

Новый класс сердечно-сосудистых препаратов: селективный I_f-ингибитор каналов синусового узла

 Н.А. Егорова

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

В 2005 г. Европейское агентство по регистрации лекарственных средств и Фармакологический комитет РФ зарегистрировали **Кораксан** (действующее вещество – ивабрадин) – первый I_f-ингибитор избирательно и специфического действия каналов sinoatriального соединения. Кораксан был зарегистрирован как средство для симптоматического лечения стабильной стенокардии у больных с синусовым ритмом, имеющих противопоказания к применению β-адреноблокаторов или их непереносимость. Ивабрадин обладает антиишемическим и антиангинальным эффектами, обусловленными снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Повышение ЧСС в значительной степени увеличивает потребность миокарда в кислороде и в усилении коронарного кровотока у больных **ишемической болезнью сердца** (ИБС). Крупные эпидемиологические исследования подтверждают роль высокой ЧСС покоя как важного предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, а также у здоровых людей. Применение β-блокаторов у пациентов, перенесших **инфаркт миокарда** (ИМ), подтвердило, что снижение ЧСС приводит к уменьшению смертности.

В исследовании **BEAUTIFUL** было показано, что у пациентов с ИБС и дисфункцией **левого желудочка** (ЛЖ) именно ЧСС >70 уд./мин является самостоятельным неблагоприятным фактором, значительно ухудшающим прогноз. Риск сердечно-сосу-

дистой смертности у этих пациентов возрастает на 34%, риск фатального и нефатального ИМ – на 46%, потребность в реваскуляризации на 38%, даже при проведении оптимальной терапии. Добавление к лечению Кораксана у пациентов с ИБС и ЧСС >70 уд./мин позволяет улучшить прогноз, снижая риск фатального и нефатального ИМ, а также потребность в реваскуляризации. При этом Кораксан можно безопасно комбинировать с любыми препаратами для лечения ИБС, включая антагонисты кальция и β-блокаторы.

Электрофизиологические свойства кардиомиоцитов

Высокая ЧСС как фактор низкой физической тренированности или плохого общего состояния здоровья сопровождается более высоким уровнем коронарной, сердечно-сосудистой и внезапной смерти, ассоциируется с повышением смертности у пациентов с ИБС, ИМ, у пожилых.

Частота сердечных сокращений определяет:

- потребление кислорода миокардом и ишемический порог миокарда;
- время диастолического наполнения коронарных артерий (и, соответственно, время коронарного кровотока);
- повышенное влияние катехоламинов (определяющий фактор уменьшения вариабельности сердечного ритма – маркера возникновения жизнеугрожающих аритмий);

- атерогенное действие, связанное с увеличением уровня в крови холестерина липопротеидов низкой плотности;
- гемодинамический стресс в виде тахикардии (фактор “напряжения сдвига”) приводит к развитию атеросклероза коронарных, подвздошных и почечных артерий в связи с изменением высвобождения эндотелием факторов роста;
- снижение растяжимости сонных артерий как один из признаков атеросклеротического поражения.

Генерация импульсов специализированными пейсмейкерными клетками синусового узла происходит в результате изменения разности потенциалов между внутренней и внешней поверхностями клеточной мембраны — преходящей деполяризации мембран клеток (I фаза потенциала действия).

В покое кардиомиоциты имеют постоянную разность электрических потенциалов между внутренней и внешней поверхностями клеточной мембраны — трансмембранный потенциал покоя, составляющий примерно –90 мВ. Этот потенциал поддерживается трансмембранными ионными токами с участием Na⁺-K⁺-насоса. Деполяризация клетки возникает при поступлении положительных ионов внутрь клетки, продолжается до уравнивания электрохимического градиента и определяет собой потенциал действия, который затем перемещается по проводящим путям и стимулирует сокращение кардиомиоцитов.

В электрофизиологии кардиомиоцитов выделяют фазы быстрой деполяризации, быстрой реполяризации, плато и фазы медленной реполяризации, относящиеся к потенциалу действия, а также фазу потенциала покоя. В специализированных пейсмейкерных клетках сердца фаза медленной реполяризации переходит в фазу спонтанной диастолической (пейсмейкерной) деполяризации, которая доводит мембранный потенциал до порогового значения, при кото-

ром запускается потенциал действия. Спонтанная диастолическая деполяризация возникает за счет действия ионного Na⁺-K⁺-насоса, обеспечивающего поток положительных ионов внутрь клетки.

Механизм действия Кораксана

Ивабрадин (Кораксан) — первый селективный I_f-ингибитор, обладающий пульсурежающим действием и не оказывающий отрицательного инотропного эффекта, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость и артериальное давление (АД). Антиишемический и антиангинальный эффект ивабрадина обусловлен снижением ЧСС вследствие ингибирования ионных I_f-токов в синоатриальном соединении.

Ингибирование ионных I_f-токов играет ключевую роль в контроле ЧСС. Катехоламины, стимулируя активность аденилатциклазы, увеличивают выработку циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который способствует открытию f-каналов, тогда как подавление ацетилхолином выработки цАМФ тормозит их открытие. Кораксан специфически связывается с f-каналами синусового узла и таким образом снижает ЧСС.

При поддержании мембранного потенциала на уровне –35 мВ (т.е. при закрытых f-каналах) связывания Кораксана с клетками синусового узла не происходит. Способность ингибировать f-каналы возникает при более низком значении трансмембранного потенциала, когда канал находится в открытом состоянии. Тогда Кораксан способен достичь связывающего участка, расположенного внутри поры f-канала, подавить I_f-ток и обеспечить эффективное снижение ЧСС.

Такие особенности связывания Кораксана с f-каналами определили концепцию “зависимой терапевтической полезности”: уровень связывания Кораксана зависит от

уровня открытия f-каналов и ЧСС, причем эффективность Кораксана возрастает при большей ЧСС. На практике это значит, что у пациентов с исходно более высокой ЧСС ее снижение будет более выраженным и позволит максимально приблизить ее к целевому уровню <math>< 60</math> уд./мин. В то же время у пациентов с исходно не очень высоким уровнем ЧСС эта особенность Кораксана обеспечивает высокую безопасность в плане возникновения брадикардии.

Избирательно подавляя ионные I_f -токи на уровне синусового узла, Кораксан снижает скорость спонтанной диастолической деполяризации без изменения максимального диастолического потенциала. В результате увеличивается интервал времени между потенциалами действия и снижается ЧСС в зависимости от выраженности тахикардии и пропорционально концентрации активного вещества.

При концентрации Кораксана, в 100 раз превышающей терапевтическую, отмечалось легкое снижение активности кальциевых каналов L-типа, не приводящее к значительному подавлению тока ионов кальция. Эти данные позволяют предположить отсутствие негативного эффекта Кораксана на сократительную функцию миокарда, однако для применения Кораксана у больных с систолической дисфункцией миокарда необходимы дополнительные клинические подтверждения.

Влияния Кораксана на кальциевые каналы T-типа в формировании потенциала действия синусового узла выявлено не было. Влияние Кораксана на I-калиевый ток фазы реполяризации потенциала действия отмечалось только при превышении терапевтической концентрации более чем в 30 раз.

Фармакокинетика ивабрадина

Ивабрадин быстро всасывается после перорального приема. Пиковая концентрация в плазме достигается через 1–1,5 ч, не-

зависимо от дозы препарата. Биодоступность препарата после перорального приема приближается к 40% и не зависит от дозы или приема пищи.

Средний объем распределения ивабрадина составляет 1,4 л/кг. Средняя концентрация в плазме при достижении равновесного состояния составляет 10 мг/мл, связь с белками плазмы – около 70%. Равновесная концентрация препарата достигается в течение 24 ч.

Ивабрадин подвергается активному метаболизму в печени с участием цитохрома CYP3A4. Одновременный прием ингибиторов CYP3A4 приводит к повышению максимальной концентрации и времени полувыведения препарата, увеличивая степень снижения ЧСС. Применение индукторов печеночного метаболизма способно уменьшить площадь под фармакокинетической кривой ивабрадина, не оказывая влияния на параметры ЭКГ.

Время полувыведения ивабрадина при регулярном приеме составляет около 2 ч. Выводится препарат в виде метаболитов в равной степени печенью и почками, менее 10% принятой дозы обнаруживается в моче в неизменном виде.

Гемодинамические свойства Кораксана

Гемодинамические свойства Кораксана определяются увеличением интервала времени между двумя потенциалами действия синусового узла. Это обеспечивает снижение ЧСС без системных гемодинамических эффектов, дозозависимое уменьшение потребления кислорода миокардом, улучшение регионарной сократимости миокарда в зоне сниженного коронарного кровотока.

При терапии Кораксаном не происходит изменения среднего АД и снижения сократительной способности миокарда, сохраняется более благоприятная динамика расслабления миокарда ЛЖ (что важно для со-

хранения объема ЛЖ при сердечной недостаточности).

При дисфункции ЛЖ под действием инотропных препаратов может увеличиваться высвобождение норадреналина, усиливаться тахикардия и гипотония, что вызовет усиление ишемии миокарда. В такой ситуации применение Кораксана окажет важную роль в ограничении ЧСС без снижения положительного инотропного эффекта. Это обеспечит улучшение миокардиального кровотока и стабилизацию гемодинамики у пациентов с сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком.

Преимущества ивабрадина выявляются и при лечении пациентов с синдромом постуральной ортостатической гипотонии, синусовой узловой тахикардией по механизму "re-entry", упорной синусовой тахикардией, когда невозможно назначение β-блокаторов или блокаторов медленных кальциевых каналов (препаратов с отрицательным инотропным и/или гипотензивным эффектами, которые могут усилить симптоматику заболевания).

Влияние ивабрадина на интервал QT

Удлинение скорректированного (соотношенного с ЧСС) интервала QT (QTc) под действием препаратов с отрицательным хронотропным эффектом связано с более высоким риском смерти как у пациентов с заболеваниями сердца, так и в общей популяции. Удлинение QTc является фактором, за счет изменения процесса реполяризации желудочков предрасполагающим к возникновению потенциально фатальной желудочковой тахикардии типа "пируэт". При клиническом изучении ивабрадина подтверждено отсутствие изменений интервала QTc на фоне терапии.

У пациентов со стабильной стенокардией и нормальными электрофизиологическими параметрами Кораксан не вызывал значимого замедления проведения импульсов по предсердиям или желудочкам сердца. Это

говорит о способности ивабрадина сохранять рефрактерные периоды предсердий, время атриовентрикулярного проведения и длительность периода реполяризации.

Не рекомендуется применять Кораксан одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон, пентамидин, цизаприд, эритромицин и др.). Совместное применение Кораксана с подобными препаратами может усилить урежение ЧСС, что требует более тщательного контроля за состоянием пациента. В то же время по данным исследования BEAUTIFUL совместное применение Кораксана с β-блокаторами и антагонистами кальция является безопасным и не требует дополнительного контроля.

Антиангинальный и антиишемический эффекты

Антиангинальный и антиишемический эффекты Кораксана (в дозе 7,5 или 10 мг 2 раза в день) у пациентов со стабильной стенокардией сравнимы с аналогичными эффектами атиенолола (100 мг/сут) и амлодипина (10 мг/сут).

ЧСС и величина двойного произведения (ЧСС × АД) в покое и при максимальной физической нагрузке как показатель потребления кислорода миокардом были значительно ниже в группе пациентов, получавших Кораксан, по сравнению с амлодипином. Частота нежелательных эффектов (НЭ) при этом была сравнимой, была показана хорошая переносимость Кораксана.

Антиангинальный эффект Кораксана сохраняется при длительном регулярном применении без развития фармакологической толерантности. Синдрома отмены после прекращения приема препарата не выявлено.

Нежелательные эффекты

Наиболее частыми НЭ при применении Кораксана были нарушения зрительного

восприятия (фотопсии), умеренно выраженные и спонтанно исчезающие в ходе терапии. Фотопсии (преходящие изменения яркости в ограниченной зоне зрительного поля) инициировались резким изменением интенсивности освещения при рассмотрении блестящих предметов в ярком свете и возникали у 14,5% пациентов. Только у 1% пациентов появление фотопсий стало причиной отказа от лечения или изменения обычного распорядка дня. Механизм возникновения фотопсий — ингибирование f-каналов в клетках сетчатки. Частым НЭ является расплывчатость зрения. НЭ со стороны зрения могут ограничивать применение препарата у пациентов, управляющих различными транспортными средствами или работающих на конвейерных производствах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы частыми НЭ были брадикардия, предсердно-желудочковая блокада I степени, желудочковая экстрасистолия; редкими — сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия. Редкими НЭ со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота, запор или диарея. Среди общих НЭ часто наблюдались головная боль, головокружения, редко — одышка, мышечные судороги. К редким лабораторным изменениям относятся гиперурикемия, эозинофилия крови, повышение уровня креатинина в плазме.

Показания и противопоказания

Преимущества Кораксана перед β -адреноблокаторами возможны при стабильной стенокардии в сочетании со следующими состояниями:

- бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких;
- эректильная дисфункция;
- атеросклероз периферических артерий;
- симптомы слабости;
- депрессия;
- нарушения сна;
- отсутствие эффекта от β -блокаторов;

- умеренные нарушения атриовентрикулярного проведения;
- сахарный диабет со значительными колебаниями гликемии;
- нормальное АД.

Необходимо **соблюдать осторожность при назначении Кораксана** в следующих случаях:

- атриовентрикулярная блокада II степени;
- одновременный прием других препаратов, снижающих ЧСС;
- артериальная гипотония;
- острый период инсульта;
- умеренная печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность;
- пигментная дегенерация сетчатки.

Не рекомендуется применять Кораксан у детей и подростков младше 14 лет, поскольку его эффективность и безопасность у данной возрастной группы не изучалась.

Противопоказания к применению Кораксана:

- повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- ЧСС в покое <60 уд./мин (до начала лечения);
- синдром слабости синусового узла;
- синоаурикулярная блокада;
- атриовентрикулярная блокада III степени;
- наличие искусственного водителя ритма;
- острый инфаркт миокарда;
- кардиогенный шок;
- нестабильная стенокардия;
- выраженная артериальная гипотония (АД <90/50 мм рт. ст.);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV стадии по классификации NYHA;
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлда–Пью);
- одновременное применение сильных ингибиторов изофермента цитохрома P450 CYP3A4 (противогрибковые средства группы азолов — кетоконазол, итраконазол; макролиды — кларитромицин, эритромицин для приема внутрь,

джозамицин, телитромицин; ингибиторы ВИЧ-протеаз — нелфинавир, ритонавир; нефазадон);

- беременность, кормление грудью.

Данные исследования BEAUTIFUL

В январе 2005 г. было начато международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ивабрадина у пациентов со стабильной ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ. Исследование BEAUTIFUL оценивало эффективность ивабрадина по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 39\%$). Это первое исследование, изучавшее влияние изолированного снижения ЧСС ивабрадином на прогноз у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ. Первичная комбинированная конечная точка исследования — время до возникновения первого из следующих событий: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, госпитализация по поводу острого ИМ, госпитализация по поводу манифестации или прогрессирования сердечной недостаточности.

В 660 исследовательских центрах 10947 человек (в возрасте ≥ 55 лет без сахарного диабета и ≥ 18 лет с сахарным диабетом) были рандомизированы в группы плацебо или ивабрадина (5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед, а затем 7,5 мг 2 раза в сутки). В обеих группах больные получали терапию антиагрегантами (94%), статинами (74%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (90%), β -блокаторами (87%). Среди β -блокаторов наиболее часто использовались карведилол, биспролол и метопролол, дозы β -блокаторов в среднем составляли около 50% от максимальных. Период наблюдения длился от 18 до 36 мес.

Результаты исследования BEAUTIFUL были представлены на Европейском кон-

грессе кардиологов в сентябре 2008 г. Назначение Кораксана пациентам с ИБС, дисфункцией ЛЖ и ЧСС >70 уд./мин позволило улучшить прогноз у этих больных. Хотя различия по первичной конечной точке не были получены, результаты исследования показали улучшение прогноза по коронарным осложнениям. Кораксан снижал риск фатального и нефатального ИМ на 35%, потребность в реваскуляризации — на 30%, частоту госпитализаций по поводу ИМ или нестабильной стенокардии — на 22%.

Важно отметить, что эти результаты были получены у пациентов, которые исходно уже получали оптимальную с современной точки зрения терапию, включающую статины, антиагреганты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Эти результаты доказывают не только прогностическую значимость повышенной ЧСС, но и важность эффективного контроля этого показателя. Селективное снижение ЧСС Кораксаном позволяет значительно улучшить прогноз у больных ИБС с ЧСС >70 уд./мин. Кораксан безопасен в применении одновременно с пульс-урежающими препаратами, включая β -блокаторы и антагонисты кальция.

Рекомендуемая литература

- Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место ивабрадина — первого I_f ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Качественная клиническая практика. 2006. № 1. С. 10–22.
- Cook S., Togni M., Schaub M.C. et al. High heart rate: cardiovascular risk factor? // Eur. Heart J. 2006. № 27. P. 2387–2393.
- DiFrancesco D. If current inhibitors: properties of drug-channel interaction // Selective and Specific If Channel Inhibitor in Cardiology / Ed. by Fox K. L.: Science Press Ltd., 2004. P. 1–13.
- Fox K., Ferrari R., Tendera M. et al. Rationale and design of a randomised double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patient with sta-

ble coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study // Amer. Heart J. 2006. P. 860–866.

Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2008. V. 372. P. 807–816.

Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr., Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study // Amer. Heart J. 1987. V. 113. P. 1489–1494.

McGovern P.G., Pankow J.S., Shahar E. et al. Recent trends in acute coronary heart disease – mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators // N. Engl. J. Med. 1996. V. 334. P. 884–890.

Ruzyllo W., Tendera M., Ford I. et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patient with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised double-blind, multicetre noninferiority trial // Drugs. 2007. V. 67. № 3. P. 393–405.

Tardif J.C., Ford I., Tendera M. et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina // Eur. Heart J. 2005. V. 26. P. 2529–2536.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства.

Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.