



# Теория вероятностей в ишемической болезни сердца – от случайности к закономерности

*Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина инвалидности и смертности населения, в том числе трудоспособного возраста. Основой лечения ИБС являются устранение факторов риска и комплексная медикаментозная терапия. В рамках Российского национального конгресса кардиологов 30 сентября 2022 г. состоялся симпозиум, посвященный практическим вопросам лечения ИБС. Ведущие российские эксперты в области кардиологии рассмотрели комплексные подходы к ведению пациентов с ИБС, артериальной гипертензией и симптомами стенокардии. Особое внимание участники симпозиума акцентировали на необходимости применения фиксированных комбинаций препаратов для повышения приверженности пациентов с ИБС лечению.*

## Невероятная история одного человека

**К**ак отметил генеральный секретарь Российского кардиологического общества, д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Александр Олегович НЕДОШИВИН, в клинической кардиологической практике встречаются нетривиальные случаи, требующие особого терапевтического подхода к ведению пациентов. Он привел шесть наиболее частых сценариев, которые могут встретиться у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в амбулаторной практике:

- 1) предполагаемая ИБС и стабильные симптомы стенокардии и/или одышка;
- 2) вновь возникшая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или дисфункция левого желудочка и предполагаемая ИБС;
- 3) стабилизировавшиеся в течение менее одного года после острого коронарного синдрома (ОКС) симптомы или недавняя реваскуляризация;
- 4) первичная постановка диагноза ИБС более года назад или реваскуляризация;

5) стенокардия, предполагаемый механизм которой вазоспазм или микрососудистое поражение;

6) отсутствие симптомов, ИБС выявлена при скрининге.

Кроме того, ИБС часто сопутствуют коморбидные состояния, значительно осложняющие процесс лечения пациентов. Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями у пациентов со стабильной стенокардией считаются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, ХСН. Встречаются также хроническая обструктивная болезнь легких и заболевания сосудов нижних конечностей<sup>1</sup>.

Таким образом, алгоритм ведения больных ИБС предусматривает прежде всего индивидуальный подход, с учетом функционального класса (ФК) стенокардии, наличия коморбидных заболеваний, возраста.

Эксперт представил портрет гипотетического пациента с ИБС.

Пациент С. 45 лет обратился за медицинской помощью по поводу снижения работоспособности, ухудшения сна, болей в левой половине грудной клетки, возникающих не чаще одного-двух раз в неделю после физической нагрузки, учащенного сердцебиения и нечастых

перебоев в работе сердца. Одышки, задержки жидкости нет. Повышение уровня артериального давления (АД) с 35 лет, максимальные значения – 180/100 мм рт. ст. Три года назад перенес инфаркт миокарда, выполнена экстренная реваскуляризация – стентирование коронарных артерий. Уровень АД регулярно не контролирует. Пациент получает стандартную терапию: метопролола тартрат 25 мг утром и 12,5 мг вечером, лизиноприл 5 мг/сут, аспирин 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. Из анамнеза жизни известно, что у матери случился инфаркт миокарда в 54 года, отец страдает АГ. Пациент курит (половина пачки сигарет в день), алкоголь употребляет два-три раза в неделю. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. По органам и системам без клинически значимой патологии. На момент осмотра: АД – 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 ударов в минуту. Результаты лабораторных и инструментальных тестов. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ), выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, сохранная фракция выброса – 60%. Общий анализ мочи: в пределах референсных значений. Клинический анализ крови: в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови

<sup>1</sup> Steg G., Ferrari R., Ford I., et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. PLoS One. 2012; 7 (5): e36284.

обращает на себя внимание уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,9 ммоль/л. Скорее всего повышенные уровни АД и ЛПНП обусловлены неадекватными дозами бета-блокатора и статина. При этом в данном клиническом случае сочетание бета-блокатора с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не дает достаточного антигипертензивного эффекта. Получается, что, даже придерживаясь клинических рекомендаций по лечению АГ и ИБС с применением препаратов из групп бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, статинов и антиагрегантов, в ряде случаев приходится констатировать неэффективность терапии. Значительная часть пациентов со стабильной стенокардией, ИБС, хроническими коронарными синдромами даже на фоне терапии не достигают целевых значений ЧСС, уровней АД и холестерина ЛПНП. Кроме того, пациенты часто продолжают курить, отличаются низкой приверженностью модификации образа жизни и лечению. Эти факторы способствуют снижению эффективности терапии, и их необходимо учитывать при ведении пациентов. В клинических рекомендациях по лечению АГ у взрослых 2020 г.<sup>2</sup> представлена стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ИБС. В частности, пациентам с АГ и перенесенным инфарктом миокарда рекомендуется назначать бета-блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в качестве составной части терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смерти<sup>2</sup>. Безусловно, в качестве стартовой терапии у пациента с ИБС пред-

почтительна фиксированная комбинация ингибитора АПФ и бета-блокатора в одной таблетке. В соответствии с современными рекомендациями, цели лечения стабильной ИБС<sup>3</sup> – устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений. При сопутствующей АГ рекомендуется включать в состав медикаментозной терапии антигипертензивные средства для достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. (первичная цель), при условии хорошей переносимости и в возрасте до 65 лет – менее 130/80 мм рт. ст. (вторичная цель), но не менее 120/70 мм рт. ст.<sup>3</sup> Контроль ЧСС – важный показатель, который следует учитывать у пациентов с ИБС. При стабильной стенокардии I–II ФК и ЧСС более 60 ударов в минуту рекомендуется в качестве препарата первой линии назначать бета-блокаторы для снижения ЧСС до значений 55–60 ударов в минуту. Препараты из класса бета-блокаторов не только устраняют симптомы заболевания, стенокардию, оказывают антиишемическое действие, улучшают качество жизни пациента, но и способствуют благоприятному влиянию на прогноз пациента после перенесенного инфаркта миокарда. При этом дозу бета-блокатора постепенно повышают до полного устранения приступов стенокардии или достижения максимально допустимой дозы. В рассматриваемой клинической ситуации пациент получал недостаточную дозу бета-блокатора, поэтому у него сохранялась повышенная ЧСС (76 ударов в минуту). По данным исследований, уменьшение ЧСС у пациентов с хроническим коронарным синдромом

ассоциируется с более высокой прогнозируемой продолжительностью жизни на долгосрочном этапе<sup>4</sup>. Кроме того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ сказано, что в целях улучшения прогноза пациентов с АГ, ИБС и перенесенным инфарктом миокарда необходимо применять бета-блокаторы и блокаторы РААС в качестве составной части терапии<sup>5</sup>. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов тоже содержат указания на улучшение прогноза за счет использования ингибиторов АПФ у пациентов с ХСН, АГ или сахарным диабетом<sup>6</sup>. В российских клинических рекомендациях также предусмотрено, что пациентам со стабильной ИБС при сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза (постинфарктный кардиосклероз, АГ, сахарный диабет, ХСН), в целях профилактики сердечно-сосудистых осложнений следует назначать ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, рамиприл<sup>3</sup>. По словам профессора А.О. Недошивина, назначение пациенту с АГ бета-блокаторов и ингибиторов АПФ – патогенетически обоснованный выбор. Дело в том, что различные патофизиологические механизмы на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, участвующие в генезе повышения уровня АД и сопутствующего поражения органов-мишеней, в том числе ИБС, включают гиперактивацию РААС и симпатической нервной системы<sup>7</sup>. Накопленные данные свидетельствуют о наличии у бета-блокаторов, особенно бисопролола, кардио-

<sup>2</sup> Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 г. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.

<sup>3</sup> Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 г. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076.

<sup>4</sup> Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.-C., Tardif J.-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur. Heart J. 2005; 26 (10): 967–974.

<sup>5</sup> Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.

<sup>6</sup> Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020; 41 (3): 407–477.

<sup>7</sup> Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Hypertension. 2015; 65 (6): 1372–1407.



протективного эффекта: в исследованиях доказано, что у пациентов с ИБС, ОКС и ХСН на фоне терапии бисопрололом снижаются частота сердечно-сосудистых событий и смертность по всем причинам. Так, в исследовании CIBIS II установлено достоверное снижение частоты общей смертности и внезапной смерти в группе бисопролола по сравнению с группой плацебо<sup>8</sup>. Кроме того, в многочисленных исследованиях получены данные о кардиопротективном эффекте ингибиторов АПФ, в частности периндоприла. На фоне применения периндоприла у пациентов с АГ, ОКС значительно снижалась смертность. По данным метаанализа, в отличие от группы сравнения в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, получавших периндоприл, на 28% снизилось число инфарктов миокарда<sup>9</sup>. Таким образом, в последние годы убедительно доказана эффективность использования ингибиторов АПФ и бета-блокаторов у пациентов с ИБС.

В многоцентровом исследовании EUROPA добавление периндоприла к бета-блокатору у пациентов со стабильной ИБС приводило к снижению сердечно-сосудистых исходов и смертности на 24% по сравнению со стандартной терапией, включавшей бета-блокаторы. На фоне комбинированной терапии бета-блокатором и периндоприлом частота развития инфаркта миокарда снижалась на 28%, а частота госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности – на 45%<sup>10</sup>.

Как отметил докладчик, в рассматриваемом клиническом случае наиболее рациональной комбинацией представителей классов бета-блокаторов и ингибиторов АПФ может быть бисопролол и периндоприл, поскольку оба компонента характеризуются доказанным длительным (в течение 24 часов) терапевтическим действием в отношении снижения уровня АД и ЧСС<sup>11-13</sup>.

Сегодня у практикующих врачей появилась уникальная возможность применять в клинической практике фиксированную комбинацию бисопролола с периндоприлом – препарат Престилол. В отличие от других фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов среди показаний для назначения Престилола не только АГ, но и стабильная ИБС и ХСН. Применение препарата Престилол в терапии пациентов с ИБС и АГ способствует контролю уровня АД, ЧСС, а также повышению приверженности терапии<sup>14</sup>. Безусловно, комплаенс пациентов, их приверженность терапии – важное условие успешного лечения. Низкая приверженность лечению, даже после инфаркта миокарда, отличает пациентов с ИБС и, безусловно, ухудшает прогноз. Возвращаясь к рассмотрению клинического случая, эксперт отметил, что наиболее вероятным сценарием у данного пациента с низкой приверженностью лечению и терапией неадекватно низкими дозами отдельных стандартных препаратов будет ухудшение прогноза. Итак, одним из рациональных методов базовой терапии пациентов

с ИБС и АГ является применение фиксированной комбинации бисопролола с периндоприлом в одной таблетке. Препарат Престилол удобен для применения, возможен гибкий режим дозирования, поскольку выпускается в широком диапазоне доз: содержание бисопролола и периндоприла 5/5, 5/10, 10/10 мг в одной таблетке, при этом таблетки 5/5 мг и 5/10 мг делимы. Широкая линейка доз препарата позволяет индивидуализировать терапию и способствует повышению приверженности пациентов лечению<sup>3</sup>. Чтобы в данном клиническом случае достичь целевых значений уровня АД, ЧСС и холестерина ЛПНП, пациенту необходимо изменить терапию. Наиболее целесообразной представляется следующая схема: Престилол 5/10 мг один раз в сутки, аспирин 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут.

В открытом неконтролируемом проспективном наблюдательном исследовании СТИЛЬ оценивали эффективность и переносимость фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола (препарат Престилол) у пациентов с АГ и стабильной ИБС в ежедневной клинической практике. Лечение пациентов с АГ и ИБС препаратом Престилол в течение трех месяцев было обусловлено значимым снижением уровня АД и ЧСС, высокой долей пациентов, достигших целевого уровня АД. Это сопровождалось улучшением симптомов стенокардии. Лечение хорошо переносилось. Кроме того, на фоне терапии было за-

<sup>8</sup> The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9–13.

<sup>9</sup> Savarese G., Costanzo P., Cleland J.G.F. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61(2): 131–142.

<sup>10</sup> Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J., et al. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am. Heart J*. 2015; 170 (6): 1092–1098.

<sup>11</sup> Yamashita T., Ikeda T., Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). *J. Cardiol*. 2019; 73 (5): 386–393.

<sup>12</sup> Flack J.M., Nasser S.A. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc. Health Risk Manag*. 2011; 7: 777–787.

<sup>13</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Престилол. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000569)-(ПГ-РУ) от 14.02.2022.

<sup>14</sup> Boytsov S.A., Burtsev Y.P., Khomitskaya Y.V., Karpov Y.A. Effectiveness and tolerability of the single-pill combination of bisoprolol and perindopril in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease in daily clinical practice: The STYLE Study. *Adv. Ther*. 2021; 38 (6): 3299–3313.

фиксировано значительное увеличение приверженности пациентов лечению<sup>14</sup>.

Проведен дополнительный анализ исследования СТИЛЬ, в котором показаны эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола/периндоприла у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующей АГ, перенесших инфаркт миокарда<sup>15</sup>. В подгруппе пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе препарат Престилол продемонстрировал при переводе с терапии свободными компонентами значительное снижение уровня АД и ЧСС, а также значительное уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в приеме короткодействующих нитратов. В настоящее время применяются и другие комбинации препара-

тов для лечения пациентов с ИБС, не достигающих целевых значений ЧСС на максимально возможных дозах бета-блокатора и ингибитора АПФ. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца. Механизм его действия заключается в селективном и специфическом подавлении If-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующую ЧСС. По данным метаанализа, ивабрадин в сочетании с бета-блокатором снижает ЧСС и способствует уменьшению выраженности симптомов стенокардии в течение месяца от начала терапии с продолжением снижения до четырех месяцев. Комбинированная терапия ивабрадином и бета-блокатором не только эффективна уже в течение первого

месяца лечения, но и хорошо переносится пациентами с симптомами стенокардии, неадекватно контролируемой бета-блокаторами<sup>16</sup>.

Завершая обзор клинического случая гипотетического пациента с ИБС, сопутствующей АГ, перенесшего инфаркт миокарда, профессор А.О. Недошивин отметил, что на фоне терапии препаратом Престилол у пациента получены ожидаемые результаты: снижение уровня АД до 125/70 мм рт. ст., ЧСС – 62 удара в минуту.

Таким образом, лечение пациентов, страдающих одновременно ИБС и АГ, требует комплексного подхода с применением фиксированных комбинаций препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью, в частности периндоприла и бисопролола.

## Терапия ишемической болезни сердца – закон и порядок

Тему лечения ИБС продолжил член-корреспондент РАН, руководитель отдела кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии медицинского центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессор Симон Теймуразович МАЦКЕПЛИШВИЛИ. Он отметил, что основными целями лечения ИБС являются улучшение прогноза и повышение качества жизни пациента. Как известно, приступы стенокардии возникают вследствие ишемии миокарда, возникающей в результате дисбаланса между растущей потребностью в кислороде и возможностью его доставки. Наибольшее снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигаются при ЧСС 55–60 уда-

ров в минуту. В российских клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС обозначены сроки и критерии оценки качества терапии. Так, у всех пациентов с ИБС целесообразно оценивать эффективность назначенного лечения в ближайшее время (через 3–5 дней) и через 2–4 недели после начала терапии, ориентируясь на такие показатели, как частота приступов, потребность в короткодействующих нитратах и переносимость физической нагрузки<sup>3</sup>.

Препарат Престилол представляет собой фиксированную комбинацию бета-блокатора бисопролола и ингибитора АПФ периндоприла для лечения пациентов с ИБС<sup>13</sup>. Компоненты препарата Престилол способствуют улучшению профиля АД, снижению выраженности сим-

птомов стенокардии, оказывая выраженный благоприятный прогностический эффект. На фоне терапии у пациентов с ИБС, АГ и пациентов высокого риска снижается риск коронарных событий или серьезных сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), а также потребность в реваскуляризации<sup>10, 17</sup>. Компоненты препарата Престилол характеризуются длительным периодом полувыведения, что способствует действию препарата в течение 24 часов<sup>13</sup>.

Высокая ЧСС служит независимым фактором риска при ИБС и ХСН. Поэтому при стабильной стенокардии важно снижать ЧСС с помощью бета-блокаторов или другой ритм-урежающей терапии, в частности ивабрадина. Последние клинические исследования показали, что ивабрадин уменьшает ЧСС за счет селективного подавления ион-

<sup>15</sup> Boytsov S.A., Karpov Y.A., Burtsev Y.P., Kvasnikov B.B. Effectiveness and tolerability of bisoprolol/perindopril single-pill combination in patients with stable coronary artery disease and concomitant hypertension who had a history of myocardial infarction: a post-hoc analysis of the STYLE study. *Adv. Ther.* 2021; 38 (6): 3299–3313.

<sup>16</sup> Nedoshivin A., Petrova P.T.S., Karpov Y. Efficacy and safety of ivabradine in combination with beta-blockers in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2022; 39 (9): 4189–4204.

<sup>17</sup> Brugs J.J., Bertrand M., Remme W., et al. The treatment effect of an ACE-inhibitor based regimen with perindopril in relation to beta-blocker use in 29,463 patients with vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS trials. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017; 31 (4): 391–400.



ного тока If в синусовом узле сердца. Ионный ток If – основной ток в фазе диастолической деполяризации, который приводит к возникновению нового потенциала действия. Важно, что ингибитор If-каналов ивабрадин не воздействует на другие каналы в клетках сердца, действует без нарушений сократимости и релаксации миокарда и влияния на сосудистую систему, в том числе АД<sup>18</sup>. Таким образом, ивабрадин является эффективным противоишемическим средством, снижающим ЧСС и улучшающим физическую работоспособность и качество жизни пациентов со стабильной стенокардией<sup>19</sup>.

В ряде исследований получены убедительные данные о том, что у пациентов с ИБС с синусовым ритмом добавление ивабрадина к текущей дозе бета-блокатора не повышает центральное АД в аорте и способствует уменьшению ишемии миокарда за счет увеличения времени диастолической перфузии<sup>20</sup>.

Следует отметить, что применение ивабрадина в комбинации с бета-блокаторами не сопровождается изменением профиля безопасности проводимой терапии. На фоне терапии ивабрадином отмечается крайне низкий риск развития выраженной брадикардии в отличие от бета-блокаторов или верапамила. Таким образом, благодаря свойствам If-ингибитора ивабрадина, в том числе отсутствию влияния на уровень АД, его можно назначать пациентам с ИБС и ХСН при изначально низком или нормальном уровне АД, когда лечение антигипертензивными препаратами может привести к его дальнейшему падению.

Докладчик отметил, что ивабрадин в отличие от бета-блокаторов уд-

линяет именно ту фазу диастолы, в течение которой происходит наполнение левого желудочка и коронарных артерий. Поэтому данный препарат может применяться не только у пациентов с ХСН, но и у пациентов с ИБС, особенно в комбинации с бета-блокаторами<sup>18</sup>.

По данным многочисленных клинических исследований, добавление ивабрадина (например, препарата Кораксан) к текущей дозе бета-блокатора увеличивает миокардиальную перфузию. Так, показано, что при приеме ивабрадина значительно удлиняется диастола – на 41%<sup>20</sup>. Снижение ЧСС с помощью ивабрадина положительно отражается на коронарной коллатеральной функции у пациентов с хронической стабильной ИБС<sup>21</sup>.

В современных клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС представлен алгоритм терапии в зависимости от клинической ситуации<sup>3</sup>. Существует несколько ситуаций, когда ивабрадин используют в комбинации с бета-блокаторами или вместо бета-блокаторов, в частности при тяжелой бронхиальной астме, тяжелых поражениях периферических артерий.

У пациентов с ИБС или хроническим коронарным синдромом и ЧСС более 80 ударов в минуту в первой линии терапии применяют антиангинальные препараты: бета-блокаторы или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. На следующем этапе терапии могут использоваться бета-блокаторы и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Но если у пациента сохраняется стенокардия, к бета-блокаторам добавляют ивабрадин. Накопленные данные свидетельствуют о том, что при использо-

вании комбинации бета-блокатора и ивабрадина значительное количество пациентов с ИБС демонстрируют нормальную физическую активность, высокую толерантность к физической нагрузке по сравнению с режимом титрации бета-блокатора. Так, в отечественном исследовании на фоне применения комбинированной терапии бета-блокатором и ивабрадином пациентов без приступов стенокардии было в 1,5 раза больше, чем в группе титрации доз бета-блокатора. Кроме того, в группе комбинированной терапии у большего числа пациентов наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки по сравнению с группой монотерапии бета-блокатором. Доказано, что у пациентов со стабильной стенокардией комбинация ивабрадина и бета-блокатора значительно превосходит изолированное назначение бета-блокаторов по эффективности в купировании симптомов и повышении качества жизни<sup>22</sup>. Эффективность ивабрадина продемонстрирована в различных субпопуляциях пациентов со стабильной стенокардией. В исследовании зарубежных авторов также показано, что ивабрадин в комбинации с бета-блокатором не только снижает количество приступов стенокардии, но и способствует уменьшению потребляемых короткодействующих нитратов при стабильной стенокардии напряжения. Уже через четыре недели у пациентов отмечалось значительное улучшение качества жизни, переносимости физической нагрузки и снижение количества приступов стенокардии. Авторы пришли к заключению, что ивабрадин эффективен и безопасен у пациентов со стенокардией, наблюдаемых в клинической практике, независимо

<sup>18</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Кораксан®. РУ ЛП-№(000306)-(ПГ-РУ) от 15.07.2021.

<sup>19</sup> Di Francesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004; 64 (16): 1757–1765.

<sup>20</sup> Dillinger J.-G., Maher V., Vitale C., et al. Impact of ivabradine on central aortic blood pressure and myocardial perfusion in patients with stable coronary artery disease. *Hypertension*. 2015; 66 (6): 1138–1144.

<sup>21</sup> Gloekler S., Traupe T., Stoller M., et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart*. 2014; 100 (2): 160–166.

<sup>22</sup> Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (8): 83–89.

от возраста, сопутствующих заболеваний и использования бета-блокаторов<sup>23</sup>.

Профессор С.Т. Мацкеплишвили отметил, что у пациентов с сердечной недостаточностью или дисфункцией миокарда левого желудочка первой линией терапии признаны бета-блокаторы. В качестве второй линии терапии можно рассматривать ивабрадин в дополнение к бета-блокатору. Эффективность и безопасность ивабрадина в комбинации с бета-блокатором у пациентов с коронарной болезнью сердца, осложненной ХСН, подтверждены в клинических исследованиях. Добавление ивабрадина к терапии бета-блокаторами способствует уменьшению количества приступов стенокардии, в том числе у пациентов с ИБС, осложненной ХСН<sup>24</sup>.

Даже у тяжелой категории пациентов с ХСН применение комбинации бета-блокатора и ивабрадина способствует улучшению переносимости физической нагрузки и соответственно повышению качества жизни. В исследовании CARVIVA HF установлено, что ивабрадин (Кораксан) отдельно или в комбинации с бета-блокатором карведилолом более эффективен, чем один карведилол,

в улучшении переносимости физических нагрузок и качества жизни у пациентов с ХСН<sup>25</sup>.

В другом исследовании сравнивали эффективность раннего лечения ивабрадином в сочетании с бета-блокаторами и только бета-блокаторов у пациентов, госпитализированных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Установлено, что добавление ивабрадина к текущей дозе бета-блокаторов в два раза более интенсивно по сравнению со стандартной терапией снижает титр NT-proBNP – один из самых главных биомаркеров тяжести и прогноза при ХСН<sup>26</sup>.

В ходе исследований показано, что по сравнению с режимом титрации бета-блокатора комбинация ивабрадина с бета-блокатором демонстрирует вдвое меньшее количество нежелательных явлений<sup>22</sup>.

Препарат Импликор – фиксированная комбинация ивабрадина и метопролола, успешно зарекомендовавшая себя в лечении больных ИБС. Результаты анализа исследований свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метопролола и ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией в клинической практике. Так, у пациентов,

которые получают комбинацию ивабрадина и метопролола, ЧСС снижается в среднем на 19,2%, а число приступов стенокардии – на 87,5%. Кроме того, на фоне лечения данной комбинацией сокращается потребность в короткодействующих нитратах на 89,3% в неделю<sup>27</sup>.

Важно, что использование фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола в одной таблетке (Импликор) ассоциируется с двукратным повышением приверженности пациентов лечению. Исходя из накопленных данных, можно сделать вывод, что на фоне применения препарата Импликор у пациентов со стабильной стенокардией в реальных условиях снижаются ЧСС и частота симптомов стенокардии, улучшается способность к физической нагрузке и приверженность лечению<sup>28</sup>.

В заключение профессор С.Т. Мацкеплишвили подчеркнул прогностическую значимость показателей ЧСС у пациентов с ИБС. Использование эффективных препаратов, регулирующих контроль ритма сердца, при ИБС и ХСН позволяет снизить частоту госпитализаций, риск развития инфаркта миокарда и коронарных реваскуляризации.

### Оптимальная антиангинальная терапия: контрольный список

**П**рофессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой кардиоло-

гии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный кардиолог Минздрава Московской области, д.м.н. Мария Генриховна ГЛЕЗЕР подробно рассмотрела вопросы антиангинальной терапии у пациентов с ИБС.

Стратегия лечения пациентов с ИБС включает два основных взаимосвязанных направления:

- 1) предупреждение осложнений, улучшение прогноза пациента;
  - 2) устранение (уменьшение) стенокардии и/или ишемии миокарда, улучшение качества жизни.
- Для достижения этих целей применяют препараты различных

<sup>23</sup> Werdan K., Perings S., Köster R., et al. Effectiveness of ivabradine treatment in different subpopulations with stable angina in clinical practice: a pooled analysis of observational studies. *Cardiology*. 2016; 135 (3): 141–150.

<sup>24</sup> Лопатин Ю.М. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015; 55 (5): 5–11.

<sup>25</sup> Volterrani M., Cice G., Caminiti G., et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int. J. Cardiol*. 2011; 151 (2): 218–224.

<sup>26</sup> Hidalgo FJ., Anguita M., Castillo J.C., et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): a randomised study. *Int. J. Cardiol*. 2016; 217: 7–11.

<sup>27</sup> Гиляревский С.Р., Ланцова Е.В., Валерьевич А.А. Эффективность и безопасность сочетанного применения ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильным течением стенокардии: результаты систематического обзора. *Кардиология*. 2020; 60 (11): 101–109.

<sup>28</sup> Divchev D., Stöckl G. Treatment of stable angina with a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol: effectiveness and tolerability in routine clinical practice. *Cardiol. Ther*. 2017; 6 (2): 239–249.



классов. Для предупреждения осложнений и улучшения прогноза пациента используют дезагреганты, статины, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы. В свою очередь в целях устранения симптомов стенокардии применяют антиангинальные (противоишемические) препараты – нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ивабрадин, никорандил и др. В целом терапия пациентов с ИБС направлена на реваскуляризацию миокарда.

У пациента, пришедшего на прием с жалобами на нарушение сердечного ритма и боли в области сердца, необходимо определить контрольные точки. Во-первых, на первичном приеме устанавливают наличие или отсутствие стенокардии. Прежде всего проводят опрос пациента, сбор жалоб, анамнеза, осмотр, применяют диагностические методы. От полученных данных зависит тактика лечения. При выявлении стенокардии выбирают хирургический или медикаментозный тип лечения. В ряде случаев у пациентов с высоким риском смерти, получающих оптимальную медикаментозную терапию, следует проводить ангиографию и обсуждать возможность оперативного лечения. Если риск смерти у пациента с ИБС невысок, но присутствуют выраженная симптоматика и низкая удовлетворенность качеством жизни, также можно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При этом следует учитывать прямые показания к реваскуляризации миокарда и показания, связанные со стенокардией. Пациентам со стабильной стенокардией показана реваскуляризация миокарда при сохранении симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии, а также с целью улучшения прогноза<sup>29</sup>.

Следующий вопрос, который возникает перед врачами при ведении пациента с ИБС: оптимальна ли назначенная терапия? Докладчик напомнила слушателям, что, в со-

ответствии с современными рекомендациями, оптимальная медикаментозная терапия больных ИБС включает:

- дезагреганты практически всем пациентам (ацетилсалициловая кислота (АСК) или АСК + клопидогрел, или тикагрелор, или прасутрел после ОКС или оперативных вмешательств);
- антикоагулянты при мерцательной аритмии (варфарин, новые оральные антикоагулянты: ривароксабан, апиксабан, дабигатран);
- статины всем пациентам до достижения уровня ЛПНП менее 1,4 ммоль/л;
- ингибиторы АПФ при АГ, низкой фракции выброса, сахарном диабете, а также у всех других больных ИБС (периндоприл, рамиприл);
- бета-блокаторы больным, перенесшим инфаркт миокарда в течение трех лет.

По словам профессора М.Г. Глезер, несмотря на широкий выбор препаратов для лечения ИБС, вопрос о назначении антиангинальной терапии остается актуальным. Дело в том, что даже на фоне оптимальной схемы лечения, с применением медикаментозных и хирургических методов, у ряда пациентов со стенокардией не улучшаются прогноз и качество жизни. При этом данные исследований свидетельствуют о том, что показатели качества жизни связаны с риском смерти и ОКС у пациентов с ИБС и могут играть важную роль в определении их прогноза. Так, у больных с выраженной стенокардией риск летального исхода в течение года возрастает в 2,4 раза<sup>30</sup>. Определяя схему ведения пациентов, нельзя забывать, что больные с выраженной стенокардией относятся к группе высокого риска возникновения коронарных событий и смерти. Поэтому уже на ранних этапах наблюдения необходимо особое внимание уделять мерам

по уменьшению или устранению клинических проявлений стенокардии и ишемии миокарда и соответственно улучшению качества жизни больных.

Одной из контрольных точек лечения ИБС является достижение оптимальной цели антиангинальной терапии – на фоне лечения снижение выраженности стенокардии до ФК I, при котором боли не возникают при обычной для пациента физической нагрузке. При этом необходимо установить, достигнуты ли целевые гемодинамические параметры для снижения частоты приступов стенокардии с помощью препаратов, влияющих на механизмы, определяющие потребность миокарда в кислороде. Для успешного лечения стенокардии необходимо достигнуть уровня АД 140–130/90–80 мм рт. ст. для лиц старше 65 лет и 130–120/70–80 мм рт. ст. для лиц моложе 65 лет, а также ЧСС 50–60 ударов в минуту.

Согласно современным клиническим рекомендациям, для нормализации уровня АД у пациентов с ИБС применяют бета-блокаторы, ингибиторы РААС, предпочтительно периндоприл. При необходимости эти препараты используют в комбинации с антагонистами кальция, диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов. В свою очередь для достижения целевых значений ЧСС пациентам с ИБС назначают бета-блокаторы и титруют их дозы до достижения ЧСС 50–60 ударов в минуту. При невозможности достижения рекомендованной ЧСС добавляют ивабрадин (Жораксан) в дозе 5 мг два раза в сутки с последующим повышением дозы до 7,5 мг два раза в сутки. Еще одним важным вопросом лечения ИБС является возможность использования метаболического цитопротектора для снижения частоты приступов стенокардии и кардиопротекции при ишемии и реперфузии. Метаболические

<sup>29</sup> Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019; 40 (2): 87–165.

<sup>30</sup> Spertus J.A., Jones P., McDonnell M., et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation. 2002; 106 (1): 43–49.

# ПРЕДУКТАЛ® ОД

Триметазидин 80 мг

80 мг в капсулах

24ч

ДЕЙСТВУЕТ  
В МИТОХОНДРИЯХ  
КАРДИОМИОЦИТОВ

// СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ  
частоты приступов стенокардии<sup>1,2</sup>

// УВЕЛИЧИВАЕТ  
переносимость физической нагрузки<sup>1,2</sup>

// СОХРАНЯЕТ  
уровень АТФ в клетке<sup>1</sup>

## ЛЕЧИТ СТЕНОКАРДИЮ ТАМ, ГДЕ ОНА ВОЗНИКАЕТ

Предуктал ОД показан в качестве длительной терапии стабильной стенокардии.

**Краткая информация по безопасности лекарственного препарата Предуктал® ОД**

**СОСТАВ\***. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\***. У взрослых пациентов в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии при неадекватном контроле или непереносимости антиангинальной терапии первой линии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\***. Внутри, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения должна быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием триметазидина следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. **Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты:** у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы наполовину, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, утром во время завтрака. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ\***. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Период беременности и кормления грудью. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\***. Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости пересмотреть лечение. Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ\***. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ\***. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ\***. Не следует использовать. **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ\***. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\***. Часто: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Антиишемический эффект достигается без сопутствующих гемодинамических эффектов. **ФОРМА ВЫПУСКА\***. По 10 капсул в блистер. По 3 или 6 блистеров в пачку картонную.

**АО «СЕРВЬЕ»**. 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

\*Смотрите полную информацию о препарате в общей характеристике лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



**SERVIER**



миокардиальные цитопротекторы – препараты, защищающие кардиомиоциты от воздействия ишемии/реперфузии в результате прямого влияния на энергетический обмен и восстановление барьерных свойств клеточных мембран. Терапия, направленная на коррекцию изменений энергетического обмена, считается базовой при ишемии, поскольку предупреждает начальные этапы повреждения клеток.

Одним из известных препаратов из класса метаболических цитопротекторов является триметазидин. Механизм его действия основан на частичном переключении энергетического обмена с окисления длинноцепочечных жирных кислот на усиление окисления глюкозы. В условиях ишемии процесс получения энергии путем окисления глюкозы требует меньше кислорода по сравнению с окислением жирных кислот. Таким образом, триметазидин улучшает энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. Кроме того, препарат активирует ферменты, удаляющие из цитоплазмы недоокисленные длинноцепочечные жирные кислоты, и способствует их встраиванию в мембранные фосфолипиды. Это обеспечивает восстановление барьерной функции плазматической мембраны, формирование устойчивости мембран клеток к окислительному повреждению и предупреждает развитие липотоксического эффекта и гибель кардиомиоцитов. Триметазидин способствует уменьшению окислительного стресса, снижая уровень радикалов кислорода, агрегацию и хемотаксис нейтрофилов, агрегацию тромбоцитов. В исследованиях последних лет открыты новые механизмы действия триметазидина. Триметазидин предотвращает гибель клеток, снижает

уровень ионов кальция в цитоплазме гипертрофированных кардиомиоцитов, генерацию радикалов кислорода в митохондриях, активирует в цитоплазме ферменты, входящие в состав защитного внутриклеточного сигнального каскада RISK, а также предупреждает выход проапоптотических белков и блокирует активность генов, продукты которых участвуют в апоптозе.

В рамках проведения открытой национальной наблюдательной программы ВЫБОР-2 оценивали влияние терапии метаболическим цитопротектором триметазидином (Предуктал) на клиническое течение заболевания. Показано, что на фоне применения триметазидина число больных со стенокардией ФК I увеличилось в шесть раз, число больных со стенокардией ФК III уменьшилось в четыре раза. Установлено, что эффективность Предуктала не зависит от исходной антиангинальной терапии и длительности анамнеза предшествующей ИБС у пациентов со стабильной стенокардией. Добавление триметазидина к терапии приводит к значимому уменьшению числа приступов стенокардии в неделю<sup>31</sup>. Профессор М.Г. Глезер отметила, что сегодня для практического применения доступна современная лекарственная форма триметазидина – препарат Предуктал ОД 80 мг в капсулах для приема один раз в сутки. В отечественном исследовании ОДА оценивали эффективность Предуктала ОД 80 мг в капсулах при стабильной стенокардии. Включение в терапию больных со стабильной стенокардией триметазидина в новой лекарственной форме обеспечило выраженный антиангинальный эффект и увеличило приверженность терапии. У пациентов, получавших Предуктал ОД, отмечалось снижение частоты приступов стенокардии уже

в течение первого месяца терапии, с нарастанием эффекта к третьему месяцу лечения. Через три месяца лечения 53,6% пациентов, принимавших Предуктал ОД один раз в сутки, перестали испытывать приступы стенокардии. В четыре раза увеличилось число пациентов с ФК I стенокардии, в пять раз снизилось число пациентов с ФК III. К концу третьего месяца терапии препаратом Предуктал ОД значительно уменьшилось число пациентов, которые испытывали выраженные ограничения физической активности. Большинство пациентов сообщали об улучшении физической активности на фоне лечения<sup>32</sup>.

В 2021 г. были опубликованы результаты многоцентрового observationalного исследования MODUS VIVENDI, в котором оценивали эффективность, переносимость, а также влияние на качество жизни лекарственного препарата Предуктал ОД (капсулы с пролонгированным высвобождением, 80 мг) в комбинации с другими видами антиангинальной терапии, в том числе с бисопрололом, у пациентов со стабильной стенокардией. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что добавление Предуктала ОД в дозе 80 мг в сутки однократно к бисопрололу и другим антиангинальным препаратам достоверно снижает частоту приступов стенокардии у пациентов<sup>33</sup>. Подводя итог, профессор М.Г. Глезер подчеркнула, что препарат Предуктал ОД характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Оптимальная медикаментозная терапия ИБС с использованием современных препаратов в удобной лекарственной форме позволяет получить выраженный антиангинальный эффект и увеличить приверженность пациентов терапии. ➤

<sup>31</sup> Глезер М.Г. Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа ВЫБОР-2. Кардиология. 2016; 56 (5): 5–11.

<sup>32</sup> Glezer M.G., Vygodin V.A. Anti-anginal effectiveness and tolerability of trimetazidine modified release 80 mg once daily in stable angina patients in real-world practice. Adv. Ther. 2018; 35 (9): 1368–1377.

<sup>33</sup> Lopatin Y., Petrova P., MODUS VIVENDI investigators. Effectiveness and tolerability of trimetazidine 80 mg once daily in patients with stable angina uncontrolled with bisoprolol-based therapy: the MODUS VIVENDI observational study. Cardiol. Ther. 2022; 11 (1): 93–111.