

Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинических случаев

Т.В. Адашева^{✉1}, Е.И. Саморукова¹, Л.Б. Ахмедярова², Д.В. Одинцова²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Россия

[✉]adashtv@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждаются планирующиеся изменения в подходах к классификации и терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Приводятся последние экспертные консенсусы, метаанализы, обосновывающие основные положения персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии с выбором антиангинальных лекарственных средств в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов больного. Обсуждается патофизиология влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность. Увеличение частоты сердечных сокращений приводит к уменьшению продолжительности диастолы и редукции коллатерального кровотока в условиях обструктивного поражения коронарного русла. Анализируются механизмы взаимодействия между миокардиальной ишемией и контрактильной функцией – формирование преходящей контрактильной дисфункции, затем гибернации миокарда и при повторяющихся эпизодах ишемии – гибель кардиомиоцитов и развитие непреходящей контрактильной дисфункции. Описываются клинические случаи модификации терапии стабильной ИБС в зависимости от клинического фенотипа пациента: стабильная ИБС с гиперактивацией симпатической нервной системы и декомпенсация сердечной недостаточности у пациента с ИБС при неадекватном контроле ритма. Обсуждается современная тактика терапии для контроля ритма (β-адреноблокаторы, ингибитор if-каналов ивабрадин, антагонисты кальция) и использование фиксированных комбинаций (β-адреноблокатор + ингибитор if-каналов).

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, антиангинальные препараты, фиксированные комбинации, персонализация фармакотерапии.

Для цитирования: Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Ахмедярова Л.Б., Одинцова Д.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинических случаев. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 20–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190545

Best Practice

Stable ischemic heart disease. A revision of management and classification. We are waiting for changes. Clinical cases

Tatiana V. Adasheva^{✉1}, Elena I. Samorukova¹, Leili B. Akhmedyarova², Dina V. Odintsova²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Centrosoyuz Hospital, Moscow, Russia

[✉]adashtv@mail.ru

Abstract

The article discusses the main principles of approaching the personalization of stable angina symptomatic therapy with a rationale for the choice of antianginal medications depending on clinical and pathophysiological phenotypes of the patient. This article summarizes the determinants and control of coronary blood flow and heart rate influence. Increased heart rate reduces the duration of diastole and thus coronary blood flow when metabolic vasodilation is no longer able to increase coronary blood flow. Increased heart rate also reduces the collateral blood flow. Association myocardial ischemia and myocardial contractile function is analyzed: reversible ischemic contractile dysfunction, myocardial hibernation, irreversible loss of regional contractile function. The clinical cases and the treatment modification according clinical phenotypes of the patient (stable ischemic heart disease with sympathetic activation and stable ischemic heart disease with heart failure decompensation) are discussed. Aspects of monotherapy and combined therapy for heart rate control and use of fixed combinations of antianginal medications are presented.

Key words: stable ischemic heart disease, antianginal medications, fixed combinations, pharmacotherapy personalization.

For citation: Adasheva T.V., Samorukova E.I., Akhmedyarova L.B., Odintsova D.V. Stable ischemic heart disease. A revision of management and classification. We are waiting for changes. Clinical cases. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 20–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190545

Мы подошли к рубежу понимания несовершенства настоящей классификации и терапевтических стратегий при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). И если наши представления о стратегиях у пациентов с острым коронарным синдромом постоянно претерпевают изменения, регулярно обновляются диагностические критерии, классификации, терапевтические подходы, то в тактике ведения стабильной ИБС наметилась определенная стагнация, рекомендации не обновлялись с 2013 г. и на данный момент не удовлетворяют клиницистов по всем параметрам [1]. В 2017 г. был опубликован экспертный консенсусный документ, обосновывающий изменения тактики назначения лекарственных препаратов для лечения стабильной ИБС – «бриллиантовый» подход к персонализированному лечению стенокардии. В этом экспертном документе предлагается дифференцированно назначать и комбинировать препараты в зависимости от патофизиологического фено-

типа (обструктивный атеросклероз, спазм коронарных артерий, микрососудистая дисфункция) и клинического фенотипа (артериальная гипертензия – АГ, фибрилляция предсердий, высокая частота сердечных сокращений – ЧСС, митральная регургитация, сердечная недостаточность, гипотония и т.д.) [2]. В связи с этим, по мнению авторов консенсуса, целесообразно подойти к выбору первого препарата для лечения стенокардии с учетом преобладающих патофизиологических механизмов и коморбидных состояний. В 2018 г. опубликован систематический обзор, охватывающий 50 лет лекарственной терапии стабильной ИБС [3]. Выводы этого анализа, к сожалению, оказались неутешительными. Известно, что, согласно руководствам, препараты для купирования симптомов стенокардии разделяются на препараты 1-й линии (β-адреноблокаторы – β-АБ, антагонисты кальция и нитраты короткого действия, применяемые при необходимости) и 2-й линии (нитраты

Рис. 1. Клинический случай 1. Пациент М., 72 года. Синусовая тахикардия, ЧСС – 100 уд/мин. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Регресс R в левых грудных отведениях.
Fig. 1. Clinical case 1. Patient M., 72 years old. Sinus tachycardia, HR – 100 beats/min. Complete left bundle branch block. R-wave regression in the left chest leads.

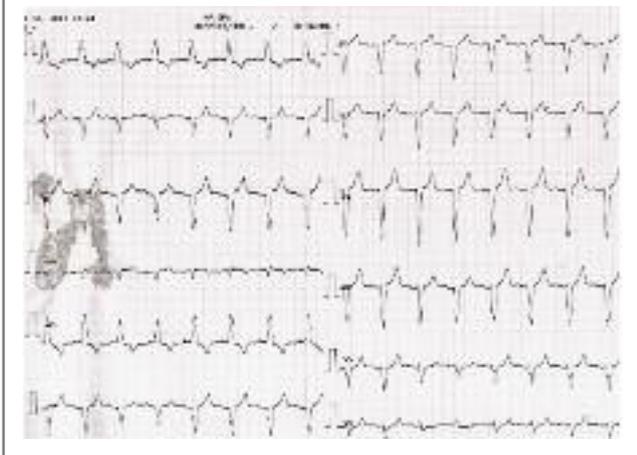


Рис. 2. Механизмы прогрессирования коронарной и миокардиальной недостаточности при декомпенсации ХСН.
Fig. 2. The mechanisms of progression of coronary and myocardial insufficiency in CHF.



длительного действия, никорандил, ивабрадин, триметазидин и ранолазин), при этом препараты 2-й линии рекомендуется оставлять в резерве для пациентов с противопоказаниями к препаратам 1-й линии, их непереносимостью или сохранением симптомов на фоне их применения [3]. Опубликованный систематический анализ продемонстрировал крайнюю недостаточность данных и бездоказательность применяемых стратегий. Заключение: ни один антиангинальный препарат не лучше другого, не обосновано разделение препаратов на средства первого и второго ряда. Эквивалентность продемонстрирована лишь для β -АБ, антагонистов кальция (амлодипин, нифедипин) и ингибитора I κ -каналов (ивабрадин). Вывод однозначен – на данный момент отсутствуют доказательства и обоснование разделения препаратов на средства 1 и 2-й линии при лечении стенокардии. Этот диссонанс приобретает особую актуальность с точки зрения большой распространенности стабильных форм ИБС и их вклада в заболеваемость и смертность [4].

В этой статье мы рассмотрим патофизиологию влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность, разберем клинические примеры индивидуализации антиангинальной терапии с учетом влияния на ЧСС.

Клинический пример 1

Пациент М, 72 лет, поступил в отделение неотложной кардиологии с жалобами на малопродуктивный кашель в течение недели и значительное усиление одышки.

Анамнез: гипертоническая болезнь более 20 лет. ИБС. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) при остром инфаркте миокарда 7 лет назад. Одышка при физической нагрузке в течение года.

Сопутствующие заболевания: ожирение.

Терапия при поступлении: ацетилсалициловая кислота (АСК) – 100 мг в день, периндоприл – 10 мг в день; аторвастатин – 20 мг в день, бисопролол – 2,5 мг утром.

Объективные данные при поступлении: состояние средней тяжести, положение ортопноэ. SaO₂ – 80%. Температура – 35,9°C. Отеки стоп, нижней трети голени. В легких дыхание везикулярное, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Частота дыхания – 36 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 120 уд/мин. Артериальное давление (АД) – 135/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Лабораторные данные: гемоглобин – 135 г/л, лейкоциты – 10,2×10⁹/л, креатинин – 195 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD – 36 мл/мин, натрий – 129 ммоль/л, калий 4,1 – ммоль/л, С-реактивный белок – 1,5 мг/л, тропонин I – 5 нг/л, мозговой натрийуретический гормон (NT-proBNP) – 3672 пг/мл, креатинкиназа МВ – 12 Ед.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый. ЧСС – 92 уд/мин. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

Эхокардиография: дилатация левых камер сердца, фракция выброса (ФВ) 36%, митральная регургитация 2-й степени. Незначительная легочная гипертензия. Таким образом, имела место среднетяжелая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) с умеренной митральной регургитацией.

В данном случае госпитализация была связана с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Во время каждой госпитализации по поводу декомпенсации ХСН имеет место миокардиальное и почечное повреждение, способствующее прогрессированию левожелудочковой и почечной дисфункции (нисходящая спираль) даже при отсутствии явных ишемических событий (рис. 2).

Лечение в стационаре: проведена терапия декомпенсации сердечной недостаточности, достигнута положительная динамика в виде уменьшения признаков застоя по малому и большому кругам кровообращения: регрессировала одышка, купирован отечный синдром, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Купированы признаки острого почечного повреждения.

Лабораторные данные при выписке: гемоглобин – 130 г/л, лейкоциты – 8,4×10⁹/л, креатинин – 131 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD – 52 мл/мин, натрий – 135 ммоль/л, калий – 4,6 ммоль/л, С-реактивный белок – 1,2 мг/л, тропонин I – 3 нг/л, NT-proBNP – 662 пг/мл, креатинкиназа МВ – 18 Ед.

Критерии выписки: гемодинамически стабилен, коррекция гиперволемии (эводемический статус), стабильная функция почек как минимум за 24 ч до выписки.

На момент выписки ХСН соответствовала II функциональному классу по NYHA, АД – 100/60 мм рт. ст., ЧСС – 86 уд/мин.

Терапия: АСК – 100 мг в день, периндоприл – 5 мг в день, аторвастатин – 20 мг в день, бисопролол – 2,5 мг утром, спиронолактон – 25 мг утром, фуросемид – 40 мг утром.

Коррекция терапии: уменьшена доза ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в связи с гипотонией, назначена комбинированная терапия диуретиками.

Диагноз: ИБС. Острый инфаркт миокарда, ЧКВ ПМЖВ в 2012 г. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени, риск 4-й. ХСН IIБ стадии, IV функциональный класс по NYHA, в динамике – II. Острое почечное повреждение

на фоне хронической болезни почек (ХБП) 3А. Ожирение I стадии.

Визит через 2 нед после выписки: эволемический статус, АД – 100/70 мм рт. ст., ЧСС – 88 уд/мин.

Зачем нужен ранний визит после выписки?

- Высокая частота регоспитализаций в течение 30 дней, особенно у пациентов, поступающих с декомпенсацией сердечной недостаточности.
- Смертность особенно высока в ранней фазе после госпитализации.
- Ранний визит после выписки улучшает исходы.

Известно, что повышенная ЧСС при выписке – фактор риска ранней повторной госпитализации [5]. Произведена коррекция терапии на визите: добавлен ивабрадин (Кораксан®) в дозе 5 мг 2 раза в день. Контрольный визит через 4 нед: эволемический статус, ЧСС – 76 уд/мин, АД – 105/70 мм рт. ст. Увеличена доза ивабрадина до 7,5 мг 2 раза. Контрольный визит через 6 нед: эволемический статус; ЧСС – 62 уд/мин; АД – 105/70 мм рт. ст., отменен фуросемид. Контрольный визит через 6 мес: АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд/мин, тест 6-минутной ходьбы – 410 м, ФВЛЖ – 42%, нет побочных эффектов, нет признаков декомпенсации ХСН.

Таким образом, на фоне 6-месячной терапии Кораксаном в сочетании с β-АБ и классической терапией ХСН со сниженной ФВЛЖ достигнута целевая ЧСС, скорректирована гипотония, отмечено увеличение ФВЛЖ. Главный итог терапии – увеличение толерантности к физической нагрузке, отсутствие прогрессирования ХСН.

Выводы по клиническому случаю:

- Эффект ивабрадина показан среди пациентов всех возрастов. Хорошая безопасность и переносимость препарата особенно важна у пожилых пациентов с ХСН.
- Эффективность и безопасность ивабрадина не зависят от АД. Препарат может быть полезен при ведении пациентов с ХСН с низким АД и высокой ЧСС.
- Препарат безопасен у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, эффекты лечения одинаковые.
- Эффекты и безопасность ивабрадина одинаковые у пациентов с ХБП и без.
- Ивабрадин безопасно и значительно снижает ЧСС и улучшает вариабельность у пациентов со сниженной ФВЛЖ без индуцирования значимой брадикардии, желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Патофизиология влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность

Любой острый стресс, вызванный эмоциями, болью, а также физическая нагрузка ассоциированы с симпатической активацией, которая приводит к увеличению ЧСС, сократимости миокарда (миокардиальной инотропии) и к повышению расхода миокардом кислорода. Однако одновременно высокая ЧСС снижает продолжительность диастолы и таким образом увеличивается продолжительность редукции коронарного кровотока, который осуществляется исключительно во время этой фазы сердечного цикла [6]. В случае нормальной коронарной циркуляции с интактным коронарным вазодилаторным резервом метаболическая вазодилатация превалирует над снижением продолжительности диастолы из-за тахикардии, и расход миокардом кислорода адекватно уравнивается пропорциональным увеличением коронарного кровотока [7]. При наличии стеноза, когда ЧСС растет и метаболические вазодилаторы больше не могут увеличивать коронарный кровоток, снижение продолжительности диастолы преобладает и коронарная перфузия снижается [6].

При ИБС участки миокарда с более или менее интактной коронарной циркуляцией сосуществуют с соседними регионами, которые кровоснабжаются коронарными артериями со значимым атеросклерозом. Эти соседние регио-

Рис. 3. Влияние β-АБ и ивабрадина на гемодинамические параметры.

Fig. 3. The effect of beta-blocker and ivabradine on hemodynamic parameters.

Показатель	β-блокатор	Ивабрадин
ЧСС	↘	↘
Ударный объем	↓	↗
Сердечный выброс	↓	↔
АД	↘	↔

ны часто связаны коллатеральными, через которые кровоток шунтируется с нормально перфузируемых регионов к постстенотическим участкам миокарда [8]. В такой обстановке нормально перфузируемые участки миокарда все получают пользу от превалирующей метаболической вазодилатации при увеличении ЧСС. Напротив, постстенотические участки миокарда имеют обедненный вазодилаторный резерв и полностью уязвимы к эффектам укорочения диастолы. Таким образом, во время тахикардии кровоток в постстенотических участках уменьшен из-за редукции продолжительности диастолы и за счет снижения коллатерального кровотока, так как метаболическая вазодилатация в донорских участках и увеличение коронарного сопротивления в участках-реципиентах действуют одновременно и снижают градиент давления для коллатерального кровотока [9, 10].

В нормально кровоснабжаемом миокарде кровотоков следует за функцией, метаболическая вазодилатация увеличивает коронарную перфузию адекватно метаболическим потребностям увеличения контрактильной функции. В противовес этому в ишемизированном миокарде функция следует за кровотоком, в котором контрактильная функция сохраняется до такой степени, до которой позволяет фактический миокардиальный кровоток. Таким образом, имеет место пропорциональное и сопоставимое уменьшение и в региональном миокардиальном кровотоке, и в региональной контрактильности в ишемизированном миокарде, и это отражено в линейной взаимосвязи между коронарным кровотоком и контрактильностью [7, 11].

Продолжительность ишемической контрактильной дисфункции очень важна, и даже преходящая ишемическая контрактильная дисфункция систематически пролонгируется во время реперфузии. Эта дисфункция восстанавливается полностью, но медленно формируя феномен «оглушенного» миокарда. Эпизоды оглушения могут повторяться, аккумулироваться, так что развивается персистирующее состояние контрактильной дисфункции в постстенотических участках, т.е. гибернированный миокард. Позже повторяющиеся эпизоды миокардиальной ишемии приводят к тому, что определенное количество кардиомиоцитов теряет свою жизнеспособность и формируется непреходящая потеря контрактильной функции.

Для разрыва этого патогенетического круга (нарушения перфузии ↔ нарушение контрактильности) используются препараты, влияющие на ЧСС и структуру сердечного цикла [12].

Ивабрадин – хороший пример клинического влияния на вышеупомянутые механизмы, такие как уменьшение ЧСС без влияния на контрактильность и тонус коронарных сосудов в противовес β-АБ. Ивабрадин вследствие этого редуцирует потребность миокарда в кислороде и увеличивает продолжительность диастолы [13]. В ишемизированном миокарде региональный кровоток может быть увеличен в результате комбинации ряда факторов – увеличения про-

должительности диастолы и улучшения шунтирующего градиента давления для коллатерального кровотока с последующим позитивным влиянием на контрактильную функцию миокарда [14–16]. Ивабрадин улучшает региональную контрактильную функцию параллельно с увеличением регионального миокардиального кровотока. Ивабрадин также ослабляет оглушение миокарда [14, 17, 18]. В дополнении к его положительным эффектам на ЧСС, ивабрадин уменьшает образование митохондриальных реактивных форм кислорода [19], уменьшает размер инфаркта миокарда [15], уменьшает постинфарктное ремоделирование [20].

Увеличение продолжительности диастолы без влияния на инотропную функцию и тонус коронарных сосудов – это простой эффективный путь улучшения миокардиальной перфузии и контрактильности [12]. Ранняя комбинация высокоселективных β -АБ и ивабрадина патофизиологически оправдана с точки зрения различных эффектов этих препаратов на разные фазы сердечного цикла (рис. 3), что и продемонстрировано в описанном клиническом случае.

В исследовании BEAUTIFUL было показано, что ивабрадин у больных со стабильной ИБС с ФВЛЖ < 40% при назначении в качестве дополнения к стандартной классической схеме терапии (АСК, статины, β -АБ, ИАПФ/сартаны) способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий [21]. Наилучшие положительные результаты были получены у больных с исходной ЧСС > 70 уд/мин и у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии [22]. Эффективность и безопасность комбинации атенолола и ивабрадина, применяемой для лечения больных со стабильной ИБС, была показана в исследовании ASSOCIATE [23]. Группы наблюдения – атенолол и комбинация атенолола с ивабрадином, продолжительность терапии 4 мес. Результат лечения оценивался с помощью нагрузочной пробы. В группе комбинированной антиангинальной терапии по сравнению с монотерапией атенололом наблюдалось достоверно более выраженное увеличение общей продолжительности нагрузки, времени до появления лимитирующей стенокардии, времени до развития приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (по всем показателям – $p < 0,001$). J. Tardif и соавт. при проведении дополнительного анализа данных исследования ASSOCIATE показали, что добавление ивабрадина к атенололу приводило к достоверному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с исходной ЧСС как более, так и менее 65 уд/мин [24]. В группе пациентов со стабильной стенокардией и умеренной ЛЖ-дисфункцией комбинация ивабрадина и бисопролола, в сравнении с удвоением дозы бисопролола, при равном снижении ЧСС обеспечивает более выраженное достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, по данным тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы [25].

Клинический пример 2

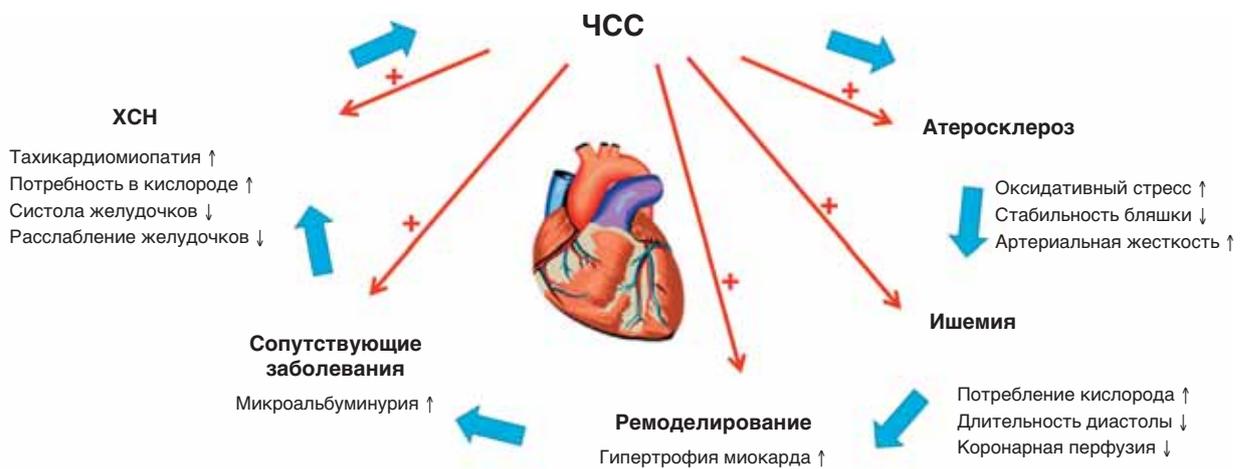
Больная С., 48 лет, обратилась в клинику с жалобами на пекущие, тянущие боли за грудиной (иногда иррадиирующие в нижнюю челюсть и левое плечо), сопровождающиеся одышкой и чувством нехватки воздуха, возникают на фоне физических нагрузок (подъем по лестнице на 3–4-й этаж в среднем темпе) и при эмоциональном напряжении (купируются приемом изосорбида динитрата подъязычно в течение 5 мин). Также были жалобы на сердцебиения при физической нагрузке и эмоциональном стрессе, повышение АД до 170/100 мм рт. ст. («рабочее» АД – 130/90 мм рт. ст.); на общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности.

Анамнез: гипертоническая болезнь более 15 лет. С 2017 г. стали возникать приступы болей за грудиной, стационарное лечение в марте 2017 г. с диагнозом «ИБС: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST?» (коронаро-

Рис. 4. Клинический случай 2. Пациентка С. Максимальная ЧСС – 163 уд/мин (подъем по лестнице на 4-й этаж, приступ стенокардии), эпизод депрессии ST-T по каналу 1 до 2 мм во время максимальной ЧСС.
Fig. 4. Clinical case 2. Female patient S. Maximum HR – 163 beats/min (climbing 4 flight of stairs, angina attack), episode of ST-T depression along the channel 1 to 2 mm during maximum HR.



Рис. 5. Высокая ЧСС и маркеры сердечно-сосудистого риска (адаптировано из Reil J., Bohm M. Beautiful results – the slow, the better? Lancet 2008; 372: 779–80).
Fig. 5. High HR and markers of cardiovascular risk (adapted from Reil J., Bohm M. Beautiful results – the slow, the better? Lancet 2008; 372: 779–80).



графия не проводилась). В течение 10 лет по выпискам регистрируется гиперхолестеринемия. Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма (ремиссия в течение 5 лет), аллергия на укусы перепончатокрылых (отек Квинке, крапивница, приступы удушья).

Перенесенные заболевания: надвлагалищная ампутация матки с придатками в 2012 г. (миома матки).

Терапия: дилтиазем – 90 мг 2 раза в день, эналаприл – 10 мг в день, АСК – 100 мг в день нерегулярно, статины неоднократно назначались, не принимает из-за собственных предубеждений.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. По органам и системам без клинически значимых отклонений. АД – 135/85 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин.

ЭКГ в состоянии покоя: ритм синусовый 80 в минуту. Нормальная ЭКГ.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (на фоне приема дилтиазема 90 мг 2 раза в день): базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС – 84 уд/мин, максимальная ЧСС – 163 уд/мин (подъем по лестнице на 4-й этаж, приступ стенокардии), минимальная ЧСС – 55 уд/мин. Пауз более 2,5 с не выявлено. Два эпизода депрессии ST-T по каналу 1 до 2 мм во время максимальной ЧСС (рис. 4).

Эхокардиография: дилатации камер сердца, гипертрофии миокарда не выявлено. Глобальная и локальная со-

кратимость не нарушены. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу.

Дуплексное сканирование внечерепных ветвей брахиоцефальных артерий: справа в каротидной бифуркации по задней стенке неоднородная бляшка с включением кальция, стеноз 20%. Слева в устье внутренней сонной артерии неоднородная бляшка с включением кальция, стеноз 35–40%. Кровоток не изменен.

Лабораторные данные: клинический анализ крови и мочи без отклонений. Биохимический анализ крови: общий холестерин (ХС) – 8,49 ммоль/л; ХС липопротеидов низкой плотности – 6,13 ммоль/л; ХС липопротеидов высокой плотности – 1,71 ммоль/л, триглицериды – 1,43 ммоль/л; глюкоза крови натощак – 4,9 ммоль/л; креатинин – 72 мкмоль/л; тиреотропный гормон – 1,45 мЕд/л.

Диагноз: ИБС. Стенокардия II функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени, риск 4-й. Дислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий без влияния на кровоток. Бронхиальная астма, атопическая форма, ремиссия. Инсектная аллергия (отек Квинке, крапивница, приступы удушья).

Анализ клинического случая – факторы риска неблагоприятного прогноза:

- выраженная нескорректированная гиперхолестеринемия;

Рис. 6. Клинический случай 2. Пациентка С. ЭКГ в состоянии покоя на фоне коррекции терапии. ЧСС – 62 уд/мин.
 Fig. 6. Clinical case 2. Female patient S. Resting ECG during therapy correction. HR – 62 beats/min.



- гиперсимпатикотония, высокая ЧСС в покое, высокая ЧСС при умеренной физической нагрузке;
- нецелевое АД;
- ранняя менопауза.

В настоящих Европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH, 2018) в перечень факторов сердечно-сосудистого риска впервые включена ЧСС > 80 уд/мин в покое [26]. ЧСС в состоянии покоя, как и увеличение ЧСС во время физической нагрузки и темпы восстановления ЧСС, признаются фактором сердечно-сосудистого риска (риск сердечно-сосудистых событий и общей смертности) [27] (рис. 5).

Коррекция терапии: эналаприл – 10 мг 2 раза; розувастатин – 40 мг; АСК – 75 мг.

Амбулаторное назначение дилтиазема наблюдающим кардиологом связано с наличием бронхиальной астмы. Принимая во внимание безрецидивное течение астмы в течение 5 лет, наличие в качестве провоцирующего фактора только инсектной аллергии, нормальные показатели спирометрии, пациентке назначена свободная комбинация метопролола по 25 мг 2 раза в день и ивабрадин (Кораксан®) по 7,5 мг 2 раза в день. Назначение комбинации пульсурежающих препаратов со старта показано с точки зрения наличия рисков титрования дозы β-АБ (провоцирование бронхиальной обструкции) для достижения целевой ЧСС. В дальнейшем пациентка была переведена на фиксированную комбинацию 7,5 мг ивабрадина + 25 мг метопролола (Импликор®)

На фоне коррекции терапии пациентка отметила исчезновение ангинозных приступов, сердцебиений. Улучшилась толерантность к физической нагрузке. ЧСС покоя при осмотре 60–68 уд/мин (рис. 6).

Холтеровское мониторирование ЭКГ через 1 нед после коррекции терапии: базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС – 70 уд/мин, максимальная ЧСС – 92 уд/мин (подъем по лестнице на 4-й этаж), минимальная ЧСС – 42 уд/мин. Пауз более 2,5 с не выявлено. Динамики сегмента ST не зарегистрировано.

Контрольная спирометрия на фоне приема Импликора: обструктивных и рестриктивных изменений нет.

Таким образом, коррекция терапии с достижением целевой ЧСС на фоне приема комбинированного препарата Импликор® привела к оптимизации коронарной перфузии и снижению количества ишемических событий и увеличению толерантности к физической нагрузке.

Импликор® – первая фиксированная комбинация ивабрадина и β-АБ. Препарат выпускается в четырех вариантах дозировок ивабрадина (5 и 7,5 мг) и метопролола (12,5 и 25 мг). В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании D. Divchev и соавт. проведен анализ эффективности фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стено-

кардией в реальной клинической практике [28]. Препарат назначался в дополнение к базовой терапии ИБС (более 70% больных получали АСК, статины, ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина). Через 4 мес терапии у пациентов отмечалось достоверное снижение ЧСС и уменьшение функционального класса стенокардии ($p < 0,05$). Авторы отметили улучшение приверженности к терапии на фоне применения фиксированной комбинации. В соответствии с современным подходом по выбору антиангинальной терапии в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов Импликор® может применяться для лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с гиперсимпатикотонией, повышенной ЧСС, АГ, ХБП, микрососудистой дисфункцией.

В последние годы благодаря выполнению целого ряда аналитических, исследовательских работ и метаанализов подготовлена почва для смены парадигмы в ведении стабильной ИБС – от понимания патогенетических механизмов ишемии, смены классификации до изменения принципов фармакотерапии с использованием персонализированного подхода, учитывая патогенетический вариант и клинический фенотип [29]. Изучена патофизиология влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность, обоснован подход контроля ЧСС различными препаратами как основной терапевтической стратегии при разных патогенетических вариантах и клинических фенотипах миокардиальной ишемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
2. Ferrari R, Camici PG, Crea F et al. Expert consensus document: a “diamond” approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (2): 120–32.
3. Ferrari R, Pavanini R, Camici PG et al. Anti-anginal drugs—beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J* 2019; 40 (2): 190–4. DOI: doi/10.1093/eurheartj/ehy504/5084899
4. Balla C, Pavanini K, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology* 2018; 140: 52–67. DOI: 10.1159/000487936
5. Laskey et al. Discharge Heart Rate and Outcomes in Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001626. DOI: 10.1161/JAHA.114.001626
6. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1589–601.
7. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 77–165.
8. Traupe T, Gloekler S, de Marchi SF et al. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation* 2010; 122: 1210–20.
9. Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. *Pflügers Arch* 1983; 397: 284–9.
10. Heusch G. Myocardial ischemia: Lack of coronary blood flow or myocardial oxygen supply/ demand imbalance? *Circ Res* 2016; 119: 194–6.
11. Heusch G. The regional myocardial flow-function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization. *Circ Res* 2013; 112: 1535–7.
12. Levy BI, Heusch G, Camici PG. The many faces of myocardial ischemia and angina. *Cardiovascular Res* 2019; 115: 1460–70. DOI: doi/10.1093/cvr/cvz160/5522026
13. Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1973–83.
14. Monnet X, Ghaleb B, Colin P et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 1133–9.
15. Heusch G, Skyschally A, Gres P et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2265–75.
16. 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: 160–6.

17. Monnet X, Colin P, Ghaleh B et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J* 2004; 25: 579–86.
18. Maranta F, Tondi L, Agricola E et al. Ivabradine reduces myocardial stunning in patients with exercise-induced ischaemia. *Basic Res Cardiol* 2015; 110: 55.
19. Kleinbongard P, Gedik N, Witting P et al. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4380–4390.
20. Heusch G, Kleinbongard P. Ivabradine: Cardioprotection By and Beyond Heart Rate Reduction. *Drugs* 2016; 76: 733–40.
21. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.
22. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Relationship between Ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–45.
23. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
24. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (2): 789–94.
25. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I et al. Efficacy of ivabradine in combination with Betablocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25 (6): 531–7.
26. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force on the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 00: 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
27. Qiu S, Cai X, Sun Z et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e005505. DOI: 10.1161/JAHA.117.005505
28. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Treatment of Stable Angina with a New FixedDose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. *Cardiol Ther* 2017; 6 (2): 239–49.
29. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease: Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation* 2018; 138: 1463–80.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: adashtv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Саморукова Елена Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Ахмедярова Лейли Бегенчевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием терапии, Больница Центросоюза РФ

Одинцова Дина Викторовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, Больница Центросоюза РФ

Tatiana V. Adasheva – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: adashtv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Elena I. Samorukova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Leili B. Akhmedyarova – Cand. Sci. (Med.), Centrosoyuz Hospital

Dina V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), Centrosoyuz Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019