



ФИЛОСОФИЯ
ЗДОРОВЬЯ

М.Г. Глезер

КОРАКСАН В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Пример рационального выбора
антиангинальной терапии
в случае непереносимости β -адреноблокаторов

Москва 2007



Глезер Мария Генриховна, доктор медицинских наук, профессор

**Зав. лабораторией функциональных методов исследования
и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний
ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 59**

**Профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии
ФППО ММА им. И.М.Сеченова**

**Руководитель секции «Проблемы женского здоровья»
Всероссийского научного общества кардиологов**

«Каждый приступ стенокардии может быть последним. Грозность и сплошь и рядом внезапность припадка, его распространенность во всех странах в достаточной мере объясняют тот интерес к этому синдрому, который существует во всем мире.

Сущность грудной жабы как клинического синдрома сводится к двум основным пунктам: боль и смерть. Правилom можно считать положение, что каждый припадок грудной жабы может быть последним».

(Д.Д. Плетнев, 1932)

Мы позволили себе начать этот текст с определения стенокардии, приведенного профессором Д.Д. Плетневым на выступлении в Берлинском медицинском обществе во время русско-немецкой недели, в связи с тем, что, несмотря на прошедшие 70 лет и внедрение методов хирургического лечения, проблемы, обусловленные недостаточным эффектом применяемой терапии, сохраняются. Проведенный мета-анализ исследований BARI, CABRI, RITA, EAST показал, что в течение первого года после хирургического лечения стенокардия выявляется у 10–30% пациентов, а к третьему году приступы стенокардии отмечаются у 30–50% больных.

В то же время в исследовании TIBBS было отчетливо продемонстрировано, что сохраняющиеся эпизоды ишемии снижают выживаемость пациентов, и большее число эпизодов ишемии в неделю четко предсказывает большую летальность (*рисунок 1*).

Следует особо подчеркнуть, что даже после оперативного вмешательства многие из пациентов продолжают принимать антиангинальные препараты. Так, по данным французского регистра, β -адреноблокаторы используют около 70% пациентов, антагонисты кальция – до 24% и нитраты – около 40% больных, и эти цифры не отличаются принципиально от тех, которые отмечаются у пациентов, не подвергавшихся реваскуляризационным процедурам. Эти данные очень близки тем, которые приведены в NHLBI Dynamic registry США, где в среднем 30% пациентов после

реваскуляризационных процедур получают нитраты, антагонисты кальция и более 60% – β -адреноблокаторы.

Таким образом, несмотря на то, что оперативное лечение, несомненно, оказывает лучшее влияние на прогноз у пациентов со стенокардией, оно не решает полностью проблемы лекарственной терапии.

В качестве антиангинальных противоишемических препаратов в настоящее время используют нитраты, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы и Предуктал МВ. Причем первые три группы являются препаратами, влияющими на параметры гемодинамики, а последний оказывает антиангинальный и антиишемический эффект, предотвращая развитие запускающих ишемический каскад метаболических изменений в миокарде.

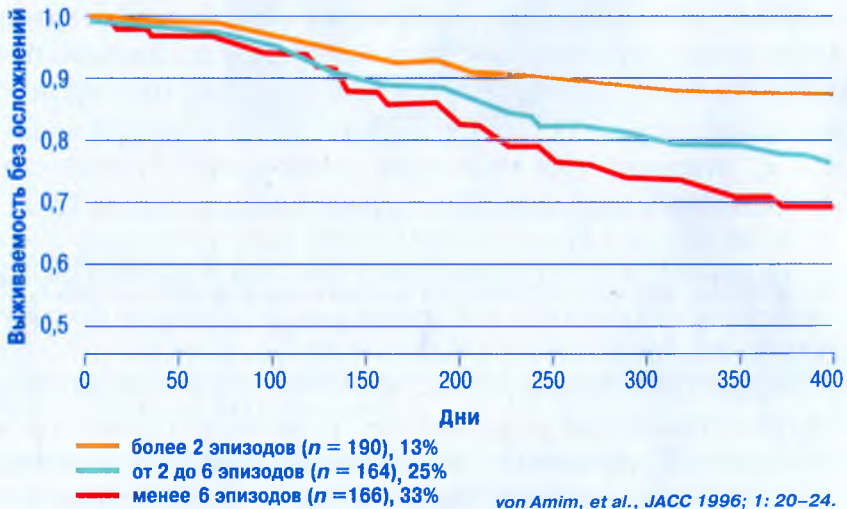


Рисунок 1

Исследование TIBBS. Выживаемость пациентов со стабильной стенокардией без осложнений до первого события (смерть, ИМ, НС, АКШ, ТКА)

Современные представления о применении антиангинальных препаратов сводятся к следующему:

- ▶ короткодействующие нитраты следует использовать для купирования приступов стенокардии. С целью предупреждения приступов стенокардии используют динитраты и моонитраты так, чтобы в течение суток оставался период более 8–16 часов для уменьшения вероятности развития толерантности к терапии;
- ▶ β -адреноблокаторы являются препаратами выбора для лечения больных со стенокардией II функционального класса;
- ▶ в комбинации с другими антиангинальными препаратами (нитратами, дигидропиридиновыми антагонистами кальция, Предукталом МВ) β -адреноблокаторы используют у пациентов с III–IV функциональным классом стенокардии;
- ▶ преимущество β -адреноблокаторов особенно отчетливо проявляется при сочетании стенокардии с артериальной гипертонией, суправентрикулярными нарушениями ритма, нагрузочными желудочковыми нарушениями ритма, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, с мигренями, тремором;
- ▶ доза β -адреноблокатора должна быть подобрана так, чтобы систолическое артериальное давление (АД) не снижалось ниже 100 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений (ЧСС) была в пределах 50–60 в 1 мин.

Достижение целевых значений ЧСС является одной из наиболее важных составляющих успешного лечения пациентов со стенокардией.

В качестве примера можно привести следующий расчет. Если пациент имеет в покое ЧСС 80 уд/мин, а болевой приступ возникает у него при нагрузке, когда ЧСС достигает 110 уд/мин, то его хронотропный резерв составляет $110 - 80 = 30$ уд/мин. Если назначение β -адреноблокатора снизит ЧСС до 50 уд/мин, то его хронотропный резерв увеличится вдвое ($110 - 50 = 60$ уд/мин) и, соответственно, увеличится возможность выполнять физическую нагрузку. Кроме того, β -адреноблокаторы уменьшают выражен-

ность прироста АД и ЧСС на нагрузку, и, следовательно, пороговой величины ЧСС (110 уд./мин.) пациент достигнет при существенно большей величине нагрузки.

В настоящее время показано, что более высокая ЧСС имеет неблагоприятное прогностическое значение и ассоциируется с повышенным риском общей и внезапной смерти, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в различных популяциях: в общей популяции, у пациентов с артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, ИБС. Известно также, что назначение β -адреноблокаторов обеспечивает лучший прогноз пациентам с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью (рисунок 2).

Снижение частоты сердечных сокращений на 10 ударов в минуту у ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, снижает смертность на 26%.

Однако существует много клинических ситуаций, в которых β -адреноблокаторы не могут быть назначены. Так, по данным реги-

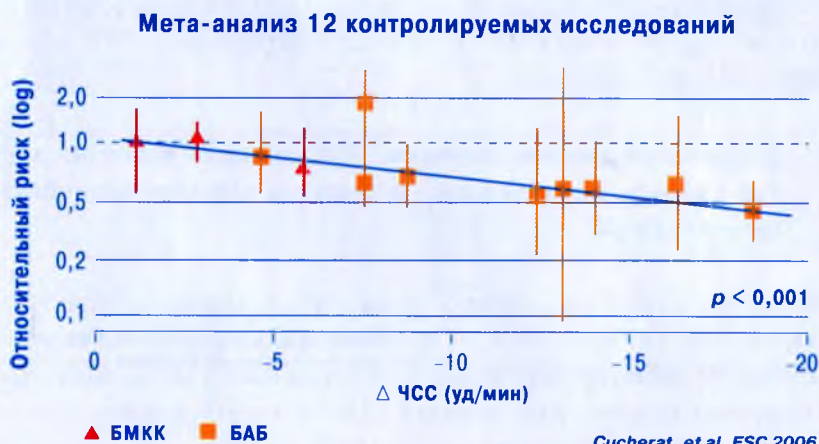


Рисунок 2

Снижение ЧСС и СС смертность после ОИМ

стра REACH, среди пациентов с хронической ИБС β-адреноблокаторы получают 64% пациентов. По результатам мета-анализа исследований, объединившем данные о 55 315 пациентах, после инфаркта миокарда β-адреноблокаторы принимают лишь 58% пациентов, и используемые дозы составляют лишь 30–50% от рекомендованных. Среди пациентов с сердечной недостаточностью частота назначений β-адреноблокаторов составляет 30–50%. Особенно большие сложности возникают у лиц пожилого возраста, которые имеют много сопутствующих заболеваний. Среди причин, по которым врачи не могут назначить β-адреноблокаторы, на первом месте указывают возраст старше 75 лет – 43,8%, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) – 37,2%, гипотонию – 4,0%, тяжелую СН (IV ф.к. по NYHA) – 11,4%, сахарный диабет – 3,5%, атрио-вентрикулярную блокаду 3%, заболевания периферических сосудов – 1,1%, другие причины – 10,4%.

Таким образом, примерно у половины пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы возможность назначения β-адреноблокаторов реально отсутствует. Кроме того, часть пациентов из-за боязни побочных эффектов, в числе которых называют эректильную дисфункцию, депрессию, нарушения сна, мышечную слабость, отказываются от приема β-адреноблокаторов.

При противопоказаниях к назначению β-адреноблокаторов пациентам со стабильной стенокардией могут быть назначены недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), либо применена новая стратегия лечения пациентов – назначен КОРАКСАН (Ивабрадин).

Кораксан является первым препаратом в новом классе лекарственных средств, и механизм его отрицательного хронотропного действия обусловлен ингибированием f-каналов, которые находятся исключительно в пейсмекерных клетках синусного узла. Эти каналы получили свое названия от слова *funny* (забавный, странный) в связи с необычными свойствами: через эти каналы внутрь клетки одновременно проходит ток натрия и калия, что не характерно для других каналов, и активация их происходит при гиперполяризации,

а не при деполяризации клеточной мембраны. Было установлено, что именно этот входящий внутрь ток через f-каналы отвечает за формирование фазы спонтанной диастолической деполяризации потенциала действия. Ивабрадин, ингибируя ток натрия и калия через эти каналы, уменьшает угол наклона кривой спонтанной диастолической деполяризации, что приводит к более позднему возникновению потенциала действия и, тем самым, к замедлению ЧСС.

То есть ивабрадин может быть назначен при стабильной стенокардии во всех случаях, когда не могут быть назначены β -адреноблокаторы.

Кораксан не влияет на центральную гемодинамику, то есть не изменяет величину АД, сердечный выброс и периферическое сопротивление. В связи с чем он может быть с успехом использован в тех ситуациях, когда назначение β -адреноблокаторов и антагонистов кальция невозможно.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В качестве примера приводим наблюдение пациента Т., 52 лет, который считает себя больным с 2002 года, когда при физической нагрузке (ходьбе) стали появляться редкие приступы загрудинных болей, жгучего характера, которые иррадиируют в горло, нижнюю челюсть, сопровождаются чувством онемения левого локтя, плеча. Боли проходили самостоятельно после прекращения нагрузки в течение 5–10 минут. До 2005 года к врачам не обращался, несмотря на то, что боли беспокоили чаще.

22 февраля 2005 года был госпитализирован в ГКБ № 59 в связи с учащением в течение 2 недель до 5–6 раз в сутки приступов стенокардии при физической нагрузке (подъем на 2–3 этажа, ходьба в умеренном темпе на 30–50 метров, а также после еды и при выходе на холод), сопровождавшихся приступами удушья. Это состояние было расценено как нестабильная стенокардия, проведено соответствующее лечение, и пациент был выписан с рекомендациями провести коронароангиографию. Была назначена медикаментозная терапия: аспирин 0,125 мг, симвастатин 10 мг на ночь, Престариум 2 мг с рекомендацией дальнейшего увеличения доз до 8 мг,

метопролол в дозе 25 мг утром и 12,5 мг вечером и Предуктал МВ 35 мг × 2 раза в день.

Назначенная терапия вполне соответствует современным рекомендациям, когда для улучшения прогноза больным с ИБС назначают дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и β-адреноблокаторы (перенесшим инфаркт миокарда). С целью же уменьшения частоты приступов стенокардии назначают антиангинальную терапию в виде комбинации липофильного β-адреноблокатора и миокардиального цитопротектора для обеспечения воздействия на разные звенья патогенеза заболевания.

Однако после выписки пациенту не была продолжена терапия симвастатином и Предукталом МВ. Вновь появились приступы болей, был назначен кардикет, затем метопролол был заменен на атенолол. На фоне такого изменения терапии у пациента возникли осложнения в виде снижения АД, которое ранее было нормальным, сопровождавшееся эпизодами головокружения и слабостью. Несмотря на последовательную отмену ИАПФ, уменьшение дозы кардикета до 20 мг, АД у пациента было 100–90/70–60 мм рт. ст. Амбулаторный подбор дозы атенолола не сопровождался существенным успехом. У пациента частота приступов болей была достаточно большой (от 2–3 до 5–6 приступов в день в зависимости от уровня физической нагрузки или скорости ее выполнения) и в июне 2006 года он обратился в амбулаторно-кардиологическое отделение ГКБ № 59. На момент обращения он принимал аспирин 0,125 мг, атенолол 25 мг × 2 раза в сутки, кардикет 20 мг – днем.

Из анамнеза жизни

Не курит. Алкоголь употребляет редко – по праздникам. В семье сердечно-сосудистыми заболеваниями никто не страдал.

Данные физикального обследования

При осмотре – правильного телосложения, нормального питания: рост 158 см, вес 48 кг, индекс массы тела – 19,3 кг/м². Состоя-

ние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски. В легких – дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений 14 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД лежа 100/70 мм рт. ст., ЧСС – 63 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Отеков нет.

Данные лабораторного обследования

При проведении лабораторных исследований в анализах крови и мочи особых изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови выявлена дислипидемия IIa типа по Фредериксону, что выразилось в повышении уровня общего холестерина (5,94 ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (4,35 ммоль/л), при отсутствии значительных изменений в уровне триглицеридов (1,3 ммоль/л) и липопротеидов высокой плотности (1,0 ммоль/л).

Коррекция терапии

В связи с выявленной дислипидемией и в соответствии со стандартом ведения больных ИБС пациенту настоятельно был рекомендован прием статинов. Через 4 недели от начала приема симвастатина в дозе 10 мг отмечено отчетливое улучшение показателей в виде снижения уровня холестерина (до 3,88 ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (до 2,54 ммоль/л – на 45%), триглицеридов (до 0,66 ммоль/л), при сохраненном уровне ЛПВП (1,03 ммоль/л).

Второе изменение, которое было проведено в терапии: отменен кардикет, как препарат, который реально может поддерживать низкие цифры АД.

Кроме того, пациент рассказывал, что в основном приступы стенокардии беспокоят его утром и вечером при ходьбе на работу и с работы. В течение дня эти боли появлялись лишь при увеличении интенсивности работы, поэтому рекомендация принимать кардикет днем лишена большого смысла: она не обеспечивает предупреждения возникновения приступов в периоды времени, которые наиболее важны для этого пациента. Мы рекомендовали пациенту иметь при себе короткодействующий нитроглицерин, который он мог бы принимать непосредственно перед выходом на улицу, либо изокет спрей, который обеспечивает не только

быстрый, но и более продолжительный эффект, и использовать это по ситуации, когда пациент знает, что ему предстоит работа, обычно вызывающая у него приступы стенокардии.

Данные инструментального обследования

При проведении ЭХО-кардиографического исследования существенных изменений не выявлено – глобальная систолическая функция сохранена, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, КДО 80 мл, КСО 30 мл, ТМЖП – 1,1 см, ТЗСЛЖ – 1,16 см ММЛЖ – 225 г, ИММЛЖ – 154 г/м².

ЭКГ, зарегистрированная в покое, также не выявила существенных изменений: ритм синусовый, полувертикальная позиция электрической оси сердца, отмечено недостаточное нарастание зубца R в отведениях V1–V3, однако с учетом данных ЭХО-КГ это не позволяет говорить о рубцовых изменениях миокарда и, скорее, служит признаком имеющейся гипертрофии миокарда левого желудочка.

Пациенту проведена проба с дозированной ступенеобразно возрастающей физической нагрузкой на велоэргометре, начиная с мощности 50 Вт и последующим повышением на 25 Вт каждые 3 минуты.

Пациент выполнил нагрузку 50 Вт 3 мин. и 75 Вт – 1 мин. 46 сек. Нагрузка прекращена из-за возникновения боли стенокардического характера, одышки. На ЭКГ (*рисунок 3*) зарегистрирована депрессия ST в отведениях II, III, aVF, V4–V6. На максимуме нагрузки ЧСС – 121 уд/мин и АД – 120/75 мм рт. ст. В восстановительном периоде отмечено на 10-ой минуте появление косо нисходящей депрессии ST и отрицательного зубца T.

Таким образом, можно констатировать, что проба у нашего пациента положительная, толерантность к физической нагрузке средняя, время выполненной работы ВВН составила: 4 мин. 46 сек., а объем выполненной работы ОВР – 275 Вт.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Необходимость изменения терапии совершенно очевидна, однако возможности слишком ограничены, так как исходно низкое АД, которое ограничивает пациенту его повседневную ак-

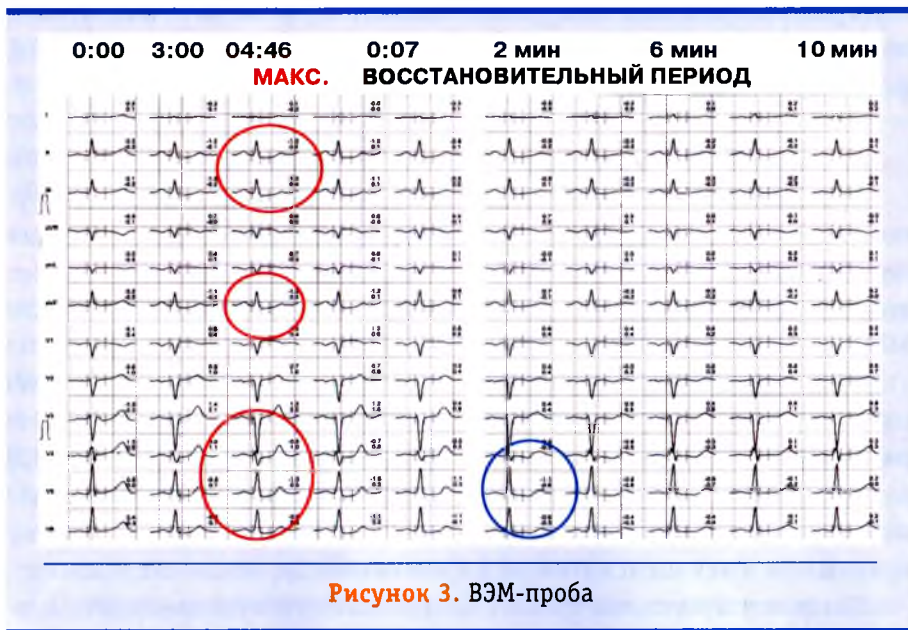


Рисунок 3. ВЭМ-проба

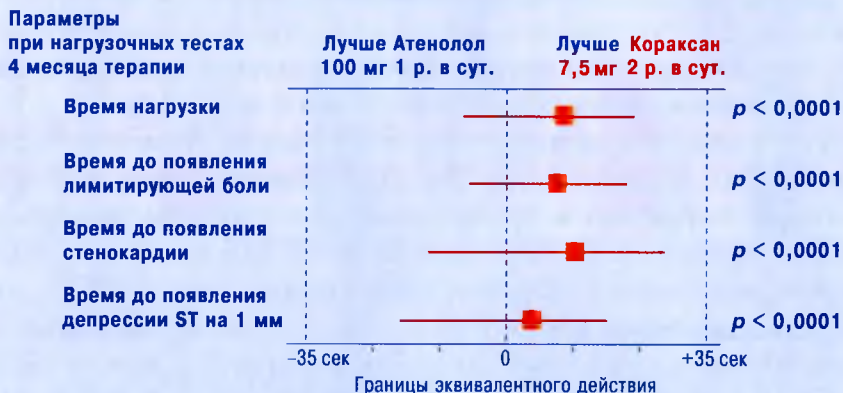
тивность, не позволяет проводить дальнейшего увеличения доз β -адреноблокаторов, добавлять антагонисты кальция или использовать нитраты.

К этому времени в России был зарегистрирован препарат Кораксан, который, как уже указывалось, может оказывать отрицательный хронотропный эффект без влияния на системную гемодинамику.

В предрегистрационных исследованиях было четко доказано наличие у Кораксана выраженного антиангинального и противоишемического эффекта по сравнению с плацебо и, что особенно важно, сравнимую клиническую эффективность с классическими антиангинальными препаратами (атенололом и амлодипином) по способности предупреждать возникновение приступов болей, увеличивать время до возникновения лимитирующей боли, депрессии ST на ЭКГ и время выполнения нагрузки (рисунки 4 и 5).

Результаты этих исследований послужили основанием для включения Кораксана в новые рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии в ка-

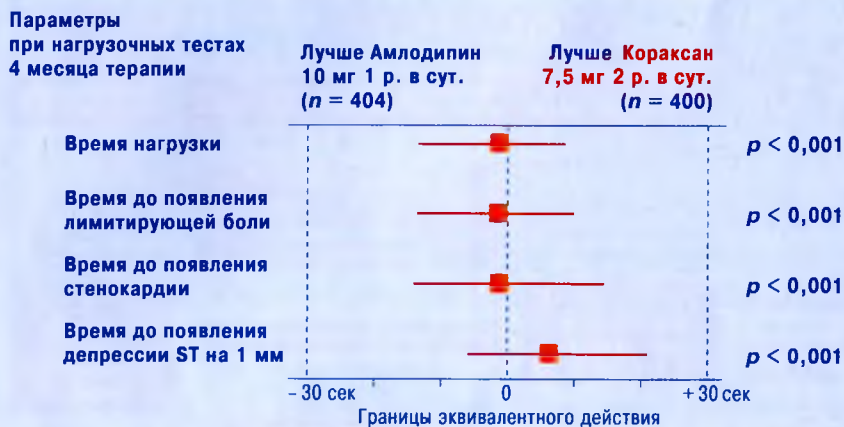
INITIATIVE trial: International Trial of the Antianginal effects of IVabradinE compared to atenolol



Tardif J. C., et al. Eur Heart J 2005; 26: 2529–36.

Рисунок 4

Эффективность Кораксана не отличается от эффективности Атенолола



Ruzylo W., et al. Eur Heart J 2004;25: A878 (Abstract).

Рисунок 5

Эффективность Кораксана не отличается от эффективности Амлодипина

честве терапевтической альтернативы β -адреноблокаторам (рисунк 6).

Важно еще раз подчеркнуть очень хорошую переносимость препарата, отсутствие значимого эффекта на другие органы и системы и отсутствие влияния на артериальное давление в связи с особенностями механизма действия (рисунк 7).

Есть еще доводы в пользу назначения такому больному Кораксана вместо β -адреноблокатора. При сравнительном изучении действия Кораксана и пропранолола на коронарную гемодинамику при нагрузке было показано, что Кораксан не препятствует увеличению скорости коронарного кровотока и диаметра коронарных артерий (рисунк 8), а также снижению их сопротивления во время физической нагрузки, в отличие от пропранолола. Полагают, что подобное действие β -адренобло-



Рисунок 6

Алгоритм лечения больных стабильной стенокардией – 2006 г.

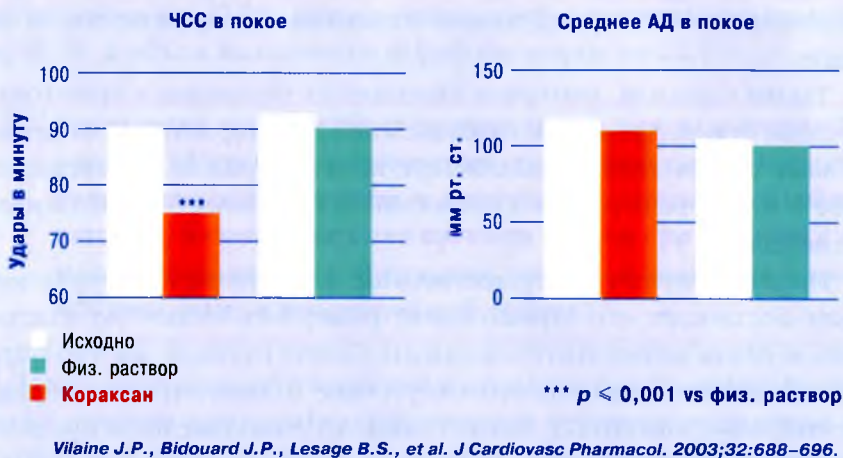


Рисунок 7

Кораксан: отсутствие влияния на артериальное давление

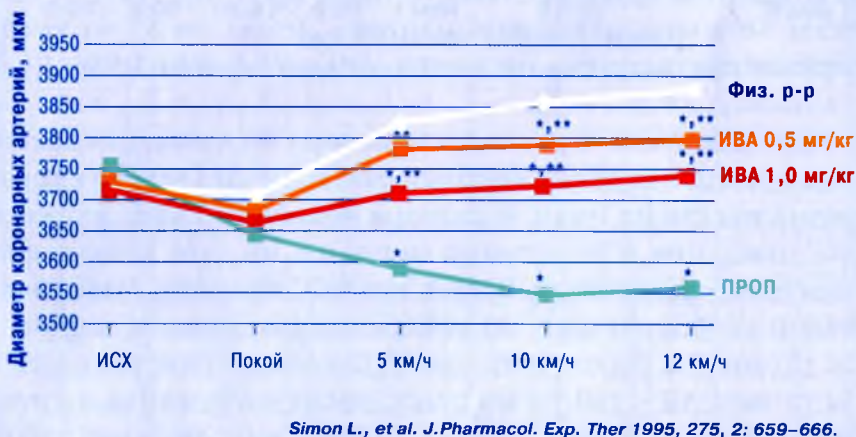


Рисунок 8

Влияние Ивабрадина и пропранолола на средний диаметр коронарных артерий в покое и при нагрузке (тредмилл) в экспериментальном исследовании

каторов на коронарный кровоток отчасти обусловлено их относительным стимулирующим влиянием на α_2 -рецепторы сосудов.

Таким образом, учитывая склонность больного к гипотонии на фоне стандартной противоишемической терапии и учащению в связи с этим ангинозных болей, начата терапия Кораксаном в дозе 5 мг \times 2 раза (после постепенной, в течение 5 дней, отмены атенолола).

Пациент отмечает существенное улучшение самочувствия, боли беспокоят его значительно реже, возникают не каждый день и стали менее интенсивными. Самое главное, на что обратил внимание пациент, это отсутствие неблагоприятных ощущений, обусловленных гипотонией: АД сохраняется в пределах нормальных значений.

Через 1,5 месяца от начала лечения больному была проведена повторная велоэргометрическая нагрузка на фоне приема Кораксана.

Выполнена нагрузка 50 Вт 3 мин. и 75 Вт 2 мин. 33 сек., возник дискомфорт за грудиной, боли не было, пробу прекратили из-за отказа больного продолжать нагрузку. Депрессия ST на высоте нагрузки зарегистрирована лишь в одном отведении V5 до 1,4 мм (рисунк 9).

При сравнении выраженности депрессии в момент времени, когда прекратили пробу в первый раз (до начала лечения Кораксаном), то есть на 1 мин. 40 сек. при мощности 75 Вт, депрессия ST в отведении V5 составила лишь 0,6 мм, что существенно меньше, чем до лечения. Важно, что ЧСС при этом была аналогичной той, которая отмечалась при первой пробе – 122 уд/мин. На высоте нагрузки ЧСС у пациента повысилась до 132 уд/мин, АД – 140/80 мм рт. ст., время выполнения нагрузки увеличилось до 5 мин. 33 сек., а объем выполненной работы составил 337 Вт.

Таким образом, лечение Кораксаном по сравнению с исходным лечением атенололом привело к следующим изменениям: в покое лежа ЧСС стала ниже на 16%, АД систолическое выше на 10%.

При нагрузке: двойное произведение на максимуме нагрузки увеличилось на 27,2%, время выполнения нагрузки увеличилось на 18,9%, а объем выполненной работы вырос на 22,7%.

Увеличение хронотропного резерва сердца при назначении Кораксана обеспечило выраженный антиангинальный эффект и увеличение толерантности к физической нагрузке у пациента, которому невозможно было провести адекватную терапию с помощью традиционных препаратов, которые помимо влияния на ЧСС оказывают и гипотензивный эффект.

Можно полагать, что введение в клиническую практику Кораксана позволит проводить эффективную терапию пациентам со стабильной стенокардией во многих ситуациях, когда это не представлялось возможным ранее. Так, например, это могут быть пациенты, которые не переносят терапию β -адреноблокаторами, в частности из-за гипотонии, как это было у нашего пациента.

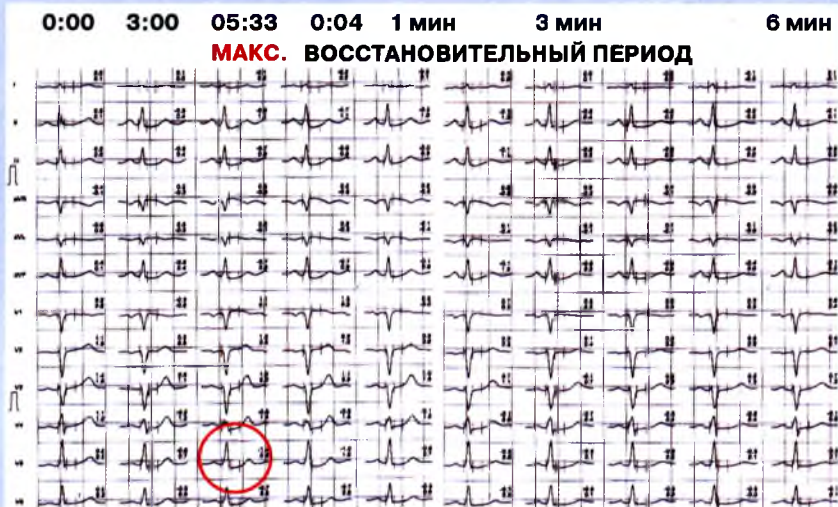


Рисунок 9.

ВЭМ-проба на фоне приема Кораксана

Либо это могут быть пациенты, которым невозможно назначить β -адреноблокаторы из-за наличия сопутствующих заболеваний, таких как бронхиальная астма, обструктивные заболевания легких, атеросклеротические заболевания периферических артерий. Кораксан может быть препаратом выбора в лечении пациентов, у которых β -адреноблокаторы вызывают побочные эффекты в виде депрессий, нарушений сна, мышечной усталости. В ряде случаев пациенты боятся принимать β -адреноблокаторы из-за возможности появления эректильной дисфункции, либо ее усиления – это также довольно значительная группа пациентов со стенокардией, которые благодаря назначению Кораксана смогут получать адекватное лечение стенокардии.

Таким образом, современное лечение больных стенокардией представляет собой два больших блока, соответствующих двум основным направлениям:

1. Основное лечение, направленное на улучшение прогноза и предупреждения прогрессирования заболевания, которое профессор Steg обозначил по первым буквам рекомендованных мероприятий, как **BASIC (основной)** – Бета-адреноблокаторы, Антиагреганты, Статины, Ингибиторы АПФ, Контроль факторов риска.

2. Антиангинальная терапия, которую мы назвали **БАНТИК**: Бета-адреноблокаторы, Антагонисты кальция, Нитраты, Триметазидин МВ и Кораксан.

Beta-blockers

(dose to achieve β -blockade)

Antiplatelet therapy

Statins (LDL goal << 1g/L)

ACE-Inhibitor

(Perindopril 8 mg/Ramipril 10 mg)

Control of risk factors

Бета-адреноблокаторы

Антагонисты кальция

Нитраты

Триметазидин МВ

Кораксан

УДК 616.12-009.72-085.22

ББК 54.101

Г53

Глезер М.Г.

Г53 Кораксан в лечении стабильной стенокардии. — М.: ООО «Компания Медиком», 2007. — 16 с.

ISBN 978-5-91264-003-2

ISBN 978-5-91264-003-2

Тираж 15000 экз.

© ООО «Компания Медиком»

© Коллектив авторов

