



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **49983** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61B 1/00
A61B 5/02
A61B 5/0205
A61B 8/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ІНГІБІТОРА ІF-НАТРІЄВОГО КАНАЛУ ІВАБРАДИНУ (КОРАКСАНУ)

1

2

(21) u200909647

(22) 21.09.2009

(24) 25.05.2010

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) СЕРЕДЮК НЕСТОР МИКОЛАЙОВИЧ, АБУ
ОДЕХ ФАРАЖ

(73) СЕРЕДЮК НЕСТОР МИКОЛАЙОВИЧ, АБУ
ОДЕХ ФАРАЖ

(57) Спосіб лікування нестабільної стенокардії з використанням інгібітора Іf-натрієвого каналу івабрадину (кораксану) з використанням препарату комбінованої дії, який **відрізняється** тим, що використовується специфічний селективний інгібітор

Іf-натрієвих каналів івабрадин (кораксан) у вигляді 10-14-денних курсів по 7,5 мг 2 рази на добу, всередину, який забезпечує нормалізацію частоти серцевих скорочень, досягнення антиішемічного та антиангінального ефектів, стабілізацію коронарного кровопливу шляхом нормалізації частоти серцевих скорочень, зменшення пульсового артеріального тиску, індексу жорсткості аорти, швидкості поширення пульсової хвилі, товщини інтимомедійного комплексу та рівня гіперендотелінемії, що є підтвердженням патогенетичної обґрунтованості, доцільності та безпечності його застосування при нестабільній стенокардії.

Заявляється корисна модель, яка відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використана як спосіб лікування нестабільної стенокардії з допомогою специфічного селективного інгібітора Іf-натрієвих каналів івабрадина (кораксана).

Існує багато способів лікування нестабільної стенокардії, зокрема, нітратами, β -адреноблокаторами, аспірином, клопідогрелем, нефракціонованим гепарином, низькомолекулярним гепарином (еноксапарин), інгібітором Ха фактора згортання крові - фондапаринукс), інгібіторами глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІа тромбоцитів. Їх застосування рекомендовано Європейським Товариством Кардіологів та Асоціацією кардіологів України (2008). Разом з тим, зазначені фармакологічні засоби, за винятком β -адреноблокаторів, не впливають на частоту серцевих скорочень, або, навіть, підвищують її (нітра-

ти).

В той же час тахікардія, яка є у багатьох хворих на нестабільну стенокардію, суттєво впливає на прогноз цього захворювання; є незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій.

Доведено, що тахікардія збільшує потреби міокарда в кисні, що є вкрай не вигідним при нестабільній стенокардії як однієї з форм гострих коронарних синдромів (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда-STEMI, NSTEMI, раптова кардіальна смерть). Доведено, що посилення ішемії міокарда через підвищення потреби його в кисні і погіршення перфузії міокарда за наявної тахікардії сприяє незворотному ішемічному пошкодженню і супроводжується збільшенням продукції агресивних вільних радикалів, цитокінів, перекисних сполук, які стимулюють апоптоз кардіоміоцитів і здійснюють додатковий цитотоксичний ефект (К.

(13) **U**

(11) **49983**

(19) **UA**

М.Амосова, 2006; J. Kjekshus, 1987; J. Kaplan et al., 1987; A. Festa, 2000; R. Ferrari et al., 2003).

За даними Р. Mulder, S. Barbier, A. Chagraou et al. (2004) терапія івабрадином призводить до збільшення ударного і хвилинного об'ємів серця не лише завдяки зниженню частоти серцевих скорочень через інгібування активності синусового вузла серця, але й завдяки поліпшенню морфологічного субстрату міокарда, зменшення відносної щільності колагена і збільшення кількості капілярів в одиниці об'єму лівого шлуночка. Іншими словами, мова йде про стимуляцію івабрадином неоангіогенезу, що особливо важливо за умови нестабільності коронарного кровоплину.

У 2005 році івабрадин одобрений EMEA, - European Medicines Evaluation Agency - Європейським агентством з оцінки лікарських засобів, - для лікування хронічної стабільної стенокардії і внесений в останнє керівництво Європейського Кардіологічного Товариства і Асоціації кардіологів України (J.C.Tardif et al., 2005; М.І.Лутай і співавт., 2009). Позитивний результат дало також багаточентрове дослідження івабрадину BEAUTIFUL (K.Fox et al., 2006, 2008) та SHIFT (триває зараз).

Зменшити частоту серцевих скорочень можливо з допомогою β -адреноблокаторів, але таке лікування має багато недоліків. Доведено, що β -адреноблокатори можуть негативно впливати на обмін глюкози, ліпідів, посилювати периферійний судинний опір (синдром Рейно), спричиняти ефективну дисфункцію, респіраторний бронхообструктивний синдром. Результати метааналізу Lindholm et al., 2005) показали, що у хворих, лікованих β -адреноблокаторами часто реєструються випадки вперше діагностованого цукрового діабету та ішемічні мозкові інсульти. В дослідженні LIFE (2002) частота розвитку цукрового діабету при застосуванні β -адреноблокатора (атенолола) на 25 % більша, ніж при використанні лазортана (блокатор рецепторів ангіотензину II).

Провідний європейський кардіолог К. Fox із співавт. (2006, 2008) зазначає, що івабрадин можна застосовувати в якості альтернативи β -адреноблокаторам при їх непереносимості або неможливості використання через побічну дію.

Найближчим за суттю до корисної моделі, яка заявляється, є робота «Медикаментозне лікування стабільної стенокардії» (Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС /М. І. Лутай, В. І. Волков, О. А. Коваль, О. В. Коркушко, Г. Ф. Лисенко, М. В. Рішко, Б. М. Маньковський, О. І. Мітченко, Н. М. Середюк, М. К. Фуркало, В. Й. Целуйко, І. П. Смирнова. - К.: видавництво «ННЦ Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеско АМН України». - 2008. - 61 с).

Однак, недолік її в тому, що застосування івабрадину (кораксану) рекомендується при стабільній стенокардії. В способі, що заявляється, івабрадин рекомендується при нестабільній стенокардії, яка є якісно іншим патологічним станом. Спосіб, що заявляється, вперше застосовується з метою поліпшення ефективності лікування хворих на нестабільну стенокардію.

В основу корисної моделі, що заявляється, по-

кладено завдання створити у хворих на нестабільну стенокардію - як одну з форм гострих коронарних синдромів, умови для сприятливої дії інших антиішемічних засобів (нітратів, аспірину, гепаринів тощо) з допомогою інгібіторів І_f-натрієвих каналів івабрадину (кораксану). Маючи широкий спектр фармакодинамічної дії (зменшення частоти серцевих скорочень, жорсткості аорти, зниження пульсового артеріального тиску, швидкості поширення пульсової хвилі, товщини інтимо-медіального комплексу та рівня гіперендотеліємії) цей препарат забезпечує ефективну протиішемічну і антиангіональну ефективність.

Суть корисної моделі полягає в тому, що комплекс засобів базової терапії нестабільної стенокардії доповнюється препаратом комбінованої дії де використовується специфічний селективний інгібітор І_f-натрієвих каналів івабрадин (кораксан) у вигляді 10-14 денних курсів по 7,5 мг 2 рази на добу, всередину, який забезпечує досягнення антиішемічного та антиангіонального ефектів, стабілізацію коронарного кровопливу шляхом нормалізації частоти серцевих скорочень, зменшення пульсового артеріального тиску, індексу жорсткості аорти, швидкості поширення пульсової хвилі, товщини інтимо-медіального комплексу та рівня гіперендотеліємії, що є підтвердженням патогенетичної обґрунтованості, доцільності та безпечності застосування. В подальшому його застосування можливе згідно Рекомендацій робочої групи Асоціації кардіологів України для хворих на стабільну стенокардію. Про це ж йдеться і в дослідженнях J.S.Borer et al. (2003), Loper-Bescos et al. (2004), W.Ruzillo et al (2004, 2007), J.C.Tardif et al (2005), K.Fox et al. (2007).

Препарат івабрадин (кораксан - виробництва Лабораторії «Серв'є» (Франція) - таблетки по 5 і 7,5 мг. Цей фармзасіб започатковує новий фармакотерапевтичний клас інгібіторів І_f-натрієвих каналів синусового вузла, який в такий спосіб зменшує частоту серцевих скорочень. Він може також взаємодіяти з h-каналами сітківки, які подібні за структурою до І_f-каналів синусового вузла серця. Це може призвести до тимчасового порушення світлосприйняття внаслідок зменшення реакції сітківки на яскраві світлові стимули (фотоопсії) - побічна дія, яка вимагає 1-3 денної перерви в лікуванні. Івабрадин не впливає на інші функції серця - провідність, скоротливість, реполяризацію шлуночків, тривалість інтервалу Q-T (Інструкція по застосуванню Кораксана затверджена наказом МОЗ України 01. 12. 2005, №677, реєстраційне повідомлення №UA/3905/01/02).

Наявність суттєвих ознак у корисній моделі - застосування Інгібітора І_f-натрієвих каналів у хворих на нестабільну стенокардію забезпечує досягнення антиішемічного та антиангіонального ефектів, стабілізацію коронарного кровопливу шляхом нормалізації частоти серцевих скорочень, зменшення пульсового артеріального тиску, індексу жорсткості аорти, швидкості поширення пульсової хвилі, товщини інтимо-медіального комплексу та рівня гіперендотеліємії, що є підтвердженням патогенетичної обґрунтованості, доцільності та безпечності застосування.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворому на нестабільну стенокардію (біль за грудниною, тривалість до 20 хв., депресія сегмента ST ≥ 1 мм не менше, ніж у 2-х відведеннях з домінуючим зубцем R електрокардіограми; ділянки транзиторної а-, гіпокінезії лівого шлуночка на ехокардіограмі, функція яких відновлюється одразу після нормалізації коронарного кровоплину або через 4-5 днів після (синдром оглушення міокарда - Stunning Syndrome); нормальні біохімічні маркери пошкодження міокарда (серцеві тропоніни I, T) з моменту поступлення хворого в стаціонар (блок інтенсивної терапії) призначають кораксан в дозі 5 мг 2 рази в день при частоті серцевих скорочень ≥ 80 -100 уд/хв або 7,5 мг 2 рази в день при ЧСС ≥ 100 уд/хв. упродовж 10-14 днів - до нормалізації частоти серцевих скорочень (55-70 уд/хв), подолання болювого синдрому, підняття на ізоліцію сегмента ST ЕКГ, відновлення скоротливої здатності міокарда у всіх сегментах за даними Ехо-КГ. В подальшому хворий лікується згідно клінічного протоколу надання медичної допомоги МОЗ України для хворих на стабільну стенокардію (наказ МОЗ України від 03. 07. 2006 р. №436) з врахуванням Рекомендацій

робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС «Медикаментозне лікування стабільної стенокардії» (М. І. Лутай, В. І. Волков, О. А. Коваль та ін., 2008).

Застосування способу, що заявляється, базується на дослідженні 158 хворих, в тому числі 65 хворих на нестабільну стенокардію і 93 - на стабільну стенокардію. Отримані результати цілодобового моніторування частоти серцевих скорочень показали, що у групі базової терапії з доповненням кораксаном число епізодів тахікардії зменшилось при нестабільній стенокардії на 19,6 % ($p < 0,001$) і на 9,5% при стабільній стенокардії ($p < 0,002$). Болювий синдром у групі кораксану минав у 2 рази швидше (за 1-2 доби), ніж під впливом базової терапії без кораксану. Більше, як у третини хворих у групі кораксану зменшувався показник LF/HF, що вказувало на зниження гіперсимпатикотонії. В табл. 1 представлені результати дослідження основних незалежних факторів глобального серцево-судинного ризику до і після лікування з використанням Кораксану у хворих на нестабільну і стабільну стенокардію.

Таблиця 1.

Субклінічні пошкодження: високий пульсовий тиск, жорсткість аорти та інші фактори серцево-судинного ризику в оцінці ефективності лікування нестабільної та стабільної стенокардії на тлі гіпертонічної хвороби II ступеня

Показники	У здорових	Стенокардія			
		Стабільна		Нестабільна	
		До лікування	Після лікування Р	До лікування	Після лікування Р
ІЖА, мм рт. ст./мл	1,05 \pm 0,07	1,90 \pm 0,05	1,54 \pm 0,03 <0,001	2,08 \pm 0,07	1,53 \pm 0,03 <0,001
ПАТ, мм рт. ст.	63,00 \pm 2,04	84,57 \pm 1,40	74,58 \pm 1,19 <0,001	88,69 \pm 1,50	74,83 \pm 1,21 <0,001
ЧСС, уд/хв.	64,40 \pm 0,95	81,88 \pm 0,91	72,30 \pm 0,63 <0,001	77,09 \pm 1,31	68,37 \pm 0,67 <0,001
ШППХ, м/с	23,80 \pm 0,73	31,19 \pm 0,47	27,68 \pm 0,36 <0,001	30,03 \pm 0,51	27,20 \pm 0,39 <0,001
ТІМ, мм	0,80 \pm 0,02	0,91 \pm 0,01	0,84 \pm 0,01 <0,001	0,91 \pm 0,01	0,83 \pm 0,01 <0,001
Енд-н, нг/мл	5,08 \pm 0,38	7,20 \pm 0,29	5,96 \pm 0,34 <0,05	8,08 \pm 0,35	6,10 \pm 0,27 <0,001

Примітка:

ІЖА - індекс жорсткості аорти, $ІЖА = \frac{ПАТ}{УО}$;

ПАТ - пульсовий артеріальний тиск;

ЧСС - частота серцевих скорочень уд/хв;

ШППХ - швидкість порушення пульсової хвилі, м/с;

ТІМ - товщина «інтимо-медіального» комплексу, мм/г/мл;

Енд-н - ендотелій сироватки крові, нг/мл.

З табл. видно, що лікування хворих на неста-

більну стенокардію з використанням інгібітора Іf-

натрієвих каналів кораксан не лише знижує частоту серцевих скорочень, але й зменшує підвищений пульсовий артеріальний тиск, індекс жорсткості аорти, швидкість поширення пульсової хвилі, товщину інтимо-медіального комплексу та рівень гіперендотелінемії, тобто є патогенетично обґрунтованим. В жодному випадку не спостерігались побічні ефекти, що вказує на безпечність використання кораксану у хворих на нестабільну стенокардію.

Спосіб не вимагає попереднього докладного дослідження, за винятком виміру частоти серцевих скорочень, рівня пульсового артеріального тиску, показників ЕхоКГ, доплерографії судин та ендотеліну крові. Препарат кораксан сумісний із лікарськими препаратами різних груп, отже може включатись в склад комплексного лікування. Серйозних побічних ефектів у хворих на нестабільну стенокардію кораксан не викликає.

Застосування способу дає можливість забезпечити досягнення антиішемічного та антиангінального ефектів та стабілізацію коронарного кровопливу.

Література

- Амосова Е.Н. Концепция селективного специфического ингибирования If-каналов в кардиологии: клиническое значение // Серце і судини.- 2006.- №1(13). С.106-111.
- Медикаментозне лікування стабільної стенокардії // Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М. І. Лутай, В. І. Волков, А. О. Коваль, О. В. Коркушко, Г. Ф. Лисенко, М. В. Рішко, Б. М. Маньковський, О. І. Литченко, Н. М. Середюк, М. К. Фуркало, В. Й. Целуйко, І. П. Смирнова.- К.: ПП ВМБ.- 2008.- 64 с
- Пархоменко А.Н. Частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца, If-ингибирование.- 2007.- №3 (59).- С. 12-16.
- Радченко Г. Д., Сіренко Ю. М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні // Артеріальна гіпертензія.- 2009.- №2(4).- С.37-43.
- Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST// II Національний Конгрес лікарів внутрішньої медицини.- Київ: видавництво «Асоціація лікарів-інтерністів».- 2008.- С.86-95.
- Тардіф Є. К. Прогностическое значение частоты сердечных сокращений при кардиоваскулярных заболеваниях // Український медичний часопис.- 2007.- № 3 (59).-С.3-8.
- Benetos A., Rudnichi A., Thomas F., Safar M., Guize L. (1999) Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*, 33 (1): 44-52.
- Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebours G.; Ivabradine Investigators Group (2003) Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*, 107(6): 817-823.
- Festa A., D'Agostino R., Hales C. N., Mykkanen L., Flafmer S.M. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. - *Diabetes care*. - 2000. - #23(5). - P.624-628.
- Ferrari R., Censi S., Mastroianni F., Boraso A. (2003) Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur. Heart J. Suppl.*, 5(Suppl.G): G10-G14.
- Festa A., D'Agostino R., Hales C. N., Mykkanen L., Flafmer S. M. (2000) Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 23(5):624-628.
- Fox K., Ferrari R., Tendera M., Steg P.G., Ford I.; BEAUTIFUL Steering Committee (2006a) Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am. Heart J.*, 152(5):860-866.
- Hiromatsu K., Oiwa A., Shigematsu S et al. A novel arterial stiffness index (ASI) as a marker of atherosclerosis // *AM. J. Hypertens.* - 2004. -vol 17.- P. 131 A.
- Izzo J.L.. Evaluation of arterial stiffness and central systolic pressure // *Hypertension Primes. The essentials of high blood pressure basic science, population science and clinical management* // From the Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association. - 2008. - P. 370-373.
- Kaplan J.R., Manuck S.B., Adams M.R., Weingand K.W., Clarkson T.B. (1987) Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation*, 76(6):1270-1279.
- Kjekshus J. (1987) Heart rate reduction - a mechanism of benefit? *Eur. Heart J.*, 8 (Suppl.L): 115-122/
- Lopez-Bescos L, Filipova S., Martos R. (2004) Long term safety and antianginal efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomised, double-blind, multicentered trial. *Eur. Heart J.*, 25(Suppl.) (876): 138.
- Narayanan A., Chinah M., Aurigemma P. et al. Increased left ventricular mass in hypertensive men is more strongly related to control // *The Journal of clinical Hypertension*. - 2009. P.53A. - Suppl A. Voll. 11 No 4. April 2009.
- Paini A., Lorenza M., Salvetti M. et al. Central Blood Pressure are increased in patients with isolated ambulatory hypertension, the vobarno study // *The Journal of clinical Hypertension*. - 2009. P.51. - Suppl A. Voll. 11 No 4. April 2009.
- Ping Y.L., Rafael M.A., Allans et al. Blood Pressure Goals and Stiffness in Chronic Kidney Disease // *The journal of clinical Hypertension*. - 2009. P.2001. - voll 11. - #04 April 2009.
- Ruzyllo W., Ford I.F., Tendera M.T., Fox K.F.(2004) Antianginal and antischemic effects of the current inhibitor ivabradine compared to

amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomised, controlled, double-blind, trial. *Eur. Heart J.*, 25(Suppl.) 878:138.

22. Ruzyllo W., Tendera M.T., Ford I.F., Fox K.F.(2007) Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised,

double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 67(3) 393-405.

23. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K., INITIATIVE Investigators (2005). Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.*, 26(23):2529-2536.