



## Клинический случай применения фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца

Шимкевич А. М.

В данной статье рассматривается пример применения фиксированной комбинации ивабрадина/метопролола в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, частота сердечных сокращений, фиксированная комбинация ивабрадина/метопролола.

**Отношения и деятельность:** нет.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

Шимкевич А. М. — н.с. кафедры факультетской терапии, эндокринологии, алергологии и иммунологии, ORCID: нет.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): hearts01@yandex.ru

АД — артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК — фиксированная комбинация, ХМ — Холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 25.08.2021

**Рецензия получена** 09.09.2021

**Принята к публикации** 20.09.2021



**Для цитирования:** Шимкевич А. М. Клинический случай применения фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4657. doi:10.15829/1560-4071-2021-4657

## Fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol in a patient with stable coronary artery disease: a case report

Shimkevich A. M.

This article discusses a case of using fixed-dose combination of ivabradine/metoprolol in actual clinical practice.

**Keywords:** coronary artery disease, antianginal therapy, heart rate, fixed-dose combination of ivabradine/metoprolol.

**Relationships and Activities:** none.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Shimkevich A. M. ORCID: none.

Corresponding author:  
hearts01@yandex.ru

**Received:** 25.08.2021 **Revision Received:** 09.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

**For citation:** Shimkevich A. M. Fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol in a patient with stable coronary artery disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4657. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4657

Ведение пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) в реальной клинической практике преследует ряд целей, среди которых уменьшение числа и продолжительности ангинозных болей, профилактика сердечно-сосудистых осложнений и снижение риска смерти. В связи с чем актуальным является подбор терапии таким пациентам согласно действующим клиническим рекомендациям по ИБС.

### Материал и методы

Была использована медицинская литература, объясняющая этиологию, факторы риска, патогенез, диагностику и принципы лечения ИБС, а также изучена амбулаторная карта диспансерного наблюдения пациента.

**Клинический разбор.** Представлен клинический случай пациента К. 1960 г.р. (68 лет на момент обращения в клинику), который находится под наблю-

дением в ЕМЦ “УГМК-Здоровье” г. Екатеринбурга с 02.2019.

Из анамнеза жизни. Рос и развивался соответственно возрасту. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка в стадии рубцовой деформации пилорического отдела, хеликобактер ассоциированный гастрит, вне обострения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, катаральный эзофагит. Вредные привычки: курит до 20 сигарет в сутки в течение 35 лет. Алкоголь употребляет умеренно. Семейный анамнез отягощен: у матери — сахарный диабет 2 типа выявили в 45 лет, гипертоническая болезнь с 38 лет.

При обращении в феврале 2019г предъявлял жалобы на одышку при ускорении темпа ходьбы, на приступы сжимающих болей за грудиной при ускорении темпа ходьбы, купируемые в покое в течение 1-3 мин, до двух приступов в день, нитратами не

пользуется из-за сильной головной боли после их применения.

При анализе истории развития заболевания выяснилось, что пациент страдает ИБС с сентября 2013г, тогда он стал отмечать приступы давящих загрудинных болей с иррадиацией в левую руку при ускорении темпа ходьбы и при усиленной физической нагрузке. Прогрессирование коронарной недостаточности с начала 2014г. В том же году выполнена коронароангиография (КАГ), на которой была выявлена многососудистая патология коронарного русла: 90% стеноз правой коронарной артерии и передняя нисходящая артерия, 70% стеноз ветви тупого края. В эту же госпитализацию провели операцию аортомаммаро-коронарного шунтирования с наложением двух шунтов — аутовенозное шунтирование передней нисходящей артерии, левая внутренняя грудная артерия-правая коронарная артерия. После выписки принимал бисопролол 5 мг утром, розувастатин 10 мг вечером (не регулярно), ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, кандесартан 4 мг утром, боли и одышка не рецидивировали до 2018г. С начала 2019г возобновление стенокардии в рамках I функционального класса в виде болей давящего характера за грудиной при подъеме в гору в ускоренном темпе. Обратился за помощью в МЦ “УГМК -Здоровье” в феврале 2019г. Кроме описанных жалоб на боли за грудиной, предъявлял жалобы на чувство нехватки воздуха при незначительном ускорении темпа ходьбы и на склонность к учащенному сердцебиению, на эпизоды повышения артериального давления (АД) до 145/85 мм рт.ст.

Объективно: Кожные покровы физиологической окраски. Отёков нет. В легких жесткое везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 17 в мин. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд./мин, АД 140/65 мм рт.ст. Патологические шумы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Область почек без особенностей.

По эхокардиографии (ЭхоКГ) от 02.2018 фракция выброса (ФВ) 62%. В феврале 2019г проведено Холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) — ЧСС днём: средняя 78, минимум 62, максимум 112; ночью: средняя 68, минимум 56, максимум 92 уд./мин. Зарегистрирована одиночная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, нарушения проводимости и ишемические изменения не зарегистрированы. Велоэргометрия от 02.2019 — проба отрицательная. Склероз корня аорты. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда — 142 г/м<sup>2</sup>). Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ по 1 типу. Увеличение полости левого предсердия (ЛП) (объем ЛП 65 мл). Лабораторно от 02.2019: в общем анализе крови — гемоглобин 124 г/л, лейкоциты  $5,6 \cdot 10^9$ ; в биохимическом анализе:

аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза в норме, креатинин 86 мкмоль/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, общий холестерин 5,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛНП) 3,6 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,1 ммоль/л, триглицериды 1,6 ммоль/л. По ЭКГ в день обращения синусовый ритм с ЧСС 78 уд./мин, без очаговых изменений. Терапия была скорректирована с увеличением дозы β-блокатора бисопролола до 10 мг утром, настоятельно рекомендовано ежедневное применение розувастатина в дозе 20 мг, оставлен кандесартан в дозе 8 мг утром, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером. С целью антиишемического действия и для улучшения качества жизни добавлен препарат триметазидин ОД 80 мг утром на 3 мес. с дальнейшим решением вопроса о более длительной терапии. Учитывая одышку при ускорении темпа ходьбы, наличие ДД ЛЖ, гипертрофии миокарда ЛЖ и увеличение объема ЛП, с целью предотвращения дальнейшего ремоделирования сердца и уменьшения явлений хронической сердечной недостаточности с сохранной ФВ, назначен препарат спиронолактон 25 мг утром. После обращения боли стали значительно реже, одышка уменьшилась, повторно на прием через 2 нед. не явился, в связи с улучшением самочувствия.

Повторно обратился на прием только в августе 2020г, в связи с учащением болей давящего характера за грудиной при ускорении темпа ходьбы и при подъеме на 3 этаж, длительностью 1-5 мин, проходящие в покое в течение 3 мин, которые стали появляться на фоне расширения режима двигательной активности после длительного нахождения на самоизоляции и минимальной физической активности. В динамике состояние расценено как переход стабильной стенокардии I функционального класса в стабильную стенокардию II функционального класса. АД при самоконтроле на уровне 110-130/60-65 мм рт.ст., ЧСС 75-85 уд./мин. Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Отеков нет. Аускультативно в легких жесткое везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в мин. При аускультации области сердца тоны приглушены, ритмичны. АД 135/60 мм рт.ст., ЧСС 83 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Учитывая склонность к тахисистолии и прогрессированию коронарной недостаточности в рамках стабильной ИБС, принято решение о коррекции терапии с заменой бисопролола 5 мг (самостоятельно уменьшил дозу) на комбинацию ивабрадина 5 мг и метопролола тартрата 25 мг утром и вечером, с целью улучшить контроль симптомов, т.к. наращивание дозы бета-блокатора в условиях стабильной гемодинамики могло привести к более выраженному снижению

АД, а для достижения целевого диапазона ЧСС 55-60 в мин у данного пациента более вероятно необходима комбинация бета-блокатора и ивабрадина. Комбинированная терапия этими препаратами широко изучена в ряде российских и международных исследований, так в исследовании Карпова Ю. А. и др. КОНТРОЛЬ-2 оптимизация терапии привела к существенному антиангинальному эффекту, а к окончанию 16-нед. лечения в группе пациентов, получавших ивабрадин, было отмечено значимо меньшее число приступов стенокардии по сравнению с группой стандартной терапии (титрация дозы бета-адреноблокатора) ( $p=0,015$ ). К моменту окончания 16-нед. наблюдения в группе ивабрадина было значимо больше пациентов со стенокардией I функционального класса по сравнению с группой стандартной терапии 37,1% vs 28% ( $p=0,017$ ) [1].

В терапии оставлен розувастатин 20 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром, клопидогрел 75 мг вечером, кандесартан 8 мг утром, рекомендован длительный прием препарата триметазидин ОД 80 мг утром. Решение об усилении антиангинальной терапии принято на основании обновленных клинических рекомендаций по хроническим коронарным синдромам ESC 2019 [2], предполагающих добавление препаратов второй линии терапии. В российских клинических рекомендациях от 2020г по лечению пациентов с ИБС также сделан акцент на возможности добавления ивабрадина к стандартной терапии у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и ЧСС покоя  $>70$  уд./мин при сохранении стенокардии с целью снижения смертности [3]. При достижении стойкой ремиссии ИБС проведение КАГ не планируется.

Повторная явка назначена через 2 нед., в сентябре 2020г. Пациент отмечает, что приступы давящих загрудинных болей при ускорении темпа подъема по лестнице на 3-4 этаж стали появляться намного реже, толерантность к физической нагрузке увеличилась, без одышки поднимается на 4 этаж при умеренном темпе нагрузки. Дома при самоконтроле АД на уровне 120-125/60-65 мм рт.ст., ЧСС 65-70 уд./мин. При измерении на приеме АД 125/60 мм рт.ст., ЧСС 68 уд./мин. С целью достижения целевого ЧСС в условиях отсутствия необходимости дальнейшего снижения АД и уменьшения вероятности рецидивов коронарных болей пациент переведен на комбинированную терапию ивабрадином и метопролола тартратом, в подобранных дозах в одной таблетке (фиксированная комбинация (ФК) ивабрадина/метопролола 5/25 мг утром и вечером). Решение о переводе на ФК было принято на основании ожидаемой большей эффективности по достижению целевой ЧСС и антиангинальной эффективности, чем от терапии монокомпонентными препаратами благодаря увеличению приверженности терапии. Во внимание были приняты данные исследования Divchev D, et al., в котором

у пациентов со стабильной стенокардией и проводимой терапией ивабрадином и метопролола тартратом на фоне перевода на ФК ивабрадина/метопролола отмечено дальнейшее уменьшение ЧСС на 10 уд./мин. В конце этого исследования наблюдалось клинически значимое уменьшение симптомов стенокардии и снижения потребления нитратов более чем на 80%. Кроме того, заметно улучшилась переносимость физической нагрузки, о чем свидетельствовал значительный сдвиг распределения пациентов в сторону меньших классов стабильной стенокардии. При этом переносимость ФК была благоприятной, а каких-либо неожиданных сигналов, позволяющих предполагать проблемы с безопасностью, в периоде наблюдения не было [4]. Доказательством эффективности перевода пациентов со стабильной стенокардией с терапии монокомпонентными препаратами на ФК ивабрадина и метопролола тартрат послужил также систематический обзор трёх исследований (Divchev D, et al., Werdan K, et al. и Zarifis J, et al.), в котором также было показано эффективное снижение ЧСС, уменьшение частоты развития приступов стенокардии, потребности в применении короткодействующих нитратов и уменьшение степени тяжести стенокардии. Полученные данные указывали на хорошую переносимость исследуемой терапии [4-7]. У данного пациента кандесартан заменен на периндоприл 2,5 мг утром, учитывая большую доказательную базу последнего при ИБС [8, 9]. На подобранной терапии запланировано проведение велоэргометрии, ЭхоКГ и ХМ ЭКГ, биохимическое исследование крови, по его результатам решение вопроса о дообследовании, включая повторную КАГ при выявлении ишемических изменений по велоэргометрии.

Явка с результатами дообследования через 4 нед., в октябре 2020г. Пациент жалоб не предъявляет. При самоконтроле АД на уровне 120-130/65-70 мм рт.ст. ЧСС на уровне 55-65 уд./мин. По ХМ ЭКГ от октября 2020г — ЧСС днём: средняя 59, минимум 54, максимум 96; ночью: средняя 56, минимум 50, максимум 82 уд./мин. Зарегистрирована редкая одиночная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, нарушения проводимости и ишемические изменения не зарегистрированы. Велоэргометрия от 10.2020 — проба отрицательная. По ЭхоКГ от 10.2020 ФВ 60%. Склероз корня аорты. Гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда — 134 г/м<sup>2</sup>). ДД ЛЖ по I типу. Увеличение полости ЛП (объем ЛП 66 мл), систолическое давление в легочной артерии 31 мм рт.ст. Лабораторно от 10.2020: в общем анализе крови — гемоглобин 132 г/л, лейкоциты  $4,6 \cdot 10^9$ ; в биохимическом анализе: аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза в норме, креатинин 88 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, общий холестерин 4,2 ммоль/л, ЛНП 2,5 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,2 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л. Анти-

ишемическая и пульсурежающая терапия оставлены без коррекции, учитывая достижение целевых показателей ЧСС и отсутствие ишемии миокарда как клинически, так и по данным велоэргометрии. Добавлен эзетимиб 10 мг с целью снижения ЛНП до целевого уровня <1,4 ммоль/л.

### Заключение

К наиболее важным целям лечения пациентов со стенокардией относят увеличение переносимости физических нагрузок и улучшение качества жизни пациентов. Представленный анализ клинического случая подтверждает мнение о том, что сочетанное

назначение ивабрадина и метопролола обуславливает снижение функционального класса стенокардии, способствует увеличению толерантности к физической нагрузке и сопровождается дальнейшим снижением ЧСС, уменьшением количества потребляемых нитратов короткого действия. Немаловажную роль в достижении отмеченных благоприятных эффектов играет увеличение приверженности медикаментозной терапии.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Karpov YuA, Glezer MG, Vasyuk YuA, et al. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(8):83-9. (In Russ.) Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(8):83-9.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242.
3. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
4. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Effectiveness and Impact on Adherence of a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol in a Wide Range of Stable Angina Patients in Real-Life Practice. *Cardiol Ther*. 2019;8(2):317-28. doi:10.1007/s40119-019-00145-7.
5. Werdan K, Ebel H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:365-73. doi:10.1007/s00392-011-0402-4.
6. Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, on behalf of the investigators of the Prospective, Non-interventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population With Coronary Artery Disease. *Antianginal Efficacy of Ivabradine/Metoprolol Combination in Patients With Stable Angina*. *Clinical Cardiology*. 2016;39(12):697-702. doi:10.1002/clc.22585.
7. Gilarevskii SR, Lantsova EV, Akimov AA. Efficacy and Safety of Combined Treatment with Ivabradine and Metoprolol in Patients with Stable Angina Pectoris — a Systematic Review. *Kardiologiya*. 2020;60(11):101-9. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Ланцова Е.В., Акимов А.В. Эффективность и безопасность сочетанного применения ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильным течением стенокардии: результаты систематического обзора. *Кардиология*. 2020;60(11):101-9. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1357.
8. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
9. Karpov YuA. Perindopril: clinical efficacy in all patients with vascular disease or its high risk through vasoprotection. *Consilium medicum*. 2009;1:51-5. (In Russ.) Карпов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию. *Consilium medicum*. 2009;1:51-5.