов приводит к замедлению спонтанной медленной диастолической деполяризации и удлинению интервала R–R на ЭКГ, т.е. к замедлению ЧСС.

Применение метода регистрации трансмембранных токов (patch-clamp) показало, что f-каналы открыты в течение фазы диастолической деполяризации и закрываются на пике потенциала действия. Ионный ток If, таким образом, является ключевым фактором, определяющим угол наклона кривой спонтанной диастолической деполяризации. Любое замедление диастолической деполяризации будет приводить к снижению ЧСС.

Механизм действия ивабрадина принципиально отличается от такового БАБ. Ивабрадин прямо связывается со специфическим участком белка f-канала, локализованным внутри канала, что тормозит транспорт ионов натрия и калия по f-каналу. В результате снижается величина If-тока, удлиняется фаза спонтанной диастолической деполяризации и замедляется ЧСС [13].

Атенолол увеличивает время снижения левожелудочкового напряжения в ходе изоволюметрической релаксации по сравнению с таковым при использовании Кораксана и в контрольной группе вследствие того, что изменяется функционирование Ca^{2+} -каналов и нарушается процесс расслабления желудочков. При одинаковом замедлении ЧСС Кораксан не влияет на продолжительность систолы и в большей степени, чем атенолол, удлиняет продолжительность диастолы при нагрузке.

Данное обстоятельство особенно важно при ИБС, так как кровенаполнение коронарных сосудов происходит именно во время диастолы. Это значит, что чем длиннее диастола, тем больше крови поступает к сердцу по коронарным сосудам. То есть в отличие от БАБ Кораксан не только уменьшает потребность сердца в кислороде, поступающем с кровью, но и существенно увеличивает его доставку. Следовательно, мы можем говорить о двойном антиишемическом эффекте Кораксана [7, 8].

При нагрузке сохраняется дилатация коронарных артерий, а следовательно, и способность коронарного кровотока к адаптации в ответ на возрастающие потребности сердца, а БАБ вызывают сужение коронарных сосудов и потерю адаптации кровотока во время физической нагрузки, что считается неблагоприятным.

Таким образом, Кораксан действует только на уровне синусового узла, а БАБ нарушают сократимость (уменьшают ударный объем, АД, коронарный кровоток) и релаксацию (уменьшают время наполнения левого желудочка, коронарный кровоток), ограничивают дилатацию коронарных артерий при физической нагрузке (уменьшают коронарный кровоток при нагрузке) [3, 25].

Согласно результатам исследования INITIATIVE, Кораксан на 2/3 снизил частоту приступов стенокардии, а потребность в нитратах короткого действия уменьшил на 75%. Кораксан улучшил все показатели нагрузочных проб с тенденцией к более выраженному эффекту по сравнению с ателололом [27].

Показано, что при сопоставимом уровне ЧСС благодаря селективному снижению ЧСС на фоне Кораксана коронарный кровоток увеличивается больше на 40%, чем на фоне назначения БАБ. Это особенно важно при ИБС и существенном сужении коронарных сосудов, когда любое ослабление кровотока играет определяющую роль в возникновении ишемии (так называемый двойной антиишемический механизм действия Кораксана) [15].

По данным российской программы АЛЬТЕРНАТИВА, у больных ИБС наблюдается в среднем 7,9 приступа стенокардии в неделю при терапии БАБ, 8,1 приступа – без БАБ и всего у 6% больных ИБС приступов нет [1].

По данным Ю. Карпова и соавт., у российских пациентов количество приступов стенокардии в популяции распределяется следующим образом: приступов нет у 5,9% больных, 1–3 приступа в неделю – у 30,8%, 4 и более – у 63,4%. БАБ не принимают 43% больных стенокардией [4].

Анализ результатов российских исследований с включением пациентов с ИБС (ПАРАЛЛЕЛЬ, АЛЬТЕРНАТИВА, ПРЕМЬЕРА и др.) показывает, что систолическое АД в среднем составляет 145–158 мм рт. ст., т.е. существенно выше рекомендованных значений. В исследовании ПРЕМЬЕРА назначение престариума привело к снижению АД в среднем со 158/95 до 126/79 мм рт. ст. и частоты приступов стенокардии – с 3,71 до 0,99 в неделю. В исследовании АЛЬТЕРНАТИВА показано, что частота приступов стенокардии линейно связана с ЧСС. При этом лишь 6% пациентов (из 4248) исходно имели рекомендованные значения ЧСС – менее 60 в минуту, а более чем у 2/3 пациентов ЧСС была >80 в минуту. Назначение блокатора If-тока ивабрадина (Кораксана) снизило ЧСС в среднем с 88 до 66 в минуту, а частоту приступов стенокардии – на 32%.

В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ титрация доз β-адреноблокаторов снизила исходную ЧСС в среднем с 70 до 65 в минуту (т.е. на 8%), а частоту приступов стенокардии – с 11,4 до 8,9 в неделю (на 23%).

БАБ (препараты с отрицательным хронотропным эффектом) часто назначают в неэффективных дозировках, не позволяющих снизить ЧСС до целевых значений (55–60 в минуту). Чем выше ЧСС, тем больше потребность миокарда в кислороде и тем ниже так называемый хронотропный резерв сердца (т.е. меньше разница между ЧСС в покое и при нагрузке, вызывающей приступ).

В исследовании ASSOCIATE выяснено, что добавление Кораксана пациентам, исходно получавшим 50 мг ателолола и имевшим среднюю ЧСС 67 в минуту, приводит к четкому дозозависимому снижению ЧСС, достоверно увеличивает в 2 раза время до появления стенокардии при нагрузке, в 3 раза – до появления лимитирующей стенокардии, а также время до возникновения депрессий ST и общую продолжительность нагрузки.

По дизайну программы КОНТРОЛЬ (2009) пациенты, принимающие БАБ, были рандомизированы в соотношении 4:1, т.е. у 4 пациентов к проводимой терапии добавляли Кораксан, а у 1 пациента врач мог менять терапию так, как считал нужным. Исходная терапия у пациентов обеих групп не имела

принципиальных отличий. Выяснилось, что по сравнению с исследованием 2006 г. половина пациентов продолжают принимать пролонгированные нитраты, ИАПФ принимают всего 69% пациентов, существенно увеличилось число пациентов, принимающих статины (до 56%). Более часто стали использовать следующие БАБ: биспролол и метопролол, но обычно их назначают в половинных дозировках, не позволяющих эффективно контролировать ЧСС и приступы стенокардии.

Проведение терапии в течение 12 нед обусловило достоверное снижение ЧСС и приступов стенокардии в обеих группах. У пациентов, получавших Кораксан, снижение частоты ангинозных приступов было выражено в достоверно большей степени.

В группе Кораксана ЧСС снизилась с 85,9 до 63,2 в минуту, причем значимое снижение ЧСС отмечено уже через 2 нед терапии. В группе произвольной терапии ЧСС снизилась менее выражено и составила в конце терапии 72,9 в минуту. Более существенная разница между группами отмечена в исследовании BEAUTIFUL. Эпидемиологическая часть показала, что у пациентов с ИБС ЧСС в покое >70 в минуту значимо ухудшает прогноз и увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а значит, должна жестко контролироваться у всех больных ИБС.

Частота приступов стенокардии при терапии Кораксаном уменьшилась в среднем с 9 до 1 в неделю. В группе произвольной терапии количество приступов стенокардии снизилось лишь в 2,5 раза и оставалось достаточно высоким – в среднем 4 приступа в неделю. В группе получавших Кораксан число пациентов с 1–2 приступами в последнюю неделю лечения было на 40% меньше, чем при произвольной терапии, а у больных с 3 или более приступами разница была 56%.

Программа КОНТРОЛЬ и исследование BEAUTIFUL подтвердили высокую безопасность и хорошую переносимость комбинации Кораксана и β-адреноблокаторов. Итоги исследования КОНТРОЛЬ являются практическим подтверждением результатов исследований ASSOCIATE и BEAUTIFUL [1].

В исследовании ASSOCIATE Кораксан и плацебо назначали дополнительно к лечению, включавшему в числе прочих препаратов БАБ ателолол (50 мг/сут). По сравнению с плацебо терапия Кораксаном существенно снизила ЧСС в покое. Через 4 мес лечения у пациентов, получавших ателолол и Кораксан, ЧСС была на 9 в минуту меньше, чем у получавших ателолол и плацебо (суммирование разных механизмов действия ателолола и Кораксана на ЧСС).

По сравнению с плацебо Кораксан достоверно улучшил толерантность к физической нагрузке, время до появления стенокардии, изменений на ЭКГ, до прекращения нагрузки и общее время тестирования (достоверные отличия возникают уже через 2 мес терапии и сохраняются через 4 мес терапии) [28]. Добавление Кораксана пациентам, исходно получавшим ателолол, достоверно в 2 раза увеличило время до появления стенокардии при нагрузке, в 3 раза увеличило время до появления лимитирующей стенокардии, до возникновения депрессии ST и общую продолжительность нагрузки [29].

В исследовании BEAUTIFUL изучали применение Кораксана у пациентов с ИБС и левожелудочковой дисфункцией. Клинической целью исследования было изучение действия Кораксана на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с данной патологией, а патофизиологической целью – изучение влияния повышенной ЧСС (>70 в минуту) на риск сердечно-сосудистых осложнений у указанных

больных [18]. Средний возраст обследованных составлял 65 лет; большинство (83%) были мужчины; средний уровень АД – 128/76 мм рт. ст.; ЧСС в покое – 72 в минуту; левожелудочковая фракция выброса – 32% (существенное снижение насосной функции сердца).

Большинство участников исследования (88%) ранее перенесли ИМ (после последнего ИМ прошло в среднем 6 лет), у 52% пациентов ранее были выполнены процедуры по реваскуляризации миокарда. У большинства обследованных (88%) в анамнезе имелся ИМ, более чем у 70% больных была сопутствующая артериальная гипертензия, у 37% – сахарный диабет. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений потребовал назначения пациентам мощной комплексной превентивной терапии [13].

Исследование BEAUTIFUL по масштабности и целям сравнимо с рядом крупных исследований, изучавших влияние терапии на долгосрочный прогноз в популяции. Как упоминалось выше, большинство пациентов в исследовании BEAUTIFUL уже получали рекомендованную официальными руководствами по лечению ИБС интенсивную терапию: БАБ, ИАПФ, антиагреганты, статины. По показателям интенсивности терапии и использования основных классов препаратов у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью исследование BEAUTIFUL превзошло все предшествующие исследования и сравнимо только с исследованием COURAGE. К примеру, эффективность использования БАБ у пациентов с ИМ изучали без применения таких классов препаратов, как иАПФ и статины, что оставляет открытым вопрос об эффективности БАБ в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при их добавлении к современной превентивной терапии.

Исследование BEAUTIFUL выясняло следующие вопросы: является ли ЧСС самостоятельным фактором риска; какой уровень ЧСС можно считать патологическим; способно ли селективное снижение ЧСС влиять на сердечно-сосудистые осложнения; возможно ли с помощью Кораксана улучшить прогноз у пациентов со стабильной стенокардией; безопасно ли сочетание Кораксана с другими пульсурежающими препаратами (БАБ).

Исследование BEAUTIFUL показало, что у пациентов с ЧСС ≥ 70 в минуту существенно выше риск сердечно-сосудистых осложнений, даже если у них проводится оптимальная рекомендованная терапия (БАБ, ИАПФ, статины, антиагреганты). Риск сердечно-сосудистой смертности у них выше на 34%, а госпитализации из-за сердечной недостаточности – на 53%, чем у лиц с ЧСС < 70 в минуту [14].

В исследовании BEAUTIFUL впервые было установлено, что вероятность госпитализации из-за сердечной недостаточности и ее осложнений у пациентов с ЧСС ≥ 70 в минуту при дальнейшем ее повышении непрерывно возрастает с резким скачком после ЧСС 80–89 в минуту. Это говорит о том, что выраженный эффект в отношении улучшения прогноза при сердечной недостаточности наступает при снижении у пациентов исходной ЧСС > 80 в минуту.

Как показало исследование BEAUTIFUL, у пациентов с ЧСС ≥ 70 в минуту риск сердечно-сосудистых осложнений существенно выше, даже если проводится оптимальная рекомендованная терапия; риск ИМ у них выше на 46%, а потребность в реваскуляризации – на 38%, чем у пациентов с ЧСС < 70 в минуту [13, 14].

Риск ИМ, связанный с ЧСС, отличается от такового, связанного с осложнениями стабильной стенокардии; эта за-

Кораксан 7,5 мг

Ивабрадин



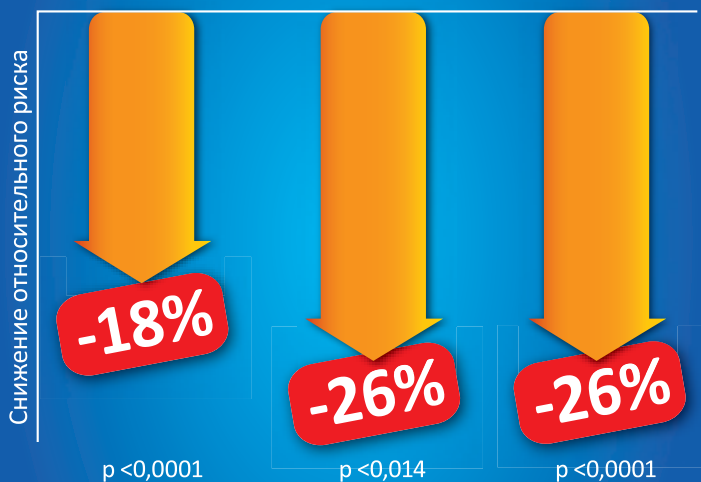
**улучшает прогноз
пациентов с ХСН***



**Комбинированная
первичная
конечная точка****

**Смертность
от ХСН**

**Госпитализация
по поводу ХСН**



** Сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу СН

6,5 тыс. пациентов

**На фоне самой
современной терапии:
9 из 10 пациентов
получали ББ и иАПФ**



* K.Swedberg, M.Komajda, M.Bohm, J.S.Borer, I.FordLancet, A.Dubost-Brama, G.Lerebours, L.Tavazzi, on behalf of the SHIFT investigators, Lancet, Published online August 29, 2010.



висимость не является линейной. Риск ИМ возрастает при ЧСС ≥ 70 в минуту и практически не изменяется при дальнейшем увеличении этого показателя. Выраженное уменьшение риска ИМ может быть достигнуто при снижении ЧСС у пациента с исходно невысоким уровнем ЧСС, превышающим 70 в минуту [13].

Зависимость риска ревазуляризации от ЧСС повторяет зависимость риска ИМ. Потребность в ревазуляризации возрастает при ЧСС ≥ 70 в минуту и практически не изменяется при дальнейшем увеличении ЧСС [13].

В подгруппе у пациентов с ЧСС в покое ≥ 70 в минуту, которые принимали Кораксан в средней дозе 6,64 мг 2 раза в сутки, ЧСС понизилась до 66 в минуту (т.е. на 13 в минуту). Разница ЧСС по сравнению с подгруппой плацебо к концу исследования составила 7 в минуту.

Напомним, что выраженность пульсурежающего эффекта Кораксана прямо зависит от исходного уровня ЧСС: чем последний выше, тем более заметно его снижение на фоне терапии Кораксаном.

Исследование BEAUTIFUL впервые показало, что антиангинальный препарат Кораксан существенно (более чем на 1/3) снижает риск фатального и нефатального ИМ всего за 2 года терапии.

Наглядно продемонстрирован профилактический эффект Кораксана в отношении степени сердечно-сосудистого риска. Терапия Кораксаном позволяет практически полностью нивелировать увеличение риска ИМ, связанное с повышением ЧСС ≥ 70 в минуту.

Исследованием BEAUTIFUL доказано, что антиангинальный препарат Кораксан позволяет существенно улучшить прогноз у пациентов с ИБС. Препарат снижает потребность в ревазуляризации сердца на 30% ($p=0,016$) всего за 2 года терапии.

Таким образом, согласно результатам исследования BEAUTIFUL, Кораксан улучшает прогноз у пациентов с ИБС и ЧСС ≥ 70 в минуту в отношении ряда коронарных событий. Так, риск фатального ИМ снизился на 32%, всех форм ИМ – на 36%; потребность в ревазуляризации миокарда уменьшилась на 30%, суммарный риск ИМ и нестабильной стенокардии – на 22%, суммарный риск ИМ, нестабильной стенокардии и ревазуляризации миокарда – на 23% [14].

Оценивая эффективность Кораксана по влиянию на прогноз, важно отметить, что для предотвращения 1 случая ИМ достаточно пролечить Кораксаном всего 93 пациента в течение года. По этому параметру Кораксан превосходит ИАПФ (229 больных) и БАБ (107 больных) [10, 14, 21].

Важно, что впервые в клинических исследованиях у пациентов, уже получающих оптимальную профилактическую терапию, при добавлении антиангинального препарата Кораксан удалось снизить риск ИМ и ревазуляризации.

Дополнительный анализ данных исследования BEAUTIFUL показал, что у пациентов с приступами стенокардии, приводящими к ограничению физических нагрузок, терапия Кораксаном в течение 2 лет снижает риск конечной комбинированной точки на 24%, а у пациентов с симптомами ишемии и повышенной ЧСС (>70 в минуту) – на 31%. Кроме того, у пациентов с приступами стенокардии Кораксан уменьшает риск развития ИМ на 42%, а при наличии у них ЧСС >70 в минуту – на 73%. Таким образом, пульсурежающий и антиишемический эффект Кораксана может улучшать прогноз у пациентов с ИБС, снижая частоту ССЗ.

Эти данные послужили поводом для создания нового алгоритма антиангинальной терапии, позволяющего выбрать наиболее эффективную стратегию лечения больных ИБС. Если у пациента с ИБС повышена ЧСС (>60 в минуту), первым шагом должно быть назначение препаратов с отрицательным хронотропным эффектом. Это 3 группы препаратов: БАБ, антагонисты кальция недигидропиридинового ряда и препарат нового класса – блокатор I_f-каналов Кораксан. Каждый из них может быть препаратом выбора в зависимости от клинической ситуации и сопутствующих заболеваний [1].

Хорошие результаты терапии Кораксаном можно объяснить не только антиишемическим, но и вазопротективными свойствами в отношении эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза [14, 18].

Увеличению повреждения миокарда способствуют: уменьшение доставки кислорода к миокарду и увеличение потребности в нем, усиление атерогенеза, разрывы бляшек. Уменьшению повреждения миокарда способствуют: увеличение доставки кислорода к миокарду и уменьшение потребности в нем, замедление атерогенеза, отсутствие разрывов бляшек [14, 18].

ЧСС в покое ≥ 70 в минуту нужно расценивать как независимый фактор риска, требующий жесткого контроля и применения всех возможностей для его коррекции.

Показаниями для назначения Кораксана является стабильная стенокардия с ЧСС >60 в минуту. Кораксан можно назначать вместо БАБ при их непереносимости или противопоказаниях к их назначению, а также вместе с БАБ, если их эффект недостаточный и необходимо усиление антиангинального и антиишемического эффектов терапии. Кроме того, как показывают результаты исследования BEAUTIFUL, Кораксан может быть назначен пациентам с ИБС и дисфункцией левого желудочка и ЧСС ≥ 70 в минуту для снижения частоты неблагоприятных коронарных событий.

Оптимальной схемой антиангинального лечения ИБС представляется следующее пошаговое решение. Первым шагом является назначение БАБ, или ивабрадина, или недигидропиридиновых антагонистов кальция. При достижении эффекта (ЧСС и АД – в пределах нормальных значений: соответственно 55–60 в минуту и $<130/80$ мм рт. ст.) продолжают терапию без изменений.

Если ЧСС не достигает 55–60 в минуту, а АД – менее 130/80 мм рт. ст., следует титровать дозы тех препаратов, с которых начато лечение.

Вторым шагом следует комбинирование пульсурежающей терапии, нитратов пролонгированного действия, предуктала МВ; далее обсуждается вопрос об оперативном лечении [18].

Эффекты действия ивабрадина позволяют отнести его к новому классу препаратов для антиангинального лечения ИБС.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

THE HEART RATE-REDUCING AND ANTIISCHEMIC EFFECTS OF IVABRADINE

N. Andreichev, Candidate of Medical Sciences; Z. Galejeva, Candidate of Medical Sciences

Kazan State Medical University

Ivabradine (Coraxan) reduces the risk of coronary complications in patients with ischemic heart disease and a heart rate of ≥ 70 per minute in the absence and presence of anginal attacks. Coralan used as monotherapy and in combination with β -adrenoblockers is safe and well tolerated.

Keywords: ivabradine, Coraxan, β -adrenoblockers, angina on exertion, heart rate.