

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КОРАКСАН У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Е. Деревянных, кандидат медицинских наук,
Л. Поликарпов, доктор медицинских наук,
Р. Яскевич, кандидат медицинских наук,
Е. Козлов, Н. Балашова, кандидат медицинских наук,
Е. Карлухина, кандидат медицинских наук
Красноярский государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск
E-mail: rusene@mail.ru

Добавление к стандартной антиангинальной терапии препарата Кораксан в суточной дозе 10–15 мг у больных с острым коронарным синдромом со склонностью к гипотонии и в связи с этим – со сложностью титрования доз β-адреноблокаторов способствовало увеличению переносимости физической нагрузки, урежению приступов стенокардии, достижению нормокардии без дополнительного снижения АД, а также снижению частоты желудочковых и наджелудочковых аритмий. Отмечена хорошая переносимость исследуемого препарата.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, препарат Кораксан.

Сердечно-сосудистые заболевания – одна из ведущих причин смерти населения [4]. Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) отражает неустойчивость коронарного кровообращения, в основе чего часто лежат надрыв атеросклеротической бляшки в сосуде, тромбоз и ухудшение состояния эндотелия [2]. В настоящее время разработаны базисные схемы лечения ОКС с применением тромболитических, антикоагуляционных, антитромботических средств, β-адреноблокаторов, нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), средств метаболической терапии [1, 3]. Особую группу больных с ОКС составляют лица с низкими цифрами АД, склонностью к тахикардии, приступами стенокардии. У них порой очень сложно увеличивать дозы антиишемических препаратов, так как это может привести к усугублению гипотонии. Поэтому поиск новых подходов к лечению ОКС и предупреждению необратимых повреждений мышцы сердца продолжается.

Нами изучена антиишемическая и антиангинальная эффективность препарата Кораксан у больных с ОКС на фоне стандартной медикаментозной терапии.

В исследование включены 60 человек – мужчин и женщин в возрасте 35–79 лет, в среднем – 66,0±9,1 года [60; 72] с ОКС, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 30 лет; подписанное информированное согласие; диагноз ОКС (до 5 сут от начала развития ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST); клинические при-

знаки тахикардии с электрокардиографическим (ЭКГ) подтверждением; невыполнение реваскуляризации при данном эпизоде ОКС. Критерии исключения: расчетный клиренс креатинина – <20 мл/мин или лечение диализом в связи с терминальной стадией хронической болезни почек; острый перикардит; недавно (<30 дней) перенесенный ишемический инсульт; сердечная недостаточность (СН) IV функционального класса (ФК) по NYHA на момент рандомизации; наличие фибрилляции или трепетания предсердий на момент включения в исследование; неспособность следовать протоколу исследования.

Группы активного вмешательства (n=30) и контроля (n=30) составили пациенты, поступившие не позднее 5 сут от начала развития ОКС, с синусовой тахикардией (частота сердечных сокращений – ЧСС>90 в минуту по результатам ЭКГ в покое) на фоне стандартной антиангинальной терапии, включающей в себя β-адреноблокаторы.

Контрольная и основная группы по возрасту и полу не различались. Группу активного вмешательства составили пациенты со склонностью к гипотонии на фоне стандартной антиангинальной терапии (АД – <100/60 мм рт. ст.), при которой титрование доз β-адреноблокаторов и антагонистов кальция группы верапамила и дилтиазема было затруднительным для достижения целевого уровня ЧСС 55–60 в минуту. К базисному лечению больных данной группы был добавлен препарат Кораксан в суточной дозе 10–15 мг. Механизм действия препарата обусловлен специфическим связыванием ионных f-каналов синусового узла и избирательным подавлением ионных If-токов. Действие препарата направлено исключительно на снижение ЧСС, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде.

У пациентов контрольной группы для достижения целевого уровня ЧСС дозы β-адреноблокаторов титровали; при наличии противопоказаний для их применения назначали антагонисты Ca²⁺ группы верапамила и дилтиазема.

Всех обследуемых после подписания информированного согласия анкетировали, проводили общий клинический осмотр, измерение АД по стандартной методике; за артериальную гипертонию принимали уровни систолического АД (САД) ≥140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – ≥90 мм рт. ст., за артериальную гипотонию – уровни САД <100 мм рт. ст., ДАД – <60 мм рт. ст. У всех пациентов регистрировали ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях, выполняли трансторакальное УЗИ сердца – эхокардиографию (ЭхоКГ), лабораторную диагностику повреждения миокарда (определение уровней МВ-креатинфосфокиназы; тропонина I; сердечного белка, связывающего жирные кислоты и определенного качественным методом). Для контроля эффективности терапии и динамики ЧСС вновь регистрировали ЭКГ в покое, производили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), а также клиническую оценку течения ОКС, включающую в себя определение гемодинамических показателей, оценку изменения числа приступов стенокардии и кратности приема короткодействующих нитратов. При отсутствии противопоказаний, нарушений функции опорно-двигательного аппарата через 12,0±1,2 и 21,0±2,0 сут после начала лечения проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). В максимально возможном темпе пациент шагал в течение 6 мин, при тестировании можно было останавливаться и отдыхать (секундомер не выключали) и затем возобновлять ходьбу. Измеряли пройденное расстояние, оценивали ФК СН по NYHA. Тестирование прекращали при тяжелой одышке, боли в грудной

клетке, выраженном головокружении, боли в ногах. При расстоянии >550 м констатировали норму, при 426–550 м – I ФК СН, при 301–425 м – II ФК, при 151–300 м – III ФК и при расстоянии <150 м – IV ФК СН.

При статистической обработке результатов использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление медианы, стандартных отклонений, стандартных ошибок и т.д.). При использовании параметрических методов анализа предварительно определяли соответствие выборок закону нормального распределения с учетом теста Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилиефорса; при их соответствии нормальному распределению для сравнения использовали t-критерий Стьюдента–Фишера, в случае отклонения выборок от нормы – непараметрические критерии (F-критерий Фишера, критерий Манна–Уитни), корреляционный анализ Спирмена. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы (25-й, 75-й перцентили). В таблице показан дизайн исследования.

По результатам динамического обследования пациентов с ОКС в стационаре (ЭКГ-динамика, ЭхоКГ, маркеры некроза миокарда) в основной и контрольной группах доли больных с диагнозом острого инфаркта миокарда не различались и составили соответственно 55,5 и 52,9% ($p > 0,05$); остальным пациентам поставлен диагноз нестабильной стенокардии. В качестве базисной терапии ОКС все об-

следуемые получали дезагреганты (ацетилсалициловая кислота), β -адреноблокаторы (84,6% – в группе активного вмешательства, 88,6% – в контрольной), ИАПФ (соответственно 74,9 и 70,5%), антагонисты кальция (16,2 и 18,8%), диуретики (преимущественно тиазидные; 49,7 и 53,6%), нитраты (83,6 и 89,3%; $p > 0,05$). То есть значимых различий между группами по частоте базисной терапии ОКС не было (рис. 1).

У пациентов контрольной группы для достижения целевого уровня ЧСС титровали среднесуточную дозу β -адреноблокаторов с $58,8 \pm 3,2$ мг/сут в начале лечения до $96,7 \pm 2,6$ мг/сут к его концу; в группе активного вмешательства доза β -адреноблокаторов не менялась и составила $52,4 \pm 1,7$ мг/сут; этим пациентам с исходно низкими цифрами АД (<100/60 мм рт. ст.) к терапии добавляли Кораксан. В начале лечения его среднесуточная доза – 10 мг при двукратном приеме (утром и вечером), в конце лечения – 12,8 мг.

По результатам ЭКГ покоя при 1-м визите у всех обследуемых диагностировалась синусовая тахикардия со средней ЧСС $94,2 \pm 7,6$ в минуту: в группе активного вмешательства – $96,7 \pm 8,2$ в минуту, в контрольной – $93,3 \pm 6,4$ в минуту ($p > 0,05$). Гетеротопные нарушения ритма, эпизоды ишемии выявляли с помощью ХМ ЭКГ. В группе активного вмешательства на фоне приема β -адреноблокаторов без добавления Кораксана среднесуточная ЧСС составила $70,0 \pm 9,1$ (65,0; 76,0) в минуту, в группе контроля – $68,5 \pm 9,0$ [62; 76]

в минуту ($p \geq 0,05$). У всех пациентов при 1-м визите регистрировались гетеротопные нарушения ритма с разной частотой встречаемости. У $9,3 \pm 4,9\%$ пациентов группы активного вмешательства констатировали эпизоды ишемии миокарда по результатам ХМ ЭКГ, которые у части больных расценивали в дневнике наблюдения как приступы болей в грудной клетке со средней продолжительностью $8,2 \pm 1,4$ мин и максимальной депрессией сегмента ST до 2,2 мм. В контрольной группе такие эпизоды отмечались у $8,8 \pm 6,3\%$ больных и имели продолжительность $9,1 \pm 1,3$ мин. Для купирования приступов стенокардии пациенты использовали короткодействующие нитраты.

В группе активного вмешательства наджелудочковая экстрасистолия наблюдалась у $85,7 \pm 6,7\%$ пациентов, желудочковая экстрасистолия – у $82,1 \pm 8,9\%$, сочетание наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии – у $25,0 \pm 4,4\%$ определялись короткие пароксизмы наджелудочковой тахикардии (всего 17 эпизодов общей продолжительностью $1,5 \pm 0,2$ ч с макси-

Дизайн исследования			
Показатель	Визит		
	1-й (в начале лечения)	2-й (через 12,0±1,2 дня)	3-й (через 21,0±2,0 дня)
Сбор исходной информации о пациенте (демографические данные, анамнез)	+	–	–
Физикальное обследование	+	+	+
Оценка критериев включения/исключения	+	–	–
ЭКГ	+	–	+
ХМ ЭКГ	+	–	+
6-МШТ	–	+	+
Назначение и учет принимаемых препаратов	+	+	+
Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений	–	+	+

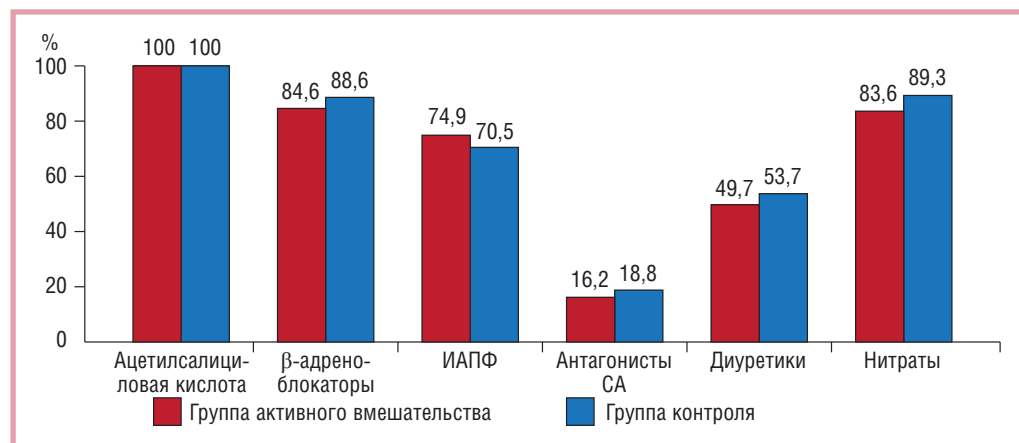


Рис. 1. Частота базисной терапии в основной и контрольной группах, %

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин

мальной ЧСС 171 в минуту), не приводящие к нарушению гемодинамики; клинически пациенты отмечали слабость, сердцебиение, пароксизмы купировались самостоятельно без дополнительного приема антиаритмиков.

В контрольной группе наджелудочковая экстрасистолия наблюдалась у 76,9±5,3% больных, желудочковая экстрасистолия – у 65,3±9,5%; сочетание наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии – у 65,3±9,5%, у 35,7±3,8% выявлены короткие пароксизмы наджелудочковой тахикардии, всего 20 эпизодов общей продолжительностью 1,9±0,4 ч (максимальная ЧСС – 164 в минуту). Пароксизмов желудочковой тахикардии в обеих группах не выявлено. Среднесуточная частота наджелудочковой экстрасистолии в группе активного вмешательства составила 70,5±22,7% [22; 122,5], желудочковой – 8,5±119,9% [2,5; 113,5], в контрольной группе – соответственно 35,0±214,3% [10; 128] и 9,0±105,6% [0; 65]. Различий между группами по частоте возникновения нарушений сердечного ритма не отмечено.

Через 12,0±1,2 и 21,0±2,0 сут проводили 6-МШТ. В группе активного вмешательства пациенты прошли 179,4±7,6 м, в контрольной – 215,7±6,4 м, что соответствовало III ФК по NYHA. К концу исследования в основной группе на фоне приема Кораксана статистически значимо увеличилась переносимость физической нагрузки, прирост составил 32,4±3,2% (237,5±4,3 м; p=0,01), снизились число приступов стенокардии и потребление короткодействующих нитратов: с 1,8±0,2 до 0,4±0,3 таблетки к концу исследования (p=0,03). В контрольной группе также отмечен прирост переносимости физической нагрузки, однако менее выраженный – 20,3±4,2% (259,4±2,6 м; p=0,046) – рис. 2, 3. По данным ХМ ЭКГ, к концу наблюдения в обеих группах уменьшились число лиц с эпизодами ишемии миокарда: с 9,3±4,9 до

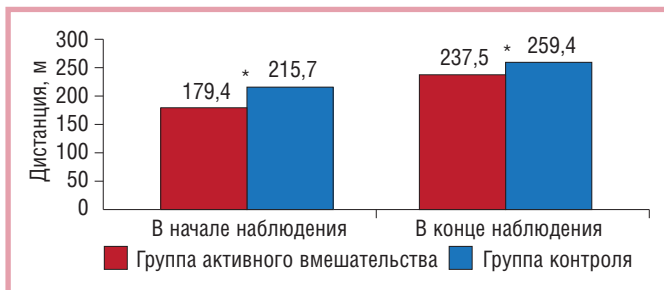


Рис. 2. Дистанция при проведении 6-МШТ у пациентов с ОКС в начале и конце наблюдения в группах активного вмешательства и контрольной; * – различия достоверны при p≤0,05

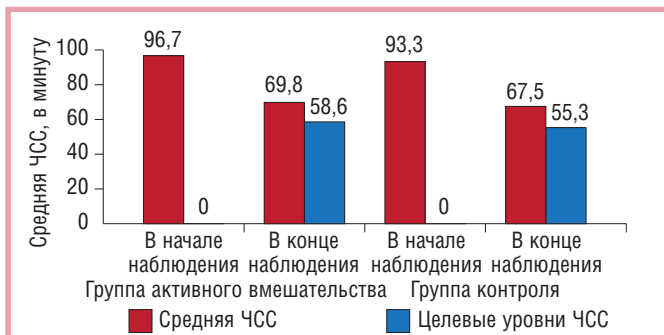


Рис. 3. Динамика ЧСС и достижение целевых уровней в группе активного вмешательства и в группе контроля



- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Краткая инструкция по применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Ивабрадин – селективный и специфический ингибитор If-каналов синусового узла. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС). **Показания к применению:** стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом в монотерапии или в комбинации с β-адреноблокаторами; хроническая сердечная недостаточность: у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Дозировка и способ применения:** внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата 10 мг/сут. Через 3-4 недели суточная доза может быть увеличена до 15 мг/сут. **Противопоказания*:** повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; брадикардия до начала лечения; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов, ингибиторами ВИЧ протеазы; возраст до 18 лет (не изучено); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременность и период лактации. **Побочные действия*:** наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются: изменения световосприятия (фотоския), нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2 или 4 блистера в пачку картонную.

*Полная информация по препарату в инструкции по применению.

Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal doi:* 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885.

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

4,1±2,9% в группе активного вмешательства, средняя продолжительность эпизодов – 5,7±1,1 мин; в контрольной группе – с 8,8±6,3 до 6,4±3,1%, продолжительность эпизодов – 6,1±1,6 мин, т.е. при добавлении к базисной терапии препарата Кораксан у больных с исходно низкими цифрами АД отмечались значимое увеличение переносимости физической нагрузки, уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда, как и в контрольной группе при увеличении доз β-адреноблокаторов.

В группе активного вмешательства по результатам ЭКГ покоя к концу исследования наблюдалось значимое уменьшение средней ЧСС с 96,7±8,2 до 69,8±4,6 в минуту (p=0,01); у 91,3±1,4% достигнута нормокардия (от 60 до 90 в минуту); целевые уровни ЧСС (50–60 в минуту) достигнуты у 58,6% пациентов (средняя ЧСС – 54,3±3,4 в минуту) без дальнейшего снижения системного АД. В группе контроля также регистрировалось урежение сердечного ритма: с 93,3±6,4 до 67,5±5,2 в минуту, у 55,3±4,2% пациентов достигнуты целевые уровни ЧСС (см. рис. 3).

По результатам суточного ХМ ЭКГ отмечено антиаритмическое действие препарата Кораксан на фоне базисной терапии ОКС, которое приводило не только к снижению ЧСС, но и к достоверному уменьшению частоты регистрации желудочковых и наджелудочковых аритмий, более выраженному, чем в группе контроля (рис. 4, 5). При проведении исследования наблюдалась хорошая переносимость препарата, нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, применение в ранние сроки после начала заболевания препарата Кораксан на фоне стандартной терапии у больных с ОКС со склонностью к гипотонии способствовало достижению целевых уровней ЧСС без дальнейшего снижения АД, а также уменьшению числа приступов стенокардии, определяемому как клинически, так и по результатам ХМ ЭКГ. В группе активного вмешательства в сравнении с группой контроля отмечен больший прирост переносимости физической нагрузки по данным 6-МШТ. Препарат Кораксан обладает дополнительной антиаритмической эффективностью, отмечена его хорошая переносимость.

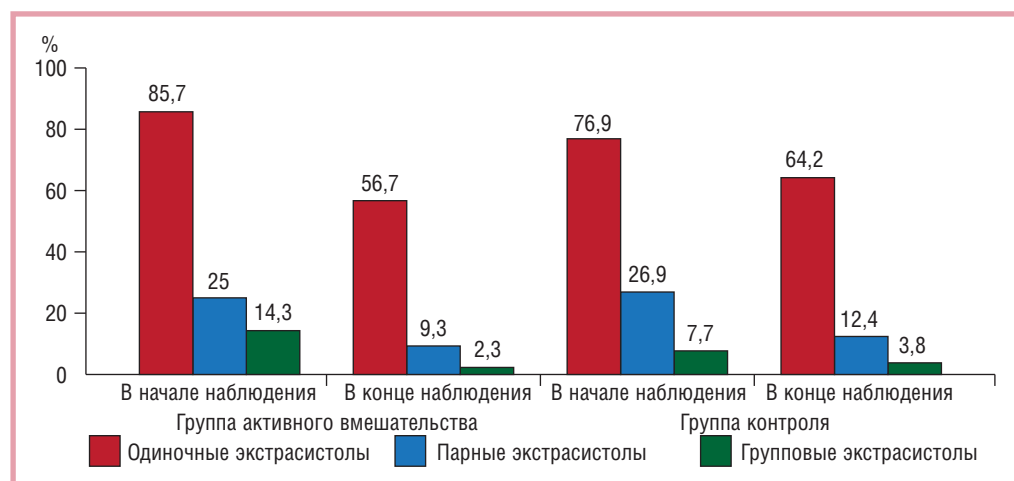


Рис. 4. Динамика частоты наджелудочковой экстрасистолии в группе активного вмешательства и группе контроля, %

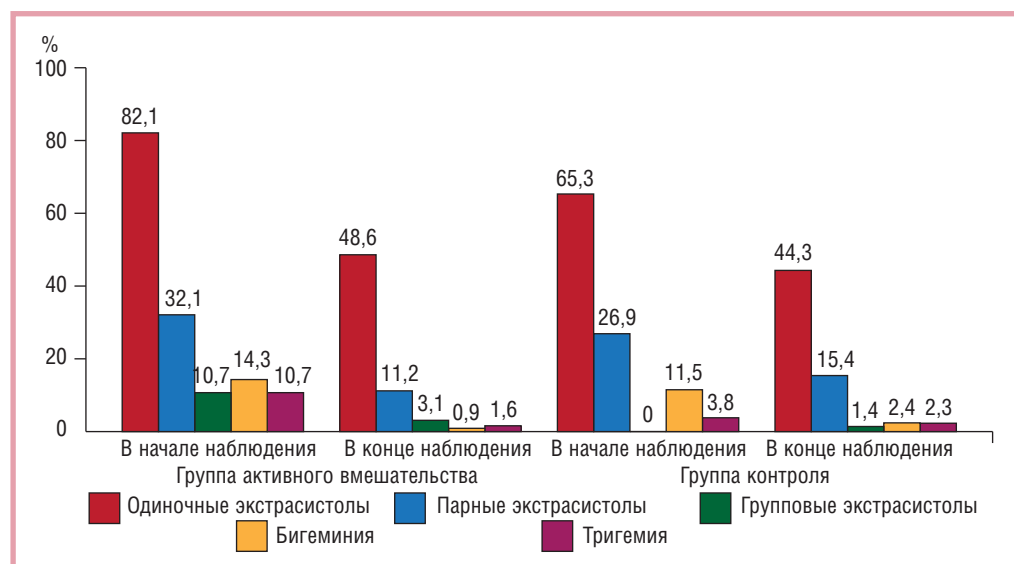


Рис. 5. Динамика частоты желудочковой экстрасистолии в группе активного вмешательства и группе контроля, %

Литература

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности // Украинський кардіологічний журнал. – 2000; 4: 85–92.
- Арутюнов, П. Статины – острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения // Клини. фармакол. и тер. – 2001; 10: 2–8.
- Новые подходы к диагностике и формулировке диагноза «Инфаркт миокарда». Рекомендации Европейского кардиологического общества. 2000; –22 с.
- Onwuanyi A., Clarke A., Vanderbush E. Cardiovascular disease mortality // J. Natl. Med. Assoc. – 2003; 95 (12): 1146–51.

USE OF CORAXAN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

E. Derevyannykh, L. Polikarpov, R. Yaskevich, E. Kozlov, N. Balashova, E. Karpukhina

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk

Addition of Coraxan in a daily dose of 10–15 mg to standard antianginal therapy in acute coronary syndrome patients prone to hypotension and, in this connection, the complexity of titration of β-adrenoblockers promoted an increase in exercise endurance, a reduction in the number of angina attacks, achievement of normocardia, without additionally lowering blood pressure, as well as a decrease in the frequency of ventricular and supraventricular arrhythmias. The test drug was noted to be well tolerated.

Key words: acute coronary syndrome, Coraxan.