Гиляревский С. Р.¹, Ланцова Е. В.², Акимов А. В.²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

² ООО «Сайнсфайлз», Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИВАБРАДИНА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ СТЕНОКАРДИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

В статье представлены результаты систематического обзора, который был выполнен для оценки влияния сочетанного приема ивабрадина и метопролола на частоту сердечных сокращений, частоту приступов стенокардии и частоту использования короткодействующих нитратов, а также на тяжесть стенокардии. В анализ были включены данные, полученные в ходе выполнения 3 крупных обсервационных исследований по оценке эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола тартрата у пациентов с хроническим течением стенокардии. Результаты анализа свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метопролола и ивабрадина в клинической практике, которое обуславливало эффективное снижение частоты сердечных сокращений и уменьшение частоты развития приступов стенокардии, потребности в применении короткодействующих нитратов и уменьшение степени тяжести стенокардии. Полученные данные указывали на хорошую переносимость исследуемой терапии.

Ключевые слова	Хроническая стенокардия; ишемическая болезнь сердца; метопролол; ивабрадин
Для цитирования	Giliarevskii S.R., Lantsova E.V., Akimov A.A. Efficacy and Safety of Combined Treatment with Ivabradine and Metoprolol in Patients with Stable Angina Pectoris – a Systematic Review. <i>Kardiologia</i> . 2020;60(11):101–109. [Russian: 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. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):101–109].
Автор для переписки	Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Предпосылки к проведению анализа

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умерли 17,9 млн человек, что составляет 31% от числа всех умерших. Причем 85% таких случаев смерти были обусловлены инфарктом миокарда или инсультом [1].

Стабильная стенокардия представляет собой распространенное и прогрессирующее заболевание, которое имеет общественное значение в связи с большими финансовыми затратами и влиянием на здравоохранение в целом. Имеется связь между симптомами стенокардии и ограничениями физической активности, а также ухудшением качества жизни. Установлено, что после выполнения реваскуляризации миокарда по поводу стабильной коронарной болезни сердца (КБС) примерно у 30% пациентов сохраняются симптомы стенокардии и требуется применение дополнительной противоишемической терапии. Следовательно, имеется очевидная необходимость усовершенствования лекарственной терапии у пациентов со стабильной стенокардией.

Отсутствует общепринятое определение стабильной стенокардии, но обычно ее диагностируют на основании определенных клинических характеристик, включая характер, локализацию и связь с провоцирующими факторами [2]. Болевой синдром при стенокардии характеризуется чувством сдавления в грудной клетке или шее, плечах, нижней челюсти или руках, которое вызывается

физической нагрузкой и обычно проходит в покое или после приема короткодействующих нитратов в течение нескольких минут. Стенокардия считается типичной при соответствии таким характеристикам [2]. Наиболее частой причиной стенокардии становится макрососудистая КБС, но в некоторых случаях она может быть обусловлена и микрососудистой КБС [3]. Следует также отметить, что другие факторы (отличные от КБС) могут быть причиной развития типичной стенокардии, включая аортальный порок сердца и гипертрофическую кардиомиопатию [2]. Макрососудистая КБС обусловлена поражением крупных эпикардальных коронарных артерий и их основных ветвей, в отличие от микрососудистой КБС, патологические звенья которой связаны с дисфункцией коронарных артериол размером менее 500 мкм [4].

Диагноз стабильной стенокардии, обусловленной КБС, может быть установлен на основании только клинических данных или с помощью дополнительных диагностических тестов [2]. Несмотря на то что в соответствии с современными рекомендациями Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) считается необоснованным выполнение нагрузочного теста с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), при обследовании пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией использование такого теста может быть полезным в связи с простотой его проведения

и широкой доступностью [3]. Более того, в соответствии с рекомендациями, принятыми в США [5] и Европе [6], выполнение теста с физической нагрузкой с регистрацией ЭКГ считается обоснованным при выполнении теста с физической нагрузкой и применением методов визуализации у пациентов со средней предстеновой вероятностью КБС и стабильной стенокардией, у которых на основании данных коронарографии об отсутствии поражения крупных эпикардиальных артерий можно предположить нарушение функции микрососудов [7].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) считается важным фактором, влияющим на течение и клинические проявления КБС, что обуславливает обоснованность применения терапии, влияющей на ЧСС. Бета-адреноблокаторы относятся к наиболее часто применяемым препаратам для снижения ЧСС. Следует, однако, отметить, что результаты большинства недавно выполненных исследований свидетельствовали о недостаточной эффективности применения бета-адреноблокаторов для желаемого снижения ЧСС, и это отчетливо указывает на необходимость использования дополнительной терапии. Добавление к бета-адреноблокаторам ивабрадина – селективного ингибитора каналов If синоатриального (синусового) узла, применение которого изолированно влияет только на ЧСС, представляет собой относительно новый подход к лечению пациентов со стабильным течением КБС и сердечной недостаточности.

Тактика лечения пациентов с таким течением КБС включает изменение образа жизни, применение лекарственной терапии и выполнение вмешательств, направленных на реваскуляризацию миокарда. Цели лечения в таких случаях состоят в улучшении прогноза (за счет профилактики инфаркта миокарда и смерти) и уменьшении выраженности или устранения клинических проявлений заболевания. Применение каждого из методов лечения способствует достижению обеих целей лечения [3]. Однако основная задача антиангинальной терапии состоит в предупреждении приступов стенокардии. Дополнительные цели включают профилактику таких осложнений ССЗ, как инфаркт миокарда и инсульт [8]. Антиангинальные препараты разделяют на препараты первого ряда (бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция) и средства второго ряда (длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин) [9]. Антиангинальную терапию рекомендуют начинать с монотерапии с использованием одного из препаратов первого ряда. При сохранении симптомов рекомендуют сочетанный прием двух препаратов первого ряда. Использование препаратов, относящихся ко второму ряду, рекомендуют в качестве дополнительной терапии при невозможности сочетанного приема препаратов первого ряда, а также в виде монотерапии при невозможности применения любого из препаратов первого ряда [3, 8]. Добавление третьего

антиангинального средства считается обоснованным только в случае, если не может быть выполнена реваскуляризация миокарда, или в качестве временной терапии в период ожидания предполагаемой реваскуляризации [8].

Цель анализа

Оценить влияние сочетанного приема ивабрадина и метопролола на ЧСС, частоту приступов стенокардии и частоту использования короткодействующих нитратов, а также на тяжесть стенокардии.

Материал и методы анализа

Поиск статей проводили в таких базах данных, как PubMed (<https://www.nlm.nih.gov/>); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/central/>); National Institutes of Health Ongoing Trials Register Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov/); World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://www.who.int/ictrp/en/>); Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>); eLIBRARY.RU (<http://elibrary.ru/>); Cyberleninka (<http://cyberleninka.ru/>); «Российская медицина» (<http://www.scsml.rssi.ru/>) по ключевым терминам «ivabradine», «metoprolol», «stable angina pectoris», «randomized controlled trial» или «controlled clinical trial».

В результате такого поиска найдено 1504 резюме статей с заранее определенными ключевыми словами. При более детальном анализе 1495 публикаций было решено не включать в анализ (дублирование публикаций, отсутствие полного текста статьи, несоответствие протоколу). Таким образом, для дальнейшего анализа было отобрано 9 статей, для которых был доступен полный текст. К сожалению, ни одна из таких статей не содержала отчет о рандомизированном клиническом исследовании (РКИ). Таким образом, не удалось найти статей с отчетом о РКИ по оценке эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола для лечения пациентов со стабильной стенокардией. Схема отбора статей представлена на рис. 1.

В ходе выполнения повторного анализа было отобрано 4 статьи с отчетом о результатах крупных обсервационных исследований по оценке эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола при лечении пациентов со стабильной стенокардией. Причем в двух статьях были представлены результаты дополнительного анализа данных об участниках одного и того же исследования. Таким образом, в анализ были включены данные, представленные в полностью опубликованных текстах 3 статей с отчетом о результатах проспективных обсервационных когортных исследований.

Были обобщены данные 3 отобранных проспективных многоцентровых обсервационных исследований: 2 исследования были выполнены в Германии (D. Divchev,

Рисунок 1. Схема отбора статей для анализа

G. Stöckl [10]) и K. Werdan и соавт. [11]) и одно исследование – в Греции (J. Zafiris и соавт. [12]); в исследовании были включены 747, 877 и 636 пациентов соответственно. Исследования были сходными по критериям включения пациентов и методам их обследования, а также по критериям оценки и продолжительности наблюдения. Кроме того, в представленных исследованиях использовали одинаковые методы описательной статистики. Все исследователи заполняли стандартизованную анкету, в которой отражались такие клинические данные, как анамнез и применение сопутствующей терапии, ЧСС, тяжесть стенокардии в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по ССЗ (Canadian Cardiovascular Society – CCS) и потребность в применении короткодействующих нитратов. В отчете о двух исследованиях сообщалось также о частоте развития нежелательных явлений. Дизайн всех исследований был сходным, и в ходе их выполнения пациенты должны были 3 раза посещать исследовательский центр: до начала исследования, и затем примерно через 1 и 4 мес после начала применения исследуемого препарата. В табл. 1

представлены основные характеристики трех исследований, включенных в анализ.

В статьях были представлены исходные характеристики пациентов, включавшие пол, ЧСС, тяжесть стенокардии (в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по ССЗ), сопутствующая терапия и наличие сопутствующих заболеваний (ранее перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушение функции почек), частота приступов стенокардии и потребность в применении короткодействующих нитратов (табл. 2).

Вероятность систематических ошибок в исследованиях, включенных в анализ

Для каждого исследования суммарно представляли риск возникновения систематических ошибок определенного типа. Кроме того, был выполнен дополнительный ручной поиск опубликованных протоколов исследований для установления систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований. При учете эф-

Таблица 1. Изучаемые показатели и характеристики пациентов в трех анализируемых исследованиях

Показатель	D. Divchev, G. Stöckl [10]	K. Werdan и соавт. [11]	J. Zafiris и соавт. [12]
Число пациентов	747	877	636
Продолжительность сочетанного приема ивабрадина и метопролола, мес	4	4	4
Указание доли пациентов с определенным ФК	Да	Да	Да
Оценка средней ЧСС с указанием стандартного отклонения	Да	Да	Да
Среднее число приступов стенокардии в неделю с указанием стандартного отклонения	Да	Да	Да
Средняя частота применения КДН с указанием стандартного отклонения	Да	Да	Да
Оценка частоты развития нежелательных явлений	Да	Да	Нет

ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДН – короткодействующие нитраты.

фекта лечения принимали во внимание риск возникновения систематических ошибок в исследованиях, которые могли повлиять на оцениваемый клинический исход (рис. 2). Каждый возможный источник систематических ошибок оценивали как высокий, средний или низкий. Такую оценку выполняли согласно рекомендациям, приведенным в руководстве Кокрановского сотрудничества по выполнению систематических обзоров исследований вмешательств [13].

Измеряемые показатели и статистические методы

Эффективность сочетанного применения ивабрадина и метопролола оценивали с помощью анализа, в который были включены обобщенные данные. При этом такие показатели, как изменение числа приступов стенокардии, потребности в короткодействующих нитратах, ЧСС и тяжести стенокардии оценивали по величине эффекта в каждом исследовании. Все виды статистического анализа проводили с помощью методов описательной статисти-

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в каждое из исследований, и обобщенные данные

Показатель	D. Divchev, G. Stöckl [10]	K. Werdan и соавт. [11]	J. Zafiris и соавт. [12]	В целом
Число пациентов	747	877	636	2260
Средний возраст, годы	66,4±10,8	65,5±10,9	66,5±10,7	66,1
Возраст ≥75 лет, число пациентов, %	25	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Мужской пол, число пациентов, %	62	62	70,1	64,3
ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ, число пациентов, %				
I	25	29	41,7	31,3
II	55	51	42,9	50,0
III	19	19	13,8	17,5
IV	<1	1	1,6	1,2
Средняя ЧСС, уд/мин	76,8±11,8	84,9±12,0	80,8±9,6	80,9
Среднее число приступов стенокардии в неделю	1,0±2,5	1,7±2,2	2,0±2,0	1,6
Средняя частота применения КДН в неделю	1,3±3,0	2,4±3,4	1,4±1,9	1,6
Частота применения сопутствующей терапии, относящейся к определенному классу, число пациентов, %				
антагонисты кальция	15,4	17	21,4	17,7
ДДН	6,3	15	23,6	14,5
моксидомин	Нет данных	10	Нет данных	3,9
ингибиторы АПФ или БРА	76,3	–	56,4	–
ингибиторы АПФ	–	56	–	62,8
БРА	–	25	–	9,7
статины	70,8	76	68,9	72,3
ацетилсалициловая кислота	67,5	81	–	53,7
диуретики	34,5	36	18,7	30,6
клопидогрел	–	18	–	7,0
АМКР	8,7	4	–	4,4
ПОАК	10,7	–	74,1	24,4
Наличие в анамнезе определенных сопутствующих заболеваний или вмешательств, число пациентов, %				
реваскуляризация	50	60	–	39,8
артериальная гипертензия	86,4	89	71,2	83,1
дислипидемия	65,2	69	74,2	69,2
сахарный диабет	34,9	34	28,1	32,6
ХОБЛ	15,1	11	–	9,3
ЗПА	–	7	13,7	6,6
ИМ	31	40	35,1	35,6
СМЗ	–	–	6,4	1,8
ожирение	42	–	–	13,9
ХБП	9	–	1,3	3,3

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. ФК – функциональный класс; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДН – короткодействующие нитраты; ДДН – длительно действующие нитраты; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИМ – инфаркт миокарда; СМЗ – сосудисто-мозговое заболевание; ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 2. Риск систематических ошибок в исследованиях, включенных в анализ. График-светофор

	Категория систематической ошибки							В целом
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Divchev D, 2017	—	—	+	+	+	—	—	—
Werdan K, 2016	—	+	+	+	+	—	—	—
Zarifis J, 2016	—	+	+	+	+	—	—	—

Категории систематических ошибок, связанные:

D1: с вмешивающимися факторами

D2: с отбором пациентов

D3: с классификацией вмешательств

D4: с отклонениями в протоколе применения вмешательства

D5: с пропущенными данными

D6: с оценкой исходов

D7: с отбором результатов исследований

Оценка

— Умеренный риск

— Низкий риск

стики с использованием пакета программ Stata software (версия 14) в отсутствие формальной проверки заранее определенной статистической гипотезы.

Результаты

Влияние сочетанного приема ивабрадина и метопролола на частоту сердечных сокращений

Сочетанное применение ивабрадина и метопролола в течение 4 мес сопровождалось снижением ЧСС в среднем с 81 до 65 уд/мин (рис. 3 и 4).

Результаты анализа данных об изменении ЧСС с оценкой величины эффекта в каждом исследовании свидетельствовали о снижении ЧСС на 12,5% в исследовании D. Divchev, G. Stöckl [10] и на 23 и 20,5% в исследованиях K. Werdan и соавт. [11] и J. Zarifis и соавт. [12] соответственно. В целом снижение ЧСС при сочетанном приеме ивабрадина и метопролола достигало 19,2%.

Антиангинальная эффективность сочетанного приема ивабрадина и метопролола

В целом результаты анализа, в который были включены данные обо всех участниках исследований, свидетельствовали о прогрессирующем уменьшении числа приступов стенокардии в неделю: в среднем с 1,6 приступа при включении в исследование до 0,2 приступа через 4 мес после начала лечения (рис. 5 и 6).

Статистический анализ частоты приступов стенокардии в неделю, который выполняли с оценкой величины эффекта в каждом исследовании, свидетельствовал о снижении числа приступов на 80% в исследовании D. Divchev,

Рисунок 3. Влияние сочетанного приема ивабрадина и метопролола на частоту сердечных сокращений (ЧСС)

Рисунок 4. Величина снижения частоты сердечных сокращений в каждом из исследований и в целом

Гетерогенность исследований по такому показателю составляла: $\chi^2=203,09$ ($p=0,000$) и $I^2=99,0\%$.

G. Stöckl [10] и на 88 и 90% в исследованиях K. Werdan и соавт. [11] и J. Zarifis и соавт. [12] соответственно. В целом число приступов стенокардии в неделю сократилось на 87,5% (см. рис. 5).

Сходное снижение отмечено и по частоте применения короткодействующих нитратов (с 1,6 раза в неделю при включении в исследование до 0,4 раза в неделю через 4 мес после начала лечения; рис. 7 и 8).

Результаты анализа данных об изменении частоты применения короткодействующих нитратов с оценкой величины эффекта в каждом исследовании свидетельствовали о снижении потребности в применении короткодействующих нитратов на 84,6% в исследовании D. Divchev,

Рисунок 5. Антиангинальная эффективность сочетанного применения ивабрадина и метопролола в целом (по данным оценки числа приступов стенокардии в неделю)

G. Stöckl [10] и на 87,5 и 92% в исследованиях K. Werdan и соавт. [11] и J. Zafiris и соавт. [12] соответственно. В целом частота применения короткодействующих нитратов в неделю снижалась на 89,3% (см. рис. 7).

Сочетанный прием ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией сопровождался снижением интенсивности клинических проявлений стенокардии. В ходе объединенного анализа продемонстрировано изменение функционального класса (ФК) стенокардии по данным оценки с помощью классификации Канадского общества специалистов по ССЗ. А именно, у большинства пациентов отмечалось снижение ФК (т.е. улучшение функционального состоя-

Рисунок 7. Антиангинальная эффективность сочетанного приема ивабрадина и метопролола в целом (по данным оценки средней частоты применения КДН в течение недели)

КДН – короткодействующие нитраты.

Рисунок 6. Выраженность снижения частоты приступов стенокардии в неделю в каждом из исследований и в целом

Гетерогенность исследований по такому показателю достигала $\chi^2=62,77$ ($p=0,000$) и $I^2=96,8$.

ния) до I или II (число пациентов с I ФК увеличилось с 31,3% при включении в исследование до 70,4% через 4 мес после начала терапии, а число пациентов со II ФК соответственно уменьшилось с 50% при включении в исследование до 26,8% через 4 мес после начала терапии; рис. 9).

Безопасность и переносимость сочетанного применения ивабрадина и метопролола

Данные о безопасности сочетанного применения ивабрадина и метопролола были представлены только в отчетах о результатах двух исследований: в исследовании K. Werdan и соавт. [11] и исследовании D. Divchev,

Рисунок 8. Величина снижения частоты применения короткодействующих нитратов в неделю в каждом из исследований и в целом

Гетерогенность исследований по такому показателю достигала $\chi^2=42,27$ ($p=0,000$) and $I^2=95,3$.

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ

Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

В 6 раз меньше
приступов стенокардии¹

Лучше переносимость
физической нагрузки¹

Выше качество
жизни пациента¹

Отличная
переносимость лечения¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

СОСТАВ Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/50мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекции дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреномиметиками; пациенты, зависящие от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов, не леченная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кеконазол, итраконазол), антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефавир, ритонавир) и нефазодол; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК): противопоказан. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. AV I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе «феохромоцитома» применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилатирующими. Псориаз: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*** Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4; умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP2D6, ингибиторы изофермента CYP2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мефлохин, диридамом (b/b), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флоксафенил, антиациды. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ*** Противопоказан. **ВНИМАНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ*** Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Очень часто: изменение световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочно-кишечная экстрастомалия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение поколодания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, урты, нарушение либидо. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гиперурикемия, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, поминания, эпизоды потери сознания, парестезии, спутанность зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, нарушение зрения, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстракстоны, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающееся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алопеция, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, аннезия, керофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и усиление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезнь Пейрони. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный блокатор, блокирующий β₁-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β₂-адренорецепторов (локализованные главным образом в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Divchev D. et al. Cardiol Ther. 2017;6: 239-249. Дивчев Д. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249

АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

Реклама.

Рисунок 9. Распределение пациентов по функциональному классу стенокардии в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям в каждом из исследований и в целом

G. Stöckl [10]. Нежелательные явления в указанных исследованиях развивались редко. Так, в исследовании K. Werdan и соавт. [11] частота нежелательных явлений составляла менее 1%: симптомы нарушения зрения, головокружение и головная боль, а также брадикардия у 4, 3 и 1 пациента соответственно. Сходные результаты получены и в ходе выполнения исследования D. Divchev, G. Stöckl [10]: частота развития таких нежелательных явлений, как головокружение, повышение артериального давления, головная боль и одышка отмечались в целом у 1% пациентов, а брадикардия и артериальная гипотония – у 0,3%. В целом нежелательные явления были редкими (менее чем у 1% пациентов), а тяжелые нежелательные явления не были зарегистрированы. Результаты анализа данных, свидетельствующие об очень низкой частоте развития нежелательных явлений отличаются от данных, полученных в ходе выполнения РКИ [14].

Вмешивающиеся факторы

В ходе выполнения исследований, включенных в анализ, не оценивали влияние пола, возраста, длительности и тяжести заболевания, а также сопутствующей терапии на эффективность применения исследуемых препаратов.

Обсуждение

Следует отметить, что несмотря на применение терапевтических доз бета-адреноблокаторов в анализируемых исследованиях и высокую исходную ЧСС (в среднем 81 уд/мин), сочетанный прием ивабрадина и метопролола в течение 4 мес приводил к клинически значимому сни-

жению ЧСС (в среднем до 65 уд/мин) в отсутствие существенного увеличения риска развития брадикардии, частота которой составляла менее 1%. Следует также отметить, что в ходе выполнения анализируемых исследований пациенты принимали рекомендуемую терапию, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины, антиагреганты или антикоагулянты и диуретики. Тем не менее добавление к терапии ивабрадина и метопролола сопровождалось уменьшением выраженности симптомов стенокардии, а также уменьшением их частоты и частоты приема короткодействующих нитратов, что свидетельствует об усилении антиангинального эффекта при сочетанном приеме двух препаратов.

К наиболее важным целям лечения пациентов со стенокардией, включая сочетанную терапию, относят увеличение переносимости физических нагрузок и улучшение качества жизни пациентов. Результаты выполненного анализа подтвердили мнение о том, что сочетанный прием ивабрадина и метопролола обуславливает снижение ФК стенокардии в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по ССЗ, что, без сомнения, представляет собой главную задачу антиангинальной терапии у пациентов со стенокардией. Через 4 мес после начала терапии у 70,4% пациентов ФК стенокардии соответствовал I классу, в то время как доля пациентов со стенокардией III или IV ФК уменьшилась до 2,8%. Таким образом, сочетанный прием ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией может считаться эффективным подходом к снижению ЧСС и уменьшению выраженности симптомов стабильной стенокардии.

Обобщенные данные, полученные нами при анализе трех обсервационных исследований, свидетельствовали о низкой частоте нежелательных явлений при сочетанном приеме ивабрадина и метопролола, которая составляла менее 1%. Это подтверждает безопасность такой комбинированной терапии у пациентов, применяющих большое число сопутствующих лекарственных препаратов, т. е. при наличии полифармакотерапии.

Устойчивость результатов анализа трех исследований, которые были выполнены у пациентов, проживающих в разных географических регионах (в частности, в Греции и Германии), позволяет предположить, что полученные результаты в целом отражают современную клиническую практику лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Следует отметить ряд ограничений данного анализа. Во-первых, в анализ удалось включить лишь небольшое число нерандомизированных исследований с высокой гетерогенностью полученных результатов. Другое ограничение данного анализа обусловлено открытым и обсервационным характером включенных в анализ исследований, так что при интерпретации результатов следует учитывать возможность систематических ошибок.

В то же время выраженный клинический эффект вмешательства и относительно большой объем выборки позволяют, по крайней мере отчасти, уменьшить вероятность систематических ошибок, связанных с указанными факторами. Следует также отметить, что недооценка нежелательных явлений в целом характерна для наблюдательных исследований. На основании полученных результатов трудно сделать более определенный вывод о частоте развития нежелательных явлений, особенно с учетом того, что о таких явлениях сообщалось только в двух из трех исследований.

Выводы

1. Результаты анализа свидетельствуют об эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола для лечения пациентов со стабильной стенокардией.
2. Сочетанный прием ивабрадина и метопролола сопровождался следующими эффектами: статистически значимым снижением частоты сердечных сокращений в сред-

нем с 81 до 65 уд/мин (на 19,2%); статистически значимым уменьшением числа приступов стенокардии в неделю в среднем с 1,6 до 0,2 (на 87,5%); статистически значимым уменьшением частоты применения короткодействующих нитратов в среднем с 1,6 до 0,1 раза в неделю (на 89,3%); снижением функционального класса стенокардии у большинства пациентов: через 4 мес стенокардия соответствовала I и II функциональным классам у 70,4 и 26,8% пациентов соответственно.

3. Результаты обобщенного анализа свидетельствуют о том, что сочетанное применение ивабрадина и метопролола можно считать эффективным и безопасным подходом к антиангинальной терапии, которая расширяет рекомендуемые возможности лечения пациентов с коронарной болезнью сердца и стабильной стенокардией, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Статья поступила 20.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. [Internet] 2017. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. Clinical guideline [CG95]. 2010. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>
3. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A 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. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
4. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac Syndrome X and Microvascular Coronary Dysfunction. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2012;22(6):161–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.07.014
5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83
6. National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. Final version. NICE guideline CG95. Methods, evidence and recommendations. Av. at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-245282221>. 2016.
7. Di Fiore DP, Beltrame JF. Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac? *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2013;11(1):56–68. DOI: 10.1111/1744-1609.12002
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. 23 July 2011. Last updated: 25 August 2016. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>
9. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clinical Medicine*. 2013;13(1):63–70. DOI: 10.7861/clinmedicine.13-1-63
10. 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. *Cardiology and Therapy*. 2017;6(2):239–49. DOI: 10.1007/s40119-017-0099-1
11. Werdan K, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Stöckl G, Müller-Werdan U et al. Ivabradine in Combination with Metoprolol Improves Symptoms and Quality of Life in Patients with Stable Angina Pectoris: A post hoc Analysis from the ADDITIONS Trial. *Cardiology*. 2016;133(2):83–90. DOI: 10.1159/000439584
12. 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
13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
14. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. [Internet] Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-24>