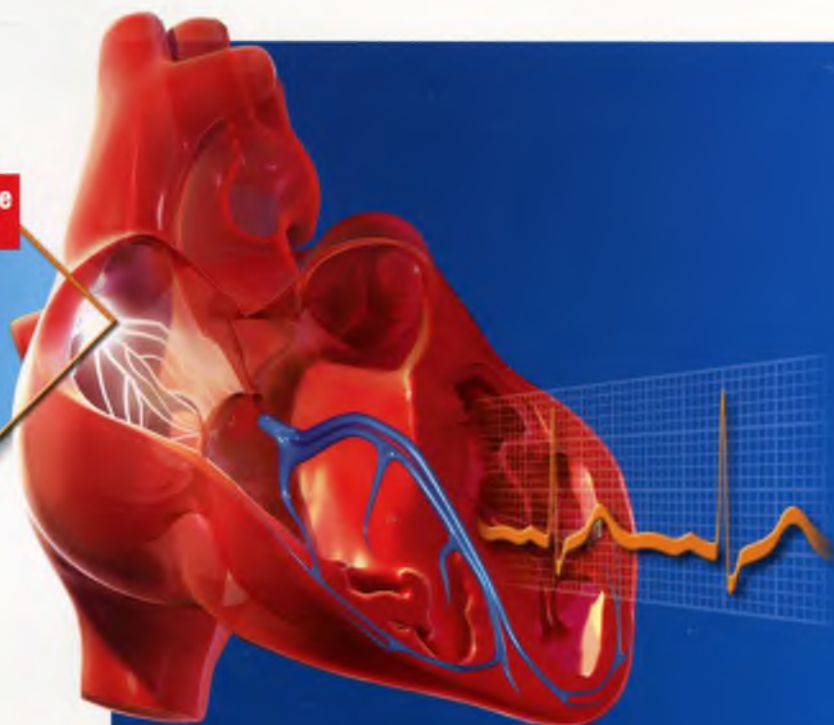


# Кораксан®

Ивабрадин

Первый  $I_f$  ингибитор селективного и специфического действия



**От уникальных преимуществ до признания ишемической болезни сердца**

**Кораксан®**  
Первый  $I_f$  ингибитор селективного и специфического действия

**От уникальных преимуществ до признания в лечении ИБС**

**01** В этой лекции представлены уникальные преимущества Кораксана, первого  $I_f$  ингибитора селективного и специфического действия, в лечении больных ишемической болезнью сердца.

Антиишемическая и антиангинальная эффективность Кораксана была изучена в ходе крупнейшей исследовательской программы из когда-либо проводившихся в области стабильной стенокардии. Доказанная антиангинальная эффективность Кораксана послужила основанием для его включения в новые Европейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии 2006 г.

**Ионные токи  $I_f$  синусового узла – ключевой фактор регуляции частоты сердечных сокращений**

Синусовый узел

Каналы синусового узла

Ca канал T-типа, Ca канал L-типа, K канал, f-канал

0 мВ, -50 мВ, -70 мВ

500 смс

50 пА

CaL, CaT, NaCa

Robinson RB, DiFrancesco D. *Fundamental and Clinical Cardiology*, № 4. Marcel Pecker. 2001:151-170.

**02** Синусовый узел генерирует потенциал действия и является водителем ритма сердца. В клетке синусового узла расположены различные ионные каналы, такие как кальциевый канал, калиевый канал и f-канал.

Каждый канал определяет ток ионов, который влияет на различные характеристики потенциала действия. Среди ионных токов  $I_f$  являются основными в регуляции спонтанной диастолической деполяризации потенциала действия. Таким образом,  $I_f$  токи синусового узла – это ключевой фактор регуляции частоты сердечных сокращений.

**Селективное подавление  $I_f$  токов приводит к действию только на снижение частоты сердечных сокращений**

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>

0 мВ, -40 мВ, -70 мВ

Кораксан

Замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию

Adapted from: Thollon C, et al. *Br J Pharmacol*. 1994;112:37-42  
DiFrancesco A, et al. *Drugs*. 2004;64:1757-1765.

**03** Кораксан специфически связывается с f-каналами и селективно подавляет  $I_f$  токи. Подавление  $I_f$  токов приводит к замедлению спонтанной диастолической деполяризации. Результатом этого воздействия является увеличение времени до развития нового потенциала действия, таким образом происходит снижение частоты сердечных сокращений.



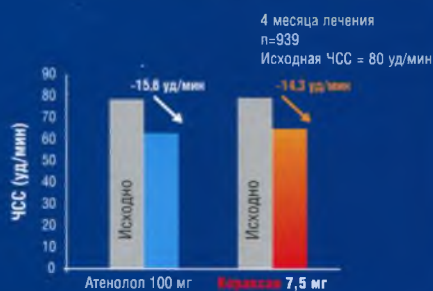
**Кораксан®**  
Первый L-ингибитор селективного и специфического действия

- специфическое связывание с f-каналом синусового узла
- селективное подавление  $I_f$  токов
- без влияния на другие токи синусового узла
- замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию потенциала действия
- Кораксан является единственным препаратом, обеспечивающим действие только на снижение частоты сердечных сокращений, что лежит в основе уникальных фармакологических свойств

## 04 Итак:

- Кораксан специфически связывается с f-каналами синусового узла
  - Кораксан избирательно подавляет  $I_f$  токи, не влияя на другие ионные токи в клетках синусового узла
  - замедляя спонтанную диастолическую деполяризацию потенциала действия, Кораксан обеспечивает действие только на снижение частоты сердечных сокращений
- Это определяет уникальные фармакологические свойства Кораксана.

## Снижение частоты сердечных сокращений



Кораксан снижает ЧСС в такой же степени, как атенолол

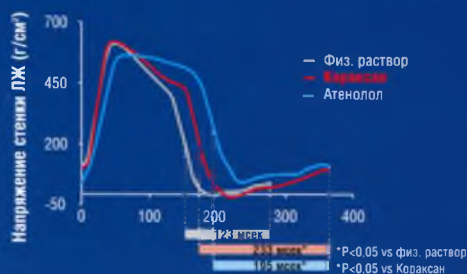
Tardif JC et al. Eur Heart J. 2005;26:2529-2536.

## 05 Снижение Кораксаном частоты сердечных сокращений было оценено клинически в исследовании с участием пациентов с ИБС в сравнении с атенололом.

Кораксан в дозе 7,5 мг 2 раза в день снижает частоту сердечных сокращений в такой же степени, что атенолол в дозе 100 мг в день.

Действие только на снижение ЧСС приводит к существенным клиническим преимуществам в лечении пациентов с ИБС.

## Увеличение продолжительности диастолы



Продолжительность диастолы определяет субэндокардиальный кровоток

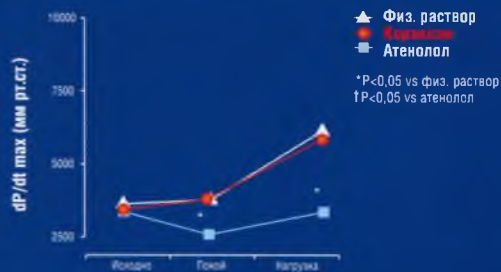
Colin Petal. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284:H676-H682.

## 06 Снижение Кораксаном частоты сердечных сокращений увеличивает продолжительность диастолы.

На данном графике продолжительность диастолы оценивалась путем измерения нарастания напряжения стенки левого желудочка. Как представлено на графике, продолжительность диастолы значительно увеличивается при применении Кораксана по сравнению с атенололом при такой же степени снижения частоты сердечных сокращений.

Экспериментальные исследования показали, что продолжительность диастолы является главной детерминантой субэндокардиального кровотока. Следовательно, увеличивая продолжительность диастолы, Кораксан обеспечивает улучшение коронарной перфузии и предупреждает развитие ишемии миокарда.

### Сохранение сократимости миокарда



Кораксан обеспечивает адекватную адаптацию левого желудочка к нагрузке

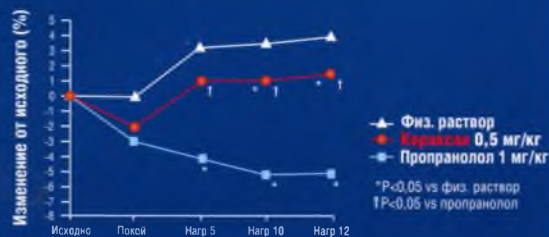
Colin P et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284:H676-H682

**07** Снижение Кораксаном частоты сердечных сокращений не сопровождается отрицательным инотропным эффектом и, таким образом, сохраняется давление в левом желудочке во время нагрузки.

Кораксан сохраняет скорость нарастания давления в левом желудочке во время физической нагрузки в отличие от атенолола, который существенно снижает этот показатель. Это снижение отмечается в покое и становится существенным при физической нагрузке.

Следовательно, Кораксан обеспечивает адаптацию левого желудочка к нагрузке.

### Сохранение диаметра коронарной артерии



Кораксан предупреждает развитие ишемических эпизодов

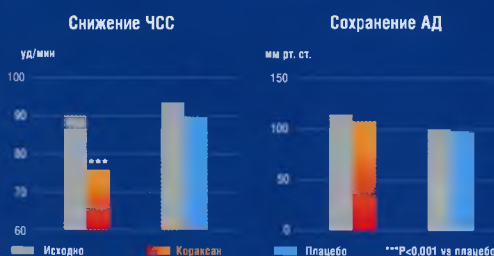
Simon L et al. J Pharmacol Exp Ther. 1995; 275:659-666.

**08** Действие Кораксана только на снижение частоты сердечных сокращений позволяет сохранить и адаптацию коронарных сосудов к физической нагрузке.

В данном эксперименте Кораксан сохранял диаметр коронарных артерий в покое и при физической нагрузке в отличие от пропранолола, который значительно уменьшал диаметр коронарных артерий.

Таким образом, Кораксан обеспечивает оптимальное увеличение притока крови к миокарду, особенно во время физической нагрузки, предупреждая возникновение эпизодов ишемии.

### Сохранение артериального давления



У 40% пациентов с ИБС отмечается нормальное или низкое артериальное давление

Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage BS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;32:688-696.  
Daly A et al. Euro Heart Survey. Eur Heart J. 2005;26:996-1010.

**09** Действие Кораксана только на снижение частоты сердечных сокращений не сопровождается изменением показателей артериального давления.

В данном исследовании Кораксан значительно уменьшал частоту сердечных сокращений, но сохранял показатели артериального давления в покое. Клинические исследования также подтвердили стабильность показателей артериального давления у больных ИБС на фоне терапии Кораксаном. Так как у 40% пациентов с ИБС отмечается нормальное или пониженное артериальное давление, это свойство Кораксана делает его препаратом выбора для таких больных.

## Сердечно-сосудистые эффекты различных антиангинальных препаратов, снижающих ЧСС

	β-блокаторы	Верапамил, дилтиазем	Кораксан®
ЧСС	↓↓	↓	↓↓
Сократимость миокарда	↓	↓	∅
Проводимость	↓	↓	∅
Возбудимость	↓	∅	∅
Артериальное давление	↓	↓	∅

**10** Итак, Кораксан в отличие от других антиангинальных препаратов действует только на снижение частоты сердечных сокращений. Это лежит в основе его антиишемической эффективности при сохранении других параметров, таких как сократимость, проводимость и возбудимость миокарда, артериальное давление. Это было подтверждено программой по оценке клинической эффективности и безопасности Кораксана.

## Увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм



**11** Это исследование проводилось с участием 939 больных ИБС с исходной частотой сердечных сокращений 80 ударов в минуту. Антиишемическое действие Кораксана определялось путем измерения времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм в сравнении с β-блокатором. Кораксан увеличивает время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм, что является подтверждением его антиишемической эффективности.

## Увеличение общей продолжительности физической нагрузки



**12** В том же исследовании Кораксан в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки увеличивал общую продолжительность физической нагрузки в такой же степени, что и β-блокатор. Это показывает, что Кораксан по крайней мере также эффективно повышает толерантность к физической нагрузке, как и β-блокаторы. На фоне терапии Кораксаном больные ИБС могут дольше выполнять физическую нагрузку.



## Уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах

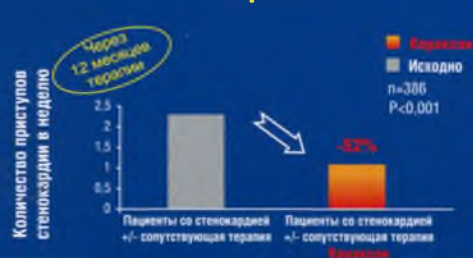


Кораксан улучшает качество жизни больных ИБС

Tardif JC et al. Eur Heart J. 2005;26:2529-2536

**13** Кроме того, Кораксан уменьшает количество приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах почти на 70%. Наличие приступов стенокардии существенно ухудшает качество жизни пациентов с ИБС. Таким образом, вследствие значительного снижения количества приступов стенокардии Кораксан способствует улучшению качества жизни больных ИБС.

## Уменьшение количества приступов стенокардии при долговременной терапии



Lopez-Bascos L. Data on File

**14** Эффективность Кораксана в отношении уменьшения количества приступов стенокардии также продемонстрирована при длительном лечении. В исследовании с участием 368 больных ИБС на протяжении 12 месяцев Кораксан уменьшил количество приступов стенокардии на 52%, даже при добавлении к сопутствующей антиангинальной терапии.

## Кораксан®

Первый L-ингибитор селективного и специфического действия

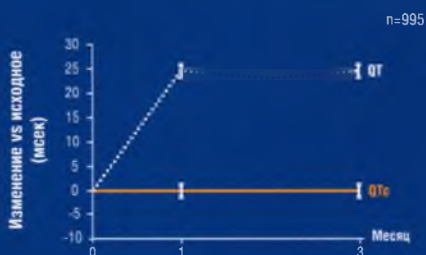
- доказанная антиишемическая эффективность
- повышение толерантности к физической нагрузке
- снижение количества приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах
- эффективность даже при добавлении к сопутствующей антиангинальной терапии
- эффективность при долговременной терапии

Кораксан – эффективный антиангинальный препарат

**15** Итак,

- Кораксан обеспечивает доказанную антиишемическую эффективность
- Кораксан повышает толерантность к физической нагрузке
- Кораксан снижает частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах даже при добавлении к сопутствующей антиангинальной терапии
- Кораксан эффективен при долговременной терапии

## Сохранение интервала QTc



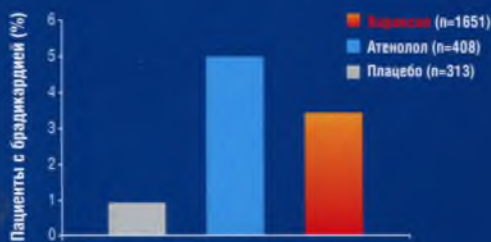
Кораксан сохраняет интервал QT и предотвращает риск развития желудочковой аритмии

Savelleva I, Gamm AJ. J Am Coll Cardiol. 2005; (suppl) Abstract 1023-272-95A.

**16** Помимо высокой антиангинальной эффективности, Кораксан продемонстрировал сердечно-сосудистую безопасность.

Снижение частоты сердечных сокращений приводит к пропорциональному удлинению интервала QT. Однако при коррекции на частоту сердечных сокращений интервал QTc (корригированный) остается без изменений на фоне терапии Кораксаном, что говорит об отсутствии риска развития желудочковой аритмии.

## Низкий риск избыточной брадикардии



Кораксан в меньшей степени, чем атенолол, вызывает брадикардию

European Public Assessment Report

**17** На фоне терапии Кораксаном отмечается крайне низкий риск развития избыточной брадикардии в сравнении с атенололом.

В клинических исследованиях оценивали риск брадикардии более чем у 2300 пациентов, получавших плацебо, по сравнению с больными, принимавшими Кораксан и атенолол в терапевтических дозах.

Низкая встречаемость брадикардии в первую очередь объясняется механизмом действия Кораксана на  $I_f$  токи. Снижение частоты сердечных сокращений менее выражено у пациентов с исходно низкой частоты сердечных сокращений. Другая причина – наличие эффекта плато при применении более высоких доз Кораксана.

## Отсутствие синдрома отмены



Не отмечалось увеличения количества приступов стенокардии при прекращении приема Кораксана

Tardif JC. Eur Heart J. 2005; 26 (suppl):560. Abstract

**18** После завершения терапии Кораксаном не отмечается синдрома отмены.

По данным метаанализа, включающего 614 пациентов с ИБС, количество приступов стенокардии после прекращения терапии Кораксаном оставалось значительно более низким по сравнению с исходным. Также в данном исследовании не было отмечено признаков тахикардии после завершения терапии Кораксаном.

Таким образом, Кораксан является эффективным и удобным в применении препаратом: без необходимости титрования дозы и без развития синдрома отмены.



## Переносимость различных препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений

	β-блокаторы	Верапамил, дилтиазем	Кораксан®
Нарушения обмена глюкозы/липидов	+		
Депрессия/нарушения сна	+		
Бронхоконстрикция	+		
Синдром отмены	+		
Маскирование симптомов гипогликемии	+	+	
Сексуальные нарушения	+		
Позлопадание конечностей	+		
Гипотензия	+	+	
Вазоконстрикция	+		
Усталость	+		
Отеки	+	+	
Зрительные симптомы	+		+
Брадикардия	++	+	+
Запор		++	

**19** Редкие нежелательные эффекты в ходе исследовательской программы составляли зрительные симптомы, которые спонтанно исчезли у 80% пациентов в ходе терапии. Эти эффекты связаны с действием Кораксана на h-каналы сетчатки, родственные f-каналам. По данным клинических исследований, они не оказывают влияния на качество жизни и приводят к отмене терапии у менее чем 1% пациентов.

Важным является то, что снижение частоты сердечных сокращений не сопровождается развитием побочных эффектов β-блокаторов, дилтиазема или верапамила, таких как бронхоспазм, импотенция, гипотензия, вазоконстрикция, усталость и отеки.

Следовательно, Кораксан является препаратом выбора для пациентов, которые не могут принимать эти препараты вследствие побочных эффектов или противопоказаний.

## Антиангинальная терапия Европейские Рекомендации 2006 г.



**20** Благодаря высокой эффективности и переносимости в лечении пациентов с ИБС, Кораксан был включен в новые Европейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии в 2006 году, спустя несколько месяцев от момента регистрации в Европе.

Целью новых Европейских рекомендаций является предоставление практическим врачам новых данных по диагностике и лечению стабильной стенокардии с целью улучшения качества жизни и прогноза пациентов.

Согласно алгоритму антиангинальной терапии, I<sub>1</sub> ингибитор Кораксан может быть назначен пациентам при противопоказаниях или непереносимости β-блокаторов. Эти больные, составляющие более чем 1/3 в в популяции пациентов со стенокардией, могут теперь получать преимущества новой альтернативы – Кораксана.

## Кораксан®

Действие только на снижение частоты сердечных сокращений

- доказанная антиишемическая и антиангинальная эффективность
- сохранение сократительной функции миокарда
- отсутствие побочных эффектов, свойственных другим антиангинальным препаратам



Стартовая дозировка  
5 мг 2 раза в сутки  
(завтрак и ужин)



4 недели  
при ЧСС  
более 60 уд/мин

Поддерживающая дозировка  
7,5 мг 2 раза в сутки  
(завтрак и ужин)

**21** В заключение, действие Кораксана только на снижение частоты сердечных сокращений обеспечивает Вашим пациентам со стенокардией доказанную антиишемическую и антиангинальную эффективность, при этом сохраняя другие показатели функции сердца. Кораксан не имеет побочных эффектов, типичных для существующих антиангинальных препаратов.

Дозировка Кораксана проста и удобна:

- Стартовая дозировка 5 мг, одна таблетка 2 раза в сутки – одна во время завтрака, другая во время ужина.
- После 4-х недель терапии при ЧСС >60 уд/мин рекомендуется назначение Кораксана в дозе 7,5 мг, одна таблетка 2 раза в сутки, для достижения оптимальной эффективности, связанной со снижением частоты сердечных сокращений.





**22** Первое показание Кораксана – лечение стабильной стенокардии при непереносимости или противопоказаниях к применению бета-блокаторов. Однако механизм действия Кораксана определяет его перспективы и в других областях кардиологии.

**Перспективы**

- Сердечная недостаточность **SHIFT**
- ИБС и дисфункция левого желудочка **BEAUTIFUL**

**23** Существуют убедительные доказательства того, что повышенная частота сердечных сокращений является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Два международных исследования были разработаны с целью доказать, что действие только на снижение частоты сердечных сокращений способно уменьшить заболеваемость и смертность у больных сердечно-сосудистой патологией. В исследовании BEAUTIFUL будет оцениться действие Кораксана на снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС с дисфункцией левого желудочка, в то время как в исследовании SHIFT будет оцениваться прогностическое значение терапии Кораксаном у больных с выраженной сердечной недостаточностью.

## BEAUTIFUL

- Международное многоцентровое двойное слепое исследование
- 10000 пациентов с документированной ИБС и дисфункцией левого желудочка
- Результаты исследования ожидаются в 2008 году

### Популяция

- >55 лет или больные диабетом >18 лет
- Документированная ИБС
- Фракция выброса левого желудочка <39%
- ЧСС >60 уд/мин

### Комбинированная конечная точка

- Сердечно-сосудистая смертность
- Госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда
- Госпитализация по поводу возникновения или прогрессирования сердечной недостаточности

**24** Исследование BEAUTIFUL – международное многоцентровое двойное слепое исследование, которое включает 10000 пациентов с документированной ИБС и дисфункцией левого желудочка. Конечными точками являются сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализация по поводу возникновения или прогрессирования сердечной недостаточности.

Результаты этого исследования ожидаются в 2008 году.



*Один из ведущих центров терапевтических исследований в мире*

---

[www.servier.com](http://www.servier.com)

115054, Москва  
Павелецкая пл., д. 2, стр. 3  
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701