



Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Оценка эффективности и переносимости ивабрадина (Кораксана) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом

И.А. Комиссаренко, Н.Г. Самсонова

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) – важный терапевтический принцип, который должен соблюдаться у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). В практической деятельности врача нередко случаются случаи, когда существуют противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов для снижения ЧСС у таких больных. В частности, назначение бета-адреноблокаторов не рекомендовано пациентам с метаболическим синдромом (МС), так как многие из препаратов этого класса отрицательно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Альтернативой может служить препарат ивабрадин (Кораксан) – If-ингибитор ионных потоков избирательного действия, характеризующийся отрицательным хронотропным действием и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также, в отличие от бета-адреноблокаторов, не влияющий на атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление. Авторы изучили эффективность и безопасность применения Кораксана у 30 пациентов с ИБС (стенокардией напряжения I–III ФК) с МС с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) или без НАСГ. Результаты исследования подтвердили эффективность Кораксана у пациентов с ИБС, что выразилось в уменьшении ЧСС, количества приступов стенокардии, повышении эластичности сосудов, отмечена положительная тенденция к улучшению эндотелиальной функции. Терапия Кораксаном хорошо переносилась, отрицательного влияния на функцию печени у больных с ИБС, МС и сопутствующим НАСГ не наблюдалось.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, частота сердечных сокращений, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит, ивабрадин

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) широко распространена во всем мире и занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За последние 20 лет опубликованы результаты двух десятков крупных эпидемиологических исследований, в которых показано, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти [1–4]. Взаимовлияние ЧСС и ИБС было установлено еще во Фремингемском исследовании (1987) при 20-летнем наблюдении 9070 пациентов [4]. В 15-летнем наблюдательном исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study – Исследование хирургического лечения ишемической болезни сердца), в котором участвовали 25 000 пациентов, был проведен анализ долгосрочной прогностической значимости ЧСС в покое в отношении течения предполагаемой или документированной ИБС. И в этом исследовании подтвердилось наличие сильной прямой корреляции между ЧСС и ИБС. Такая же тен-



денция отмечена в 10-летнем исследовании The Chicago People Gas Company Study (Исследование газовой компании Чикаго). А в исследовании NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование здоровья и питания) среди 1000 обследованных в течение одного года лиц документирована прямая положительная связь ЧСС с клиническими проявлениями ИБС, резко возрастающая при ЧСС > 84 сокращений в одну минуту [3–6].

В ряде публикаций показана высокодостоверная, прямая корреляция между ЧСС и частотой развития инфаркта миокарда в течение 5–10 лет наблюдения. В 2005 г. были опубликованы данные исследования The Cooper Clinic Mortality Risk Index (Показатель риска смерти клиники Купера), в котором, на основании разработанной системы балльной шкалы оценки вероятности смерти от всех причин среди 21 766 мужчин в возрасте 29–69 лет без клинически очевидных серьезных заболеваний, было показано полуторакартное (1,46) увеличение риска смерти при ЧСС ≥ 80 ударов в минуту, а оптимальной с точки зрения прогноза являлась ЧСС ≤ 59 ударов в минуту [6]. Частота сердечных сокращений – физиологический параметр, наиболее часто исследуемый врачом в его ежедневной практике при оценке функционального состояния пациента. Стойкое увеличение ЧСС может свидетельствовать о наличии ССЗ [7].

В связи с этим в 2007 г. в новые Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике повышенная ЧСС включена как фактор риска наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, курением [8, 9].

A. Boraso (2001) изучал роль ритма сердечной деятельности в функционировании сердца как насоса на основании данных о детерминирующем влиянии ЧСС (через активацию симпатической нервной системы) и предположил на-

личие взаимосвязи ЧСС и ожидаемой продолжительности жизни человека [10].

Влияние метаболического синдрома (МС) на современное общество трудно переоценить, поскольку сегодня этот симптомокомплекс встречается почти у каждого четвертого взрослого человека, а в последнее время наблюдается тенденция роста частоты МС, в том числе среди подростков и молодежи. Масштабы проблемы настолько велики, что МС признан не только медицинской, но и социальной проблемой [11, 12].

В многочисленных исследованиях доказано, что смертность от ИБС, инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую лиц без МС: среди больных с МС смертность от ИБС на 40%, артериальной гипертензии в 2,5–3 раза, а от сахарного диабета 2-го типа в 4 раза выше, чем в общей популяции.

По оценкам независимых экспертов, распространенность МС среди взрослого населения Российской Федерации составляет до 30%.

У больных с МС заболевания билиарного тракта встречаются в 41,9% случаев, нарушения со стороны «второго сердца» – печени – в 64% [13]. При МС именно печень становится одним из главных органов-мишеней. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и, как следствие, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который выявляется у таких пациентов в 37,5% случаев.

Большинство пациентов с МС имеют индекс массы тела, на 10–40% превышающий нормальный. У каждого четвертого больного с МС имеются признаки инсулинорезистентности в отсутствие морбидного ожирения. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивает риск развития НАСГ. Ожирение 2–3-й степени почти в 100% случаев сочетается с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% – с НАСГ. По мнению большинства исследователей,

НАСГ является печеночной составляющей МС.

Патогенез НАСГ не вполне ясен. Существующая модель патогенеза НАСГ – так называемая теория двух толчков – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При увеличении массы тела нарастает поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени (теория «первичного толчка»). Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (теория «второго толчка»). Именно окислительный стресс несет ответственность за появление стеатогепатита и имеет наиболее важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – ПОЛ, секреция цитокинов [14, 15]. Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника. Считается, что возникновение эндотоксемии при стеатогепатите характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 6 и 8) и повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [16].

Примерно у 90% пациентов с НАСГ отмечается одна из наиболее характерных особенностей МС, а у 1/3 больных присутствуют все признаки МС [17]. Таким образом, исследователями и клиницистами во всем мире все больше осознается связь между НАСГ и МС.

В некоторых исследованиях показано, что наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у взрослых и детей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) отмечает-



ся накопление факторов риска, которые рассматриваются в качестве суррогатных [18]. Среди таких суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска можно отметить такой показатель, как скорость распространения пульсовой волны, которая хорошо коррелирует с растяжимостью и жесткостью артерий и является простым неинвазивным индексом для оценки атеросклероза. Артериальная жесткость представляет собой один из основных гемодинамических факторов, определяющих пульсовое давление даже на ранней стадии заболевания, и уже показано, что ее изменения являются независимым предиктором «твердых» конечных точек у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Отметим: несколько продольных исследований показали, что ССЗ являются одной из наиболее важных причин заболеваемости и смертности у больных с НАСГ [19]. В ходе популяционного исследования, в которое было включено 980 больных с НАЖБП и 6594 человека без НАЖБП (средний срок наблюдения – 8,7 года), установлено, что у пациентов с НАЖБП отмечается существенно более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность, особенно в возрасте 45–54 лет, по сравнению с лицами из группы контроля [20]. Анализ данных исследования NHANES III показал, что ССЗ становились ведущей причиной смерти пациентов с НАЖБП [21, 22].

Препаратами первого ряда у больных ИБС являются бета-адреноблокаторы. Однако известно, что при МС назначение препаратов этого класса нежелательно в связи с возможным негативным влиянием на липидный и углеводный обмен. Альтернативой бета-адреноблокаторам является препарат ивабрадин (препарат Кораксан) – первый представитель нового терапевтического класса, If-ингибитор селективного и специфического действия. Действие препарата направлено исключительно на снижение частоты ЧСС и не влияет на сократимость

миокарда, атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление.

В клинической практике антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была продемонстрирована в различных крупномасштабных исследованиях. Оценивались данные о частоте приступов стенокардии, количестве потребляемого нитроглицерина короткого действия и ЧСС (в 5 рандомизированных исследованиях больные со стабильной стенокардией получали 5, 7,5 или 10 мг ивабрадина в течение 3 или 4 месяцев). Подгруппы были определены в зависимости от возраста, пола, характеристики заболевания и сопутствующих заболеваний (тяжесть стенокардии, наличие перенесенного инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, бронхиальной астмы / хронической обструктивной болезни легких, заболеваний периферических сосудов). Ивабрадин уменьшал частоту приступов стенокардии на 59,4% и количество принятого нитроглицерина на 53,7%. Препарат хорошо переносился во всех подгруппах. Антиангинальная эффективность ивабрадина была одинакова независимо от тяжести стенокардии и наличия сопутствующих заболеваний [23].

Для оценки особенностей лечения больных стабильной стенокардией в российской клинической практике и эффективности и безопасности нового брадикардического препарата ивабрадина под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) была организована национальная программа АЛЬТЕРНАТИВА (исследование Антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией). Программа АЛЬТЕРНАТИВА включала 2 этапа – эпидемиологический и клинический. В рамках первого этапа программы – эпидемиологического – изучалась современная терапия стабильной стенокардии в амбулаторных ус-

ловиях и был проведен мониторинг ЧСС у этого контингента больных ИБС. Основные задачи эпидемиологического этапа программы включали характеристику популяции больных стабильной стенокардией с определением ЧСС; изучение современных методов терапии; оценку влияния стенокардии на повседневную активность больных (качество жизни). Вторая (клиническая) часть программы предполагала проведение исследования антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценку качества жизни больных стабильной стенокардией. По результатам исследования было сделано заключение о том, что Кораксан обеспечивает быстрое и достоверное снижение ЧСС, более выраженное при более высоком исходном уровне ЧСС: у пациентов с исходной ЧСС > 80 уд/мин – на 25 уд/мин, у пациентов с ЧСС < 80 уд/мин – на 14 уд/мин. Снижение ЧСС сопровождается значительным уменьшением количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина. Кораксан позволяет существенно повысить качество жизни пациентов с ИБС по всем шкалам Сиэтлского опросника качества жизни больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire – SAQ). В ходе исследования была также показана хорошая переносимость лечения [24].

Применение Кораксана в дозе 5 мг 2 раза в сутки через 3–4 недели сопровождалось улучшением всех показателей нагрузочных проб: увеличением толерантности к уровню физической нагрузки на 10%, увеличением длительности выполнения физической нагрузки на 1 минуту. В специальных исследованиях с участием более 100 пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка составляла 30–45%) установлено отсутствие влияния Кораксана на сократительную функцию левого желудочка. В исследованиях лекарственных взаимодействий было показано отсутствие ка-



ких-либо клинически значимых взаимодействий между ивабрадином (Кораксан) и следующими препаратами: дигоксин, симва-статин, атенолол, амлодипин, лацидипин, варфарин, ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), так как Кораксан не влиял на метаболизм и плазменные концентрации цитохрома P450 3A4, участвующего в метаболизме указанных препаратов. Напомним, что изофермент цитохрома P450 – CYP3A4 участвует в биотрансформации более 45% всех известных и применяемых лекарственных средств, катализируя первую фазу биотрансформации. В большинстве случаев под действием CYP3A4 лекарственные средства превращаются в неактивные гидрофильные метаболиты, которые легко «отфильтровываются» в почках и выводятся с мочой [7].

Целью нашего исследования было определение эффективности и переносимости ивабрадина (препарат Кораксан) у больных ИБС и МС, страдающих НАСГ и без НАСГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 больных в возрасте от 60 до 82 лет с МС и ИБС. Из 30 больных, принявших участие в исследовании, было 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст составил $74,7 \pm 9,8$ года.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 60 лет (амбулаторные и стационарные больные), наличие ИБС (стенокардия напряжения I–III функционального класса (ФК)) и МС.

Критерии исключения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (менее 3 месяцев назад), брадикардия, атриовентрикулярная блокада, выраженная печеночная и почечная недостаточность.

Наличие МС определялось на основании критериев, установленных в рекомендациях ВНОК 2010 г. Основной критерий МС – абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин). Дополнительными критериями

служат артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин, уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Сочетание основного и 2 дополнительных критериев указывает на наличие МС.

Больные были разделены на группы. В первую группу вошли 15 больных с ИБС (стенокардией напряжения I–III ФК) и МС и нормальной функцией печени, во вторую группу – 15 больных с ИБС (стенокардией напряжения I–III ФК) и МС и нарушенной функцией печени – НАСГ (диагноз подтверждался данными ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и биохимического анализа крови). Характеристика больных с учетом сопутствующих заболеваний дана в табл. 1.

Всем больным до начала и через 3 месяца после лечения проводилось обследование (изучались жалобы, собирался анамнез, проводилось физикальное обследование, электрокардиография (ЭКГ), УЗИ органов брюшной полости), применялись клинико-лабораторные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови (включая липидный спектр), определение жесткости сосудов с помощью прибора «АНГИОСКАН-01» (Комплекса диагностического для анализа состояния сосудистой системы). В основе работы прибора лежит регистрация пульсовой волны объема кровотока с помощью инфракрасного первичного преобразователя. Комплекс позволяет проводить контурный анализ пульсовой волны объема с расчетом индексов жесткости, отражения и окклюзионный тест для определения функции эндотелия.

Оценка функции эндотелия проводилась с помощью окклюзионного теста. Окклюзия выполнялась путем пережатия плечевой артерии с помощью манжеты стандартного тонометра. До окклюзии регистрируется минутная запись сигнала. Все это время происходит регистрация сигнала. Давление в манжете должно быть на 50 мм рт. ст. выше систолического давления. При этом на той руке, где проводится окклюзия, полностью исчезают пульсовые волны объема (регистрируется прямая линия). По истечении 5 минут давление быстро стравливают и после этого регистрируют сигнал не менее двух минут. Увеличение амплитуды сигнала после окклюзии свидетельствует о сохраненной способности эндотелиальных клеток синтезировать оксид азота. При действии последнего на гладкие мышцы артериальной стенки, расположенные дистальнее места окклюзии, размах пульсаций значительно вырастет. Для представления результатов окклюзионного теста оценки функции эндотелия рассчитывается процент прироста амплитуды сигнала после окклюзии. При этом исходную амплитуду принимают за 100%, а процент прироста рассчитывают. Если амплитуда после окклюзии воз-

Таблица 1. Характеристика больных с учетом сопутствующих заболеваний (количество больных, абс.)

Признак	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)
Средний возраст, лет	76,8 ± 6,7	71,3 ± 8,2
Пол (м/ж)	5/10	7/8
Стенокардия I ФК	4	7
Стенокардия II ФК	9	7
Стенокардия III ФК	2	1
Постинфарктный кардиосклероз	4	3
Артериальная гипертензия	5	2
ХОБЛ	5	4
Сахарный диабет	6	5
НТГ	4	3
Дислипидемия	10	12

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.



Таблица 2. Эффективность ивабрадина

Параметр	I группа (n = 15)			II группа (n = 15)		
	До лечения	После лечения	Δ, %	До лечения	После лечения	Δ, %
Количество приступов стенокардии (за сутки)	3,1 ± 1,1	1,9 ± 0,5	38,7*	3,6 ± 1,9	2,4 ± 0,7	33,3*
Количество таблеток нитроглицерина (за сутки)	2,9 ± 0,7	0,7 ± 0,1	75,8**	3,1 ± 1,1	0,9 ± 0,3	70,9**
ЧСС	80,3 ± 2,9	59,3 ± 2,7	26,2*	82,1 ± 3,5	64,5 ± 2,8	22,4*

* p < 0,05, ** p < 0,01.

Таблица 3. Динамика состояния сосудистой стенки (индекса жесткости и индекса отражения) на фоне лечения ивабрадином

Группа обследованных больных	Индекс жесткости (SI)		Индекс отражения (RI)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа (n = 15)	10,65 ± 1,7	8,0 ± 1,1	0,66 ± 1,1	0,58 ± 0,1
II группа (n = 15)	11,3 ± 2,1	8,9 ± 1,8	0,75 ± 1,0	0,6 ± 1,1

Таблица 4. Динамика показателей печеночных ферментов у больных II группы на фоне лечения ивабрадином

Показатели	До лечения	После лечения
АСТ	46 ± 3,6	31 ± 2,8*
АЛТ	51 ± 4,2	35 ± 3,9*
ГГТП	59 ± 4,0	38 ± 4,7*

* p < 0,05.

АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза.

растает более чем на 30%, это свидетельствует о сохраненной функции эндотелия.

Начальная доза ивабрадина (Кораксана) составила 2,5 мг 2 раза в сутки. Коррекция дозы производилась при необходимости каждые 2 недели. В конце исследования 10 мг в сутки получали 9 больных, 15 мг – 21 больной. Все больные вели дневники, в которых отмечали количество приступов стенокардии, количество принятых таблеток нитроглицерина, ЧСС.

Результаты исследования

Ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в день был эффективен

у 30% больных, при увеличении дозы до 7,5 мг 2 раза в день – у 70% больных. На основании осмотра и дневников больных отмечен клинический положительный эффект ивабрадина: ЧСС уменьшилась в первой группе с 80,3 ± 2,9 до 59,3 ± 2,7 уд/мин и во второй группе – с 82,1 ± 3,5 до 64,5 ± 2,8 уд/мин (табл. 2).

За сутки в первой группе количество приступов стенокардии уменьшилось на 38,7%, количество принятых таблеток нитроглицерина – на 75,8%, во второй группе – на 33,3% и 70,9% соответственно.

Для определения состояния сосудистой стенки и функции эндотелия больным проводилось исследование с помощью ангиоскана. Как видно из табл. 3, на фоне лечения уменьшался индекс жесткости и индекс отражения, что говорит о повышении эластичности сосудов.

При проведении окклюзионной пробы у всех обследованных больных была выявлена нарушенная функция эндотелия (прирост амплитуды составил

менее 30%, а именно: в первой группе – 18%, во второй – 11%). На фоне лечения выявлена тенденция к улучшению эндотелиальной функции.

У больных второй группы, страдающих, наряду с ИБС, неалкогольной жировой болезнью печени (НАСГ), мы оценивали состояние функции печени. На фоне терапии Кораксаном не было выявлено ухудшения функции печени. Только у 3 больных мы наблюдали статистически недостоверное повышение уровня аспаратаминотрансферазы. В табл. 4 приведены показатели ферментов печени на фоне лечения Кораксаном. Больные второй группы с МС и НАСГ получали в качестве основного лечения Эссливер Форте по 2 капс. 3 раза в день в течение 3 месяцев. Из табл. 4 видно, что ивабрадин не оказывает негативного влияния на функцию печени.

Заключение

На основании проведенного исследования по изучению эффективности и переносимости ивабрадина (препарат Кораксан) у больных ИБС с МС можно сделать следующие выводы:

- ✓ ивабрадин (Кораксан) эффективен в лечении ИБС у больных с МС (когда нежелательно применение бета-адреноблокаторов из-за возможного негативного влияния на углеводный и липидный обмен), в том числе и у больных с НАСГ, который часто сопутствует МС;
- ✓ ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в день был эффективен у 30% больных, при увеличении дозы до 7,5 мг 2 раза в день – у 70% больных;
- ✓ терапия ивабрадином (Кораксаном) хорошо переносилась и не оказывала негативного влияния на функцию печени. ☺

Литература

1. Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Значение частоты сердечных сокращений в практике врача // РМЖ. 2008. № 4. С. 1–28.
2. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2005. № 10. С. 45–50.
3. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman J.J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study // Am. Heart J. 1991. Vol. 121. № 1. Pt 1. P. 172–177.



4. Castelli W.P., Levy D., Wilson P.W.F., Kannel W. Sudden death: The view from Framingham // The Prevention of Sudden Death / Ed. by J.B. Kostis, M. Sanders. New York: E Wiley-Liss, 1990. P. 1–8.
5. Dyer A.R., Persky V., Stamler J. et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol. 1980. Vol. 112. № 6. P. 736–749.
6. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Church T.S., Blair S.N. The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men // Am. J. Prev. Med. 2005. Vol. 29. № 3. P. 194–203.
7. Шилов А.М., Осия А.О. Современные аспекты лечения стабильной стенокардии в практике врача первичного звена // РМЖ. Кардиология. 2010. № 3. С. 93–99.
8. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3. Ч. 1. С. 10–14.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. Прилож. 4.
10. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial // Dialog Cardiovasc. Med. 2001. Vol. 6. P. 19–24.
11. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization 2002 // www.who.int/nut/obs.htm
12. Rössner S. Obesity: the disease of the twenty-first century // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. Vol. 26. Suppl. 4. P. S2–S4.
13. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 1. С. 5–7.
14. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В.Т. Ивашкина. Изд. 2-е. М.: М-Вести, 2005. С. 205–216.
15. Подьмова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
16. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011. № 17. С. 1061–1067.
17. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // Hepatology. 2003. Vol. 37. № 4. P. 917–923.
18. Малышев П.П., Иванова К.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты диагностики и лечения // Consilium medicum. Приложение Гастроэнтерология. 2010. № 2.
19. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. № 6. P. 1413–1419.
20. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 9. P. 2263–2271.
21. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2008. Vol. 49. № 4. P. 608–612.
22. Sanyal A.J.; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. № 5. P. 1705–1725.
23. Tendera M., Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris // Cardiology. 2009. Vol. 114. № 2. P. 116–125.
24. Карнов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2008. № 5. С. 30–35.

Efficacy and tolerability of ivabradine (Coraxan) in patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome

I.A. Komissarenko, N.G. Samsonova

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

Heart rate (HR) control is essential in the treatment of ischemic heart disease (IHD). In clinical practice, HR control with beta-blockers may be contraindicated in many cases. Due to unfavourable effects on insulin sensitivity, carbohydrate and lipid metabolism, beta-blockers are not recommended in patients with metabolic syndrome. Ivabradine (Coraxan), if selective ion channel inhibitor with negative chronotropic effect and without negative inotropic effect and influence on atrioventricular conduction and blood pressure, may be a therapeutic alternative to beta-blockers. Efficacy and safety of Coraxan were studied in 30 IHD patients (angina pectoris class I-III) with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or without NAFLD. Coraxan was effective in IHD patients: it decreased heart rate, angina episodes and improved vascular elasticity. Trend to positive changes of endothelial function was also observed. Therapy with Coraxan was well-tolerated; no effects on liver function were shown in IHD patients with metabolic syndrome and NAFLD.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, ivabradine

кардиология и ангиология