

Новые возможности комбинированной терапии стабильной ишемической болезни сердца



Кашталап В.В., д.м.н., доцент

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

10 октября 2019 г.

Ишемическая болезнь сердца – одна из основных причин смерти в мире!



8.92
миллиона

ИБС – одна из основных причин смерти в Центральной Азии и Восточной Европе

ИБС – лидирующая причина утраты трудоспособности во всем мире.



В России от ИБС и ее осложнений ежегодно умирает около 700 000 пациентов!

Табл. 1 «Распространенность стенокардии в различных возрастных группах населения»

	Возраст 45–64 лет	Возраст 65–84 лет	
Мужчины	4–7%	12–14%	~ 7,5 млн (реально ~ 15 млн)
Женщины	5–7%	10–12%	

Заболеваемость ИБС в России на 100 тыс. населения на 2016г.

Годы	ИБС	Впервые диагностированная ИБС	Стабильная стенокардия	Инфаркт Миокарда	Умерло от ИМ	Умерло от ИБС
2010	5 162	495	2 664	133	67	598
2015	5 175	733	2 388	135	66	529
2016	5 208	701	2 370	135	64	492

Численность населения в России на 1.01.2016г. составляет 146 544 710

Общее количество дней нетрудоспособности по причине ИБС – 7 132 588

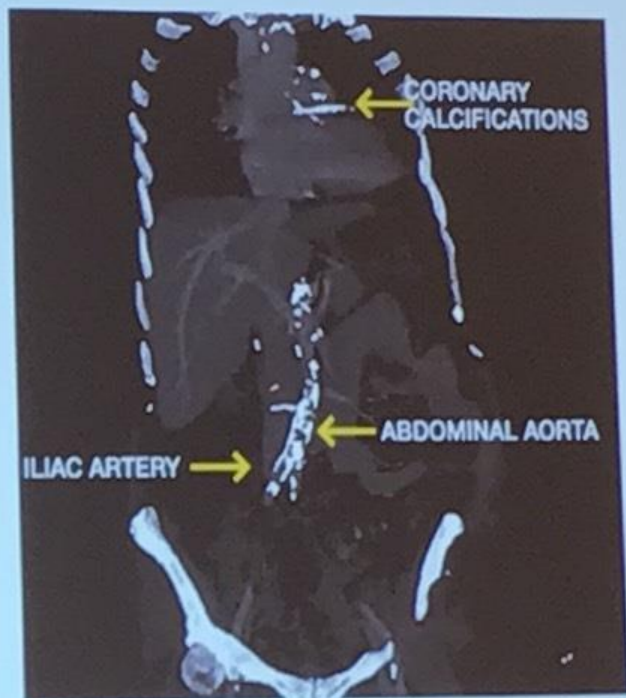
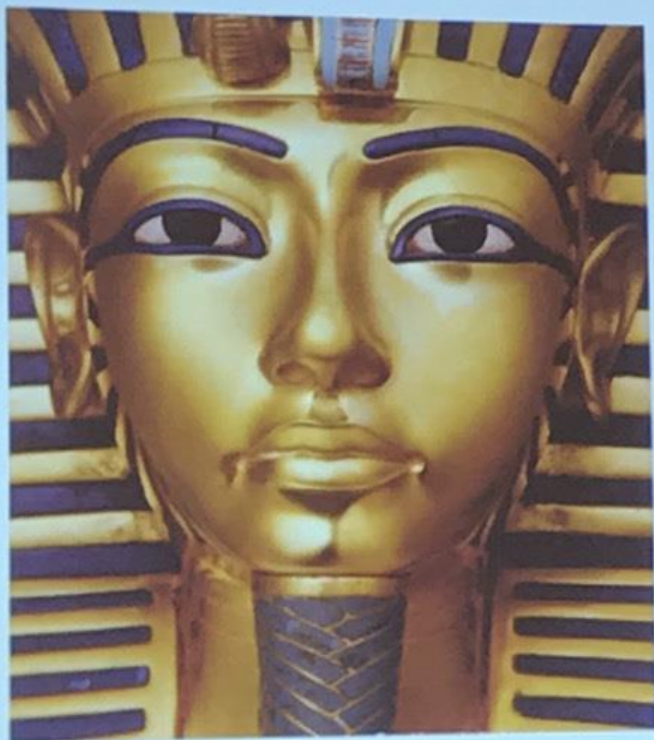
Экономический ущерб за год – более 12 млрд. рублей

Стенокардия: когда все началось?

- 1660 Британский парламентарий описал приступ стенокардии у своего отца
- 1772 Первое описание стенокардии (pectoris dolor, angina pectoris) – William Heberden
- 1867 применение Амилнитрата (Lauder Brunton)
- 1910 Описание инфаркта миокарда (Образцов-Стражеско)
- 1965 появление пропранолола (Sir J.W.Black)
- 1983 внедрение в терапию верапамила и нифедипина (Albert Fleckenstein)



Стенокардия: когда все началось?

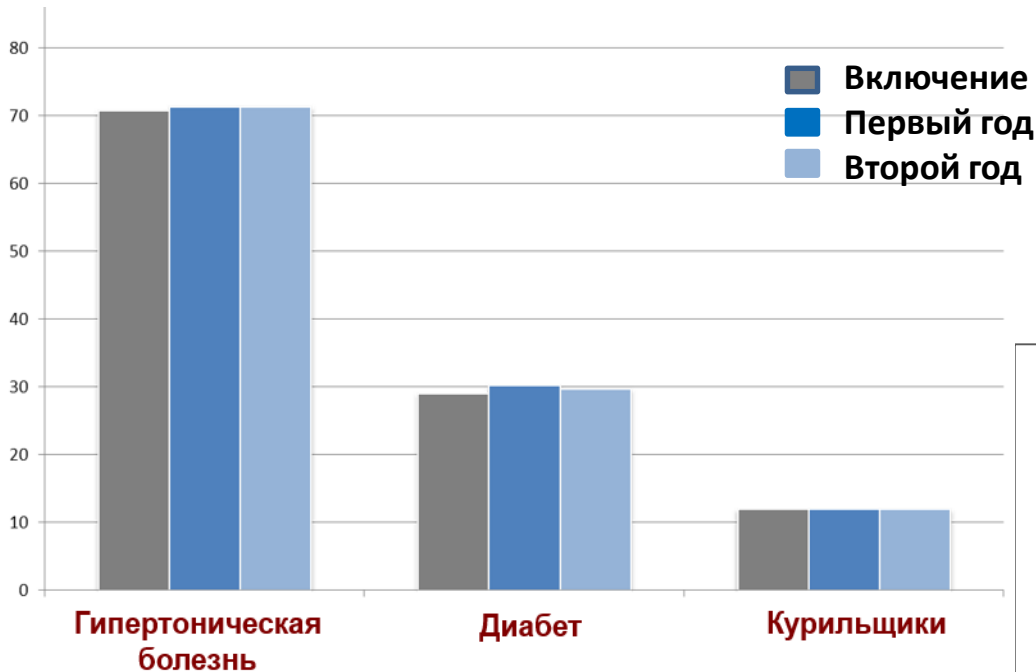


Регистр CLARIFY

Международный регистр (45 стран)
33 177 пациентов со стабильной ИБС



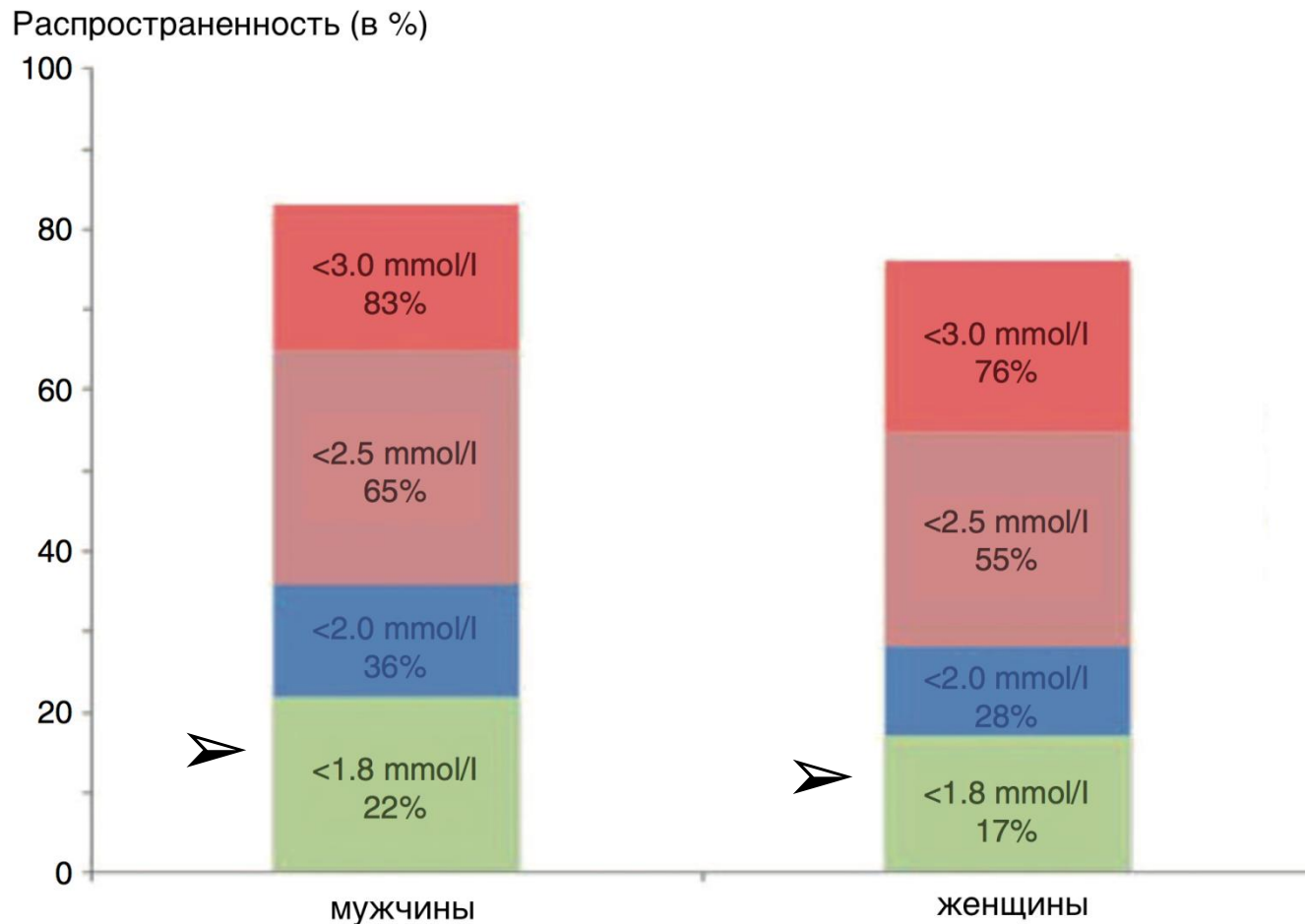
➤ Влияние возраста на клинические характеристики, лечение и исходы у пациентов со стабильной ИБС после 1 года, проспективный анализ.



- 78% пациентов с ИБС – мужчины
- Использование подтвержденного обоснованного лечения высокое, > 70% получают бета-блокаторы и иАПФ/БРА, > 80% аспирин, > 90% липидоснижающую терапию

Качество лечения больных с ИБС в Европе: EUROASPIRE IV

Частота достижения определенного уровня ХС ЛПНП у больных с ИБС



Что происходит при ИБС?

Коронарные артерии не могут обеспечить миокард необходимым количеством кислорода для нормальной жизнедеятельности



При ЧСС ≥ 70 в мин, сердце не успевает расслабиться в диастолу, коронарный кровоток ухудшается



При недостаточном коронарном кровотоке миокард испытывает дефицит в кислороде и питании



Развивается хроническая или острая ишемия миокарда, ангинозные боли, снижение переносимости нагрузки.



Значительно возрастает риск развития

инфаркта миокарда и прогрессирования в ХСН

Кто эти пациенты?

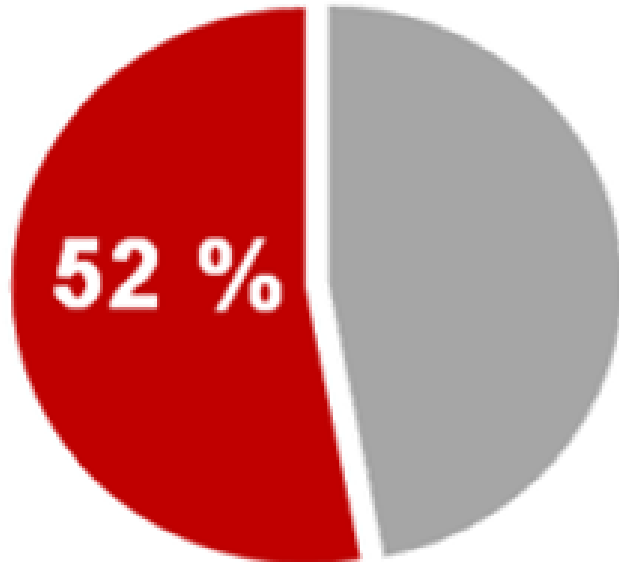


**Средний
возраст 67 лет**

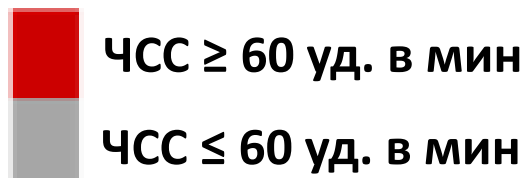
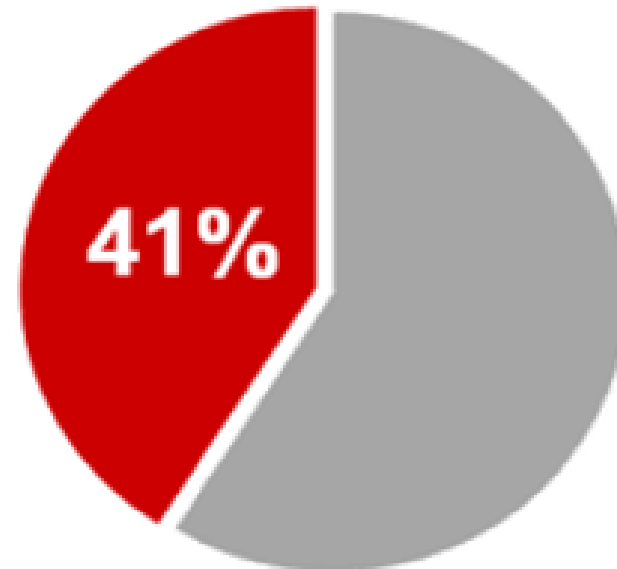
- **ЧСС ≥ 70 уд/мин; АД 140/90 мм.рт.ст**
- **Принимают рекомендованное лечение ИБС, в том числе МЕТОПРОЛОЛ 25 мг X 2 р/день (или другие БАБ)**
- **Сохраняются жалобы на дискомфорт, ощущение давления, жжение за грудиной, иногда с иррадиацией, утомляемость.**
- **8 из 10 периодически обращаются к терапевту**
- **41% не пользуются льготным лекарственным обеспечением**

У 40% пациентов с ИБС сохраняется высокая ЧСС несмотря на прием ББ

НЕ получают ББ
(n=8 251)



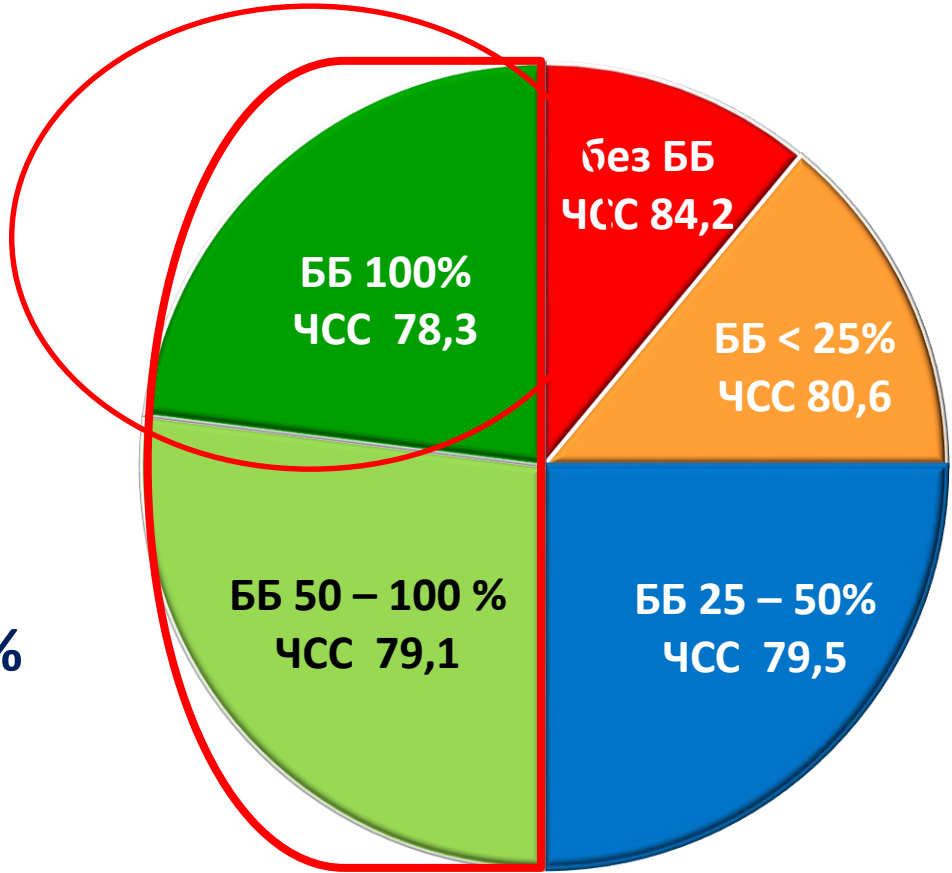
Получают ББ
(n=24 910)



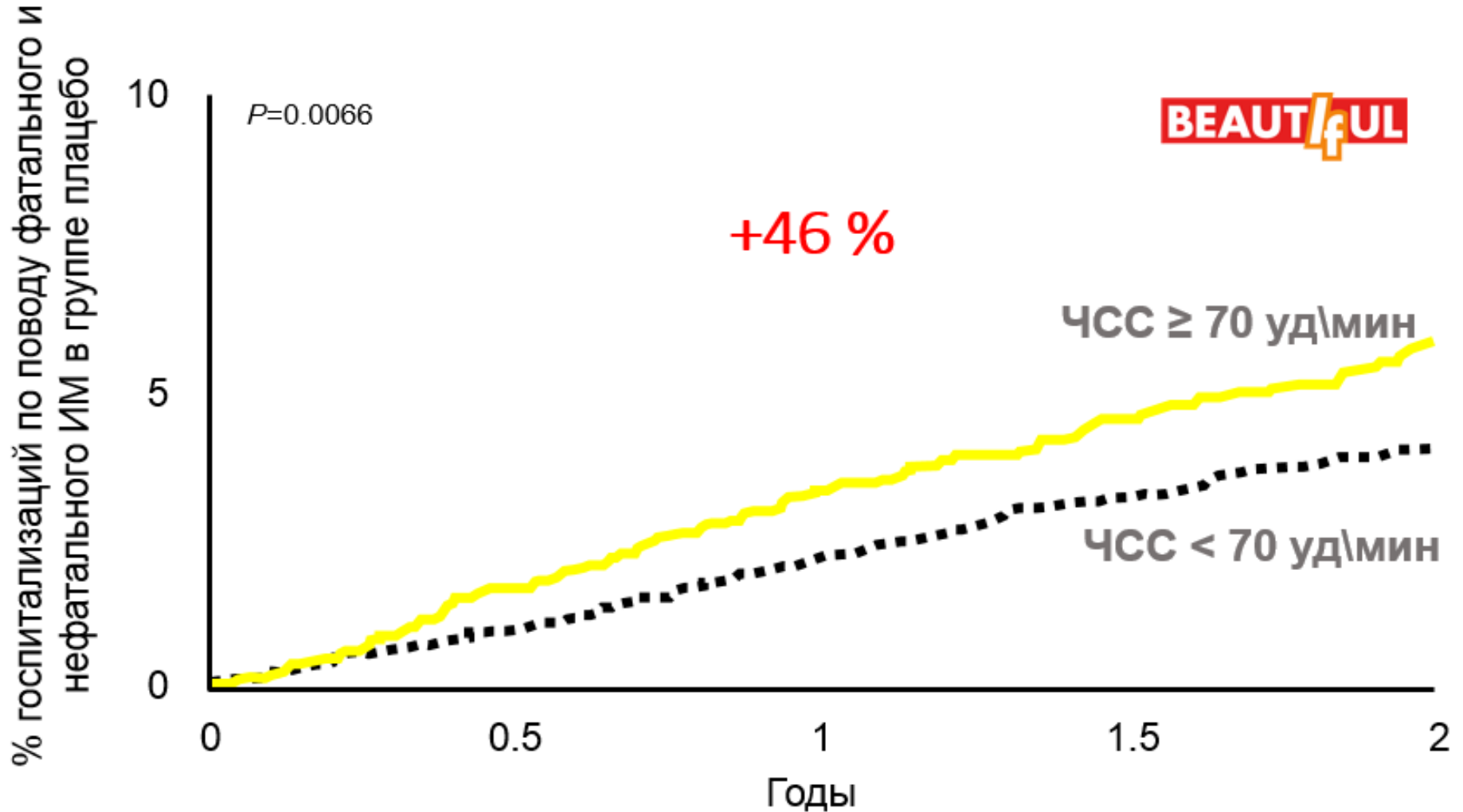
Даже на полных терапевтических дозах ББ у пациентов сохраняется повышенная ЧСС, обуславливающая хроническую ишемию миокарда и прогрессирование заболевания

Средняя ЧСС у пациентов в зависимости от дозировки ББ

- 11% без ББ
- 14% доза ББ < 25 %
- 25% доза ББ 25-50%
- 27% доза ББ 50-100%
- 23% доза ББ 100%



Повышенная ЧСС при ИБС - триггер развития ишемии и увеличения риска ИМ

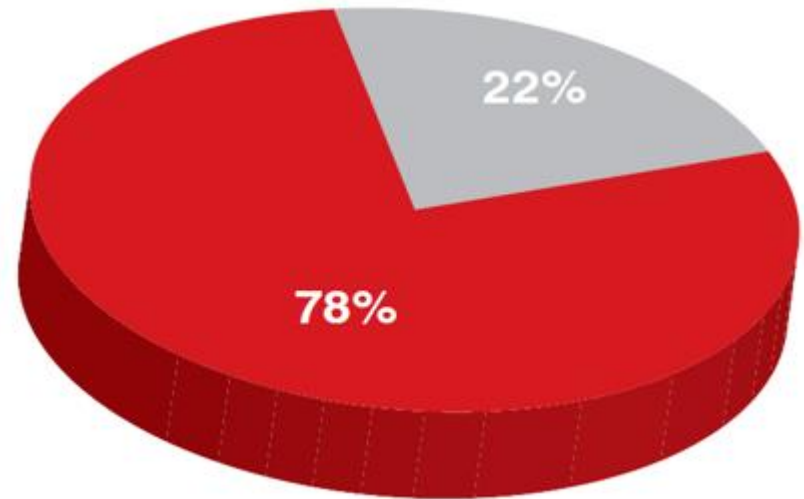




Российские данные (второй год наблюдения).

n=7301 пациент

78 % пациентов со стенокардией
имеют ≥ 2 ФК,
несмотря на лечение!



- **15% пациентов с ИБС уже имеют симптомы ХСН !!!**
- **12% ежегодно госпитализируются по СС причинам.**
- **2,5 % ежегодно реваскуляризируются**
- **1,5% ежегодно умирают по причине ИБС**

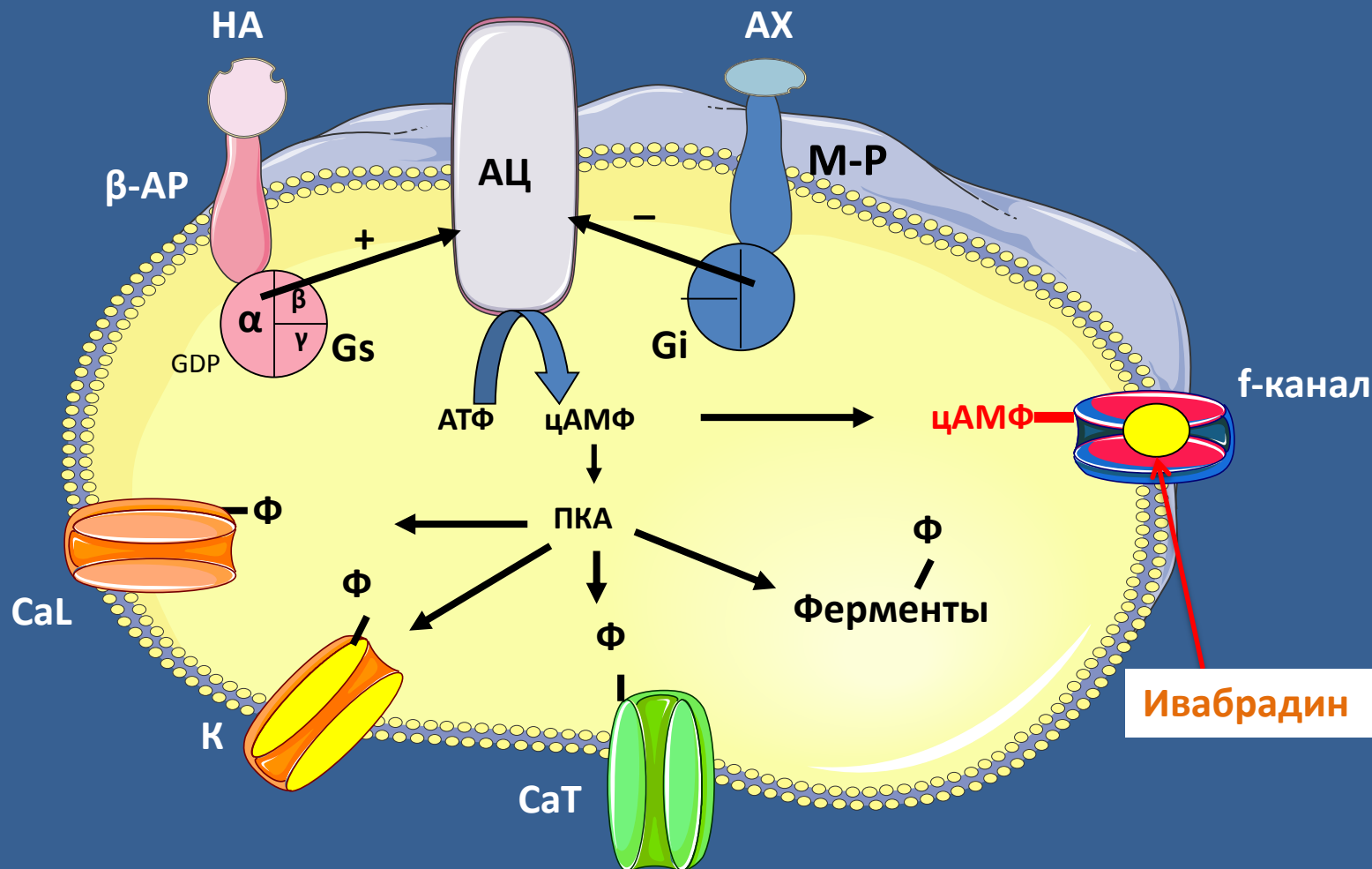
Эффективность комбинированной антиишемической терапии у пациентов, перенесших ИМ.



(наблюдательная программа)

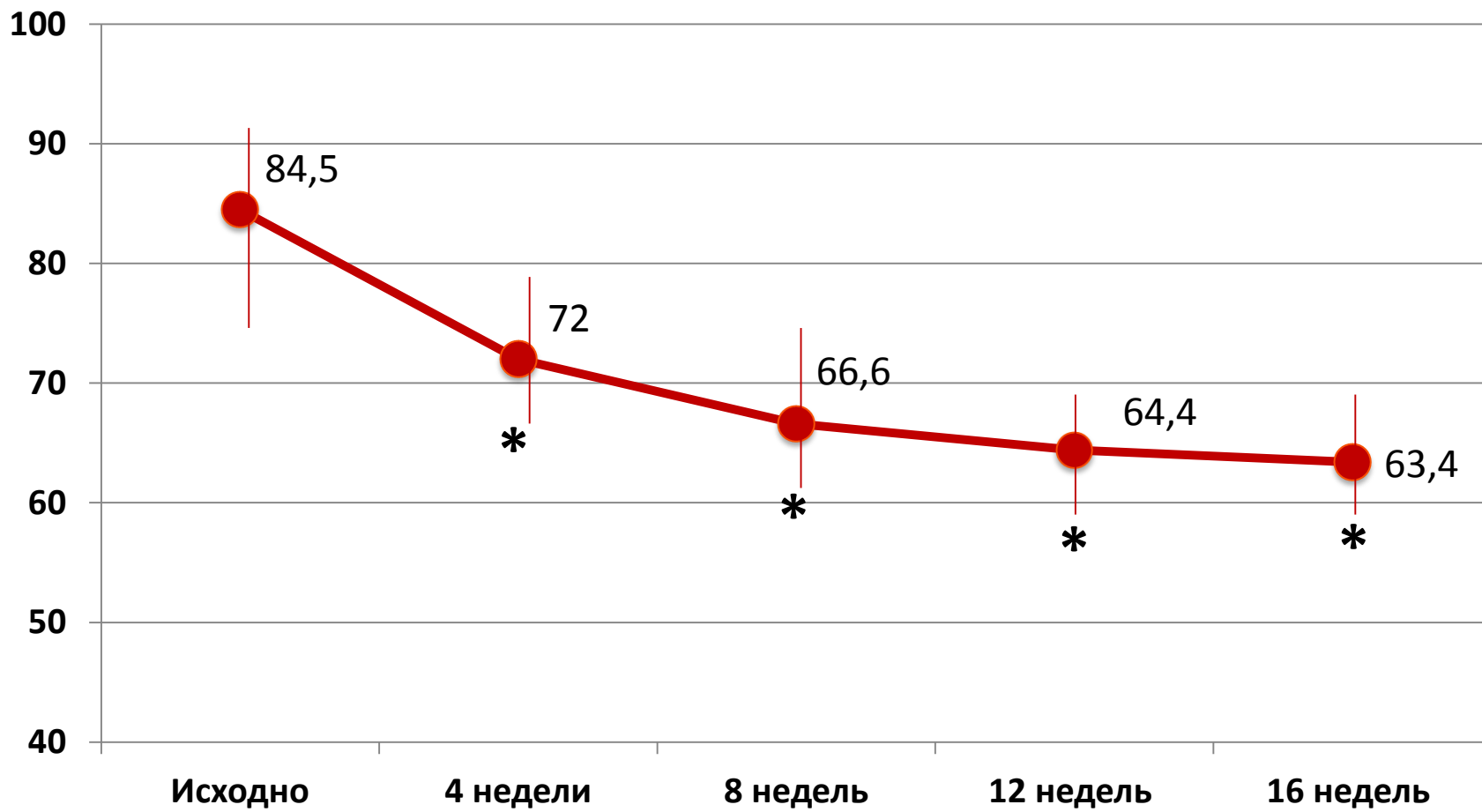
- **Реальная клиническая практика: 333 врача – 53 города РФ**
- **1226 пациентов с ИБС и перенесенным последние 12 мес. ИМ**
- **Среднее количество приступов стенокардии – до 8 в неделю**
!
- **Средняя ЧСС – 80 уд. в минуту !**
- **Не имели болевых приступов только – 5,6 %**
- **Добавление Кораксана к предшествующей терапии БАБ**

Модуляция активности f-каналов (HCN) cAMФ и фосфорилирование Ca²⁺ и K⁺ каналов протеин киназой А (PKA). Влияние бета-блокаторов и ивабрадина





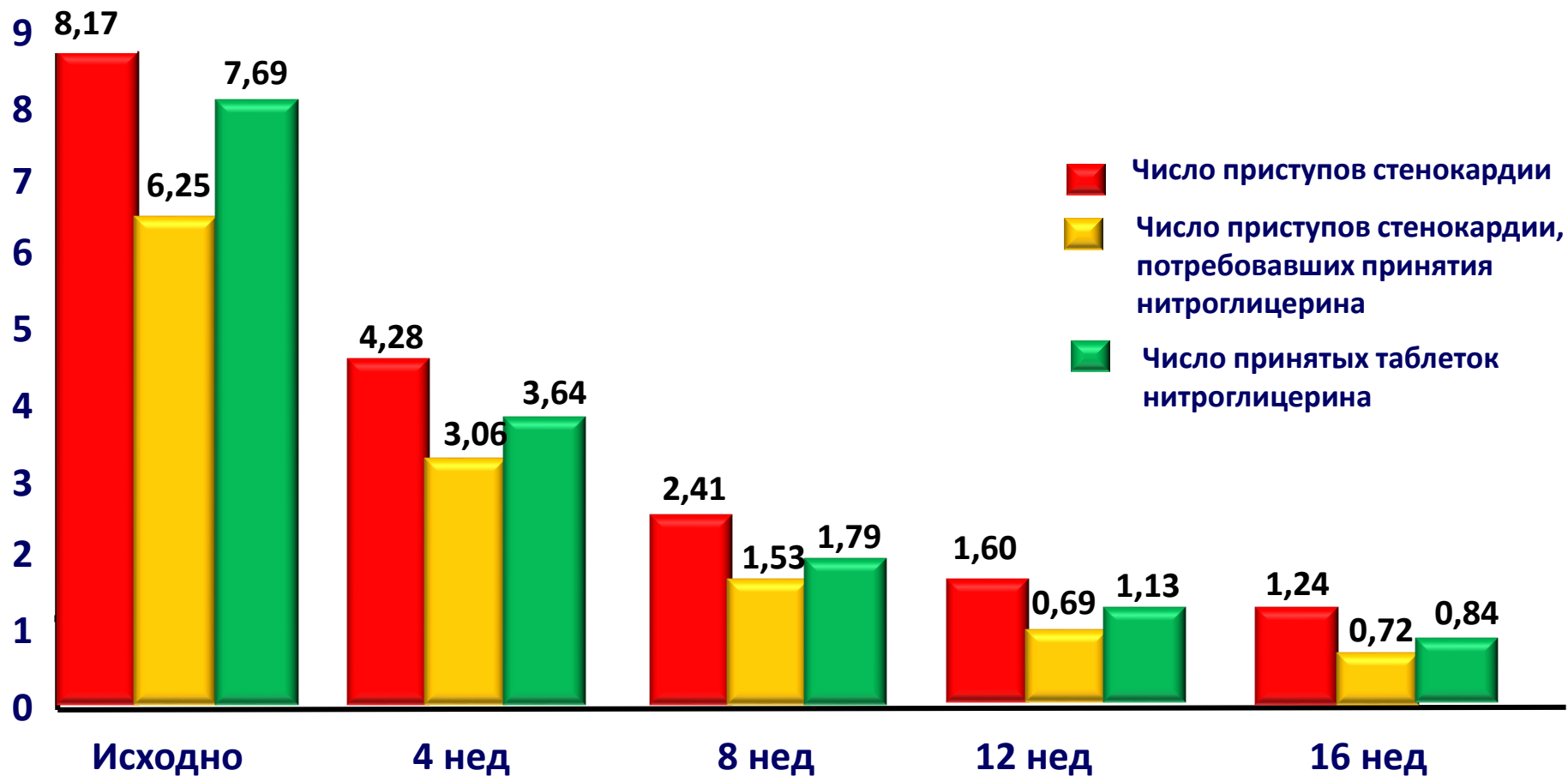
Изменение ЧСС при лечении Кораксаном



* ($P < 0,00001$) по сравнению с предыдущим визитом

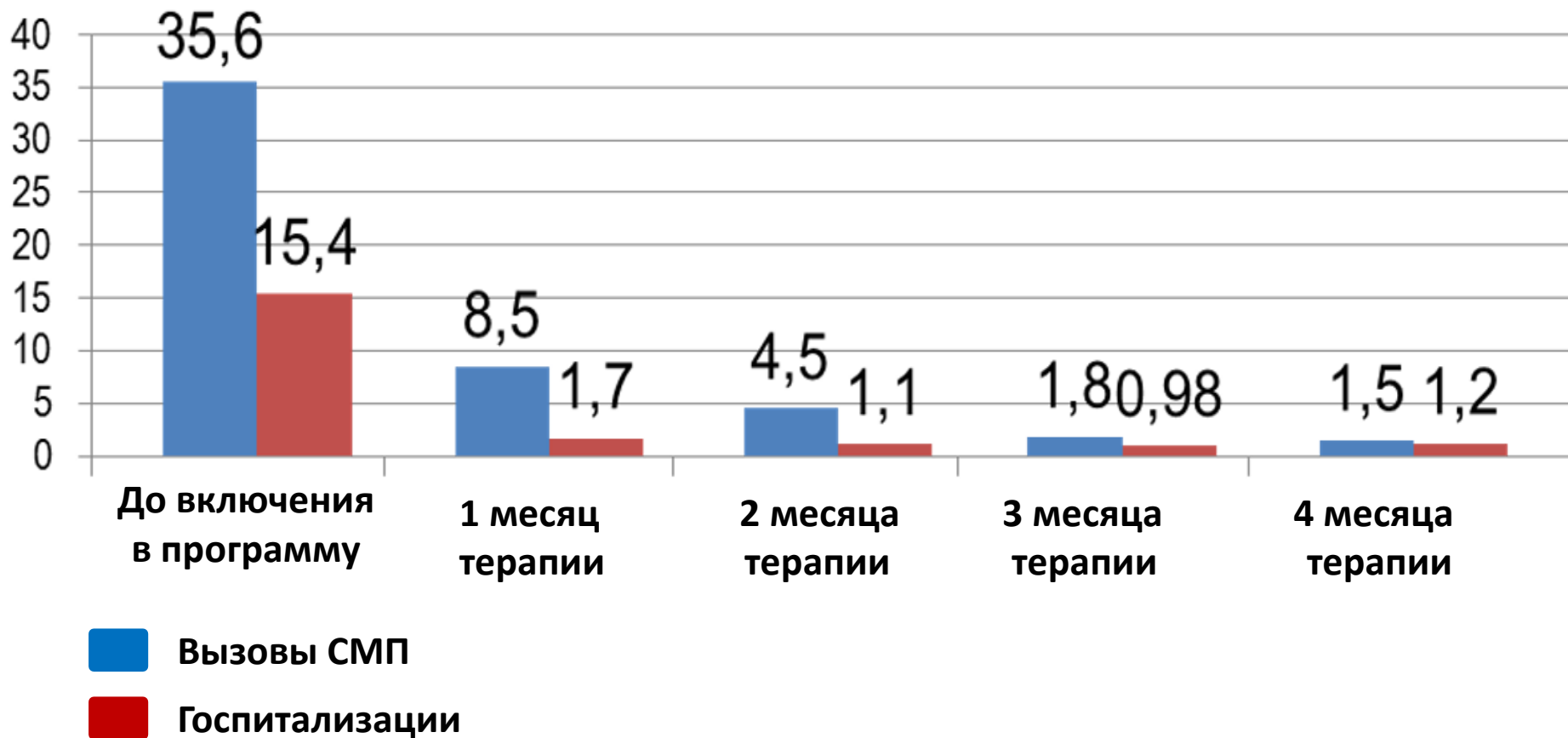


Комбинированная терапия Кораксан + БАБ обладает выраженным антиишемическим действием в сравнении с титрацией БАБ.

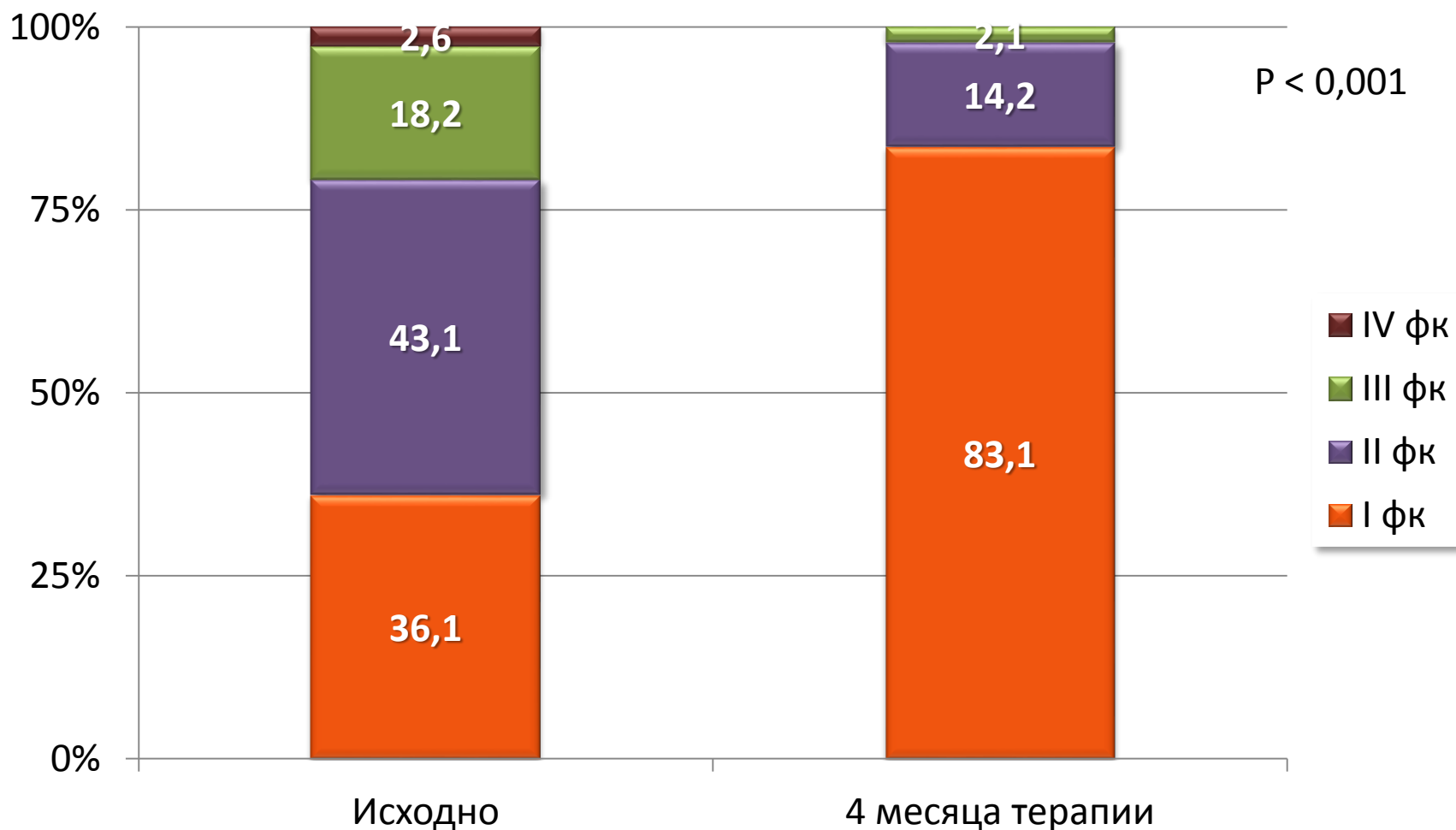




Комбинированная терапия (Кораксан + ББ) сокращает количество вызовов скорой и госпитализаций у пациентов со стенокардией и ИМ в анамнезе



Изменение функционального класса стенокардии при комбинированной терапии ивабрадином с бета-адреноблокаторами





2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов, 2019 г.

Рабочая группа по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов при Европейском обществе кардиологов (ESC)

ESC Congress
Paris 2019

Together with
World Congress
of Cardiology

31 August - 4 September



ESC
European Society
of Cardiology
European Heart Journal (2019) 00, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

NEW

- Много причин для развития хронического коронарного синдрома
- **Многообразие симптомов, типичная загрудинная боль только у 10-15% пациентов**
- Выделены терапевтические профили пациентов
- Обязателен подбор оптимальной медикаментозной терапии, адаптированной к характеристикам пациента.

Ивабрадин
добавить к бета-блокатору

Пациентам с повышенной ЧСС

Пациентам с дисфункцией ЛЖ и СН

Лечение

3.3 Фармакологическое лечение

Цели фармакологического лечения пациентов с ХКС заключаются в уменьшении симптомов стенокардии и индуцируемой нагрузкой ишемии, а также в профилактике сердечно-сосудистых событий.

NEW

Признается отсутствие доказательств преимуществ у антиангинальных препаратов первого ряда

Бета-адреноблокаторы или АК рекомендуется в качестве препаратов первого выбора, однако ни в одном из РКИ, проведенных до настоящего времени, не сравнивали такую стратегию с альтернативной стратегией с начальным назначением других антиишемических препаратов или комбинации бета-адреноблокатора и АК.^{191,195}

Остается деление на препараты первой и второй линии

На первой линии лечения показано применение бета-адреноблокаторов и/или АК для контроля ЧСС и симптомов.^{205,264}

Если симптомы стенокардии успешно не контролируются при помощи бета-адреноблокатора или АК, следует рассмотреть назначение комбинации бета-адреноблокатора и ДГП-АК.

Следует рассмотреть назначение комбинации бета-адреноблокатора и ДГП-АК с самого начала лечения первой линии.^{194,198,264}

Нитраты длительного действия должны рассматриваться как варианты лечения второй линии, если начальная терапия бета-адреноблокатором и/или неДГП-АК противопоказана, плохо переносится или не позволяет контролировать симптомы стенокардии.^{200,201}

При назначении нитратов длительного действия, для предотвращения развития привыкания следует предусмотреть временные интервалы без нитратов или применением нитратов в низкой дозе.²⁰¹

Никорандил,^{241-244,246} **ранолазин**,^{248,265} **ивабрадин**²³⁵⁻²³⁷ или **триметазидин**^{252,255} следует рассматривать в качестве препаратов второй линии для снижения частоты стенокардии и улучшения переносимости физической нагрузки у лиц с противопоказаниями к применению или непереносимостью бета-адреноблокаторов, АК или нитратов длительного действия, либо недостаточным контролем симптомов на фоне их применения.

I

A

IIa

C

IIa

B

IIa

B

IIa

B

IIa

B

Основная цель назначения бета-блокатора – коррекция ЧСС.
Впервые целевой уровень ЧСС прописан в рекомендациях!

3.3.1.2.2 Beta-blockers. The dose of beta-blockers should be adjusted to limit the heart rate to 55–60 b.p.m. (beats per minute) at rest.^{203,204} Discontinuation should be tapered and not abrupt. Beta-blockers can be combined with DHP CCBs to reduce DHP-induced tachycardia, but with uncertain

Доза бета-блокатора должна
корректироваться до
достижения ЧСС 55-60 уд/мин в
покое...

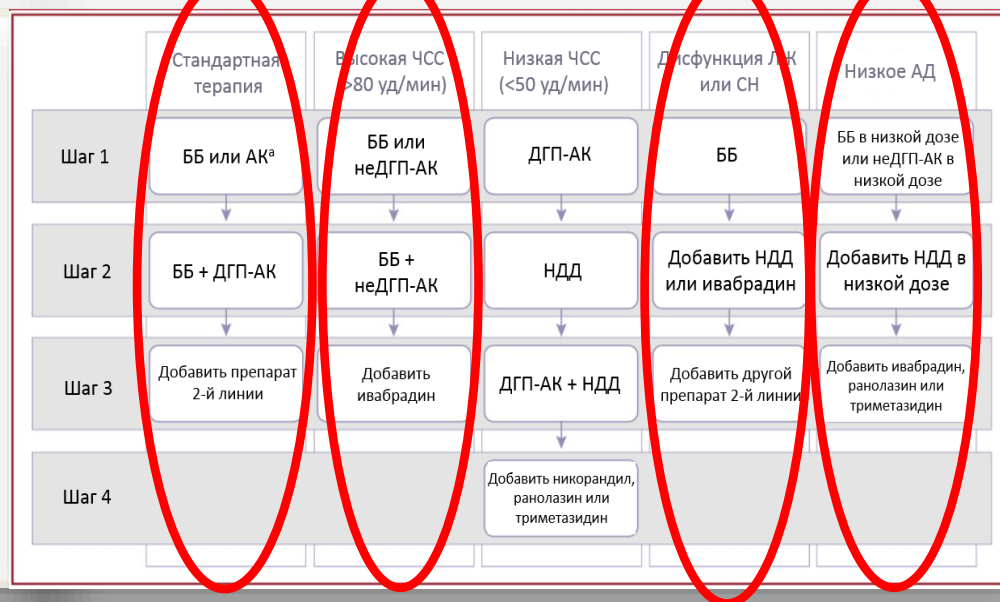
NEW

От стандартного подхода «первая-вторая линия» – к «пошаговому подходу с учетом характеристик пациента»

• Рекомендации ESC, 2013



• Рекомендации ESC, 2019



NEW

Препараты второй линии рекомендуются на первом шаге, наряду с «препаратами первой линии», у отдельных пациентов

У отдельных пациентов в качестве лечения на первой линии, в зависимости от **частоты сердечных сокращений, АД и переносимости** следует рассматривать комбинацию бета-адреноблокатора или АК с препаратами второй линии (ранолазин, никорандил, ивабрадин или триметазидин).¹⁹⁸

IIb

B

NEW

Пошаговый, в большей степени ориентированный на пациента подход

Page 29

Incomplete responses or poor tolerance at each step justify moving to the next step. The strategy must be adapted to each patient's characteristics and preferences, and does not necessarily follow the steps indicated in the figure.

...терапия должна быть адаптирована для каждого пациента индивидуально и нет необходимости строго следовать шагам, указанным в таблице

Решение о назначении той или иной терапии принимается в зависимости от характеристик каждого конкретного пациента

Кому необходим Кораксан?

Пациентам у которых сохраняются симптомы стенокардии на фоне приема бета-блокатора и ЧСС выше 70

Что даст Кораксан этим пациентам?

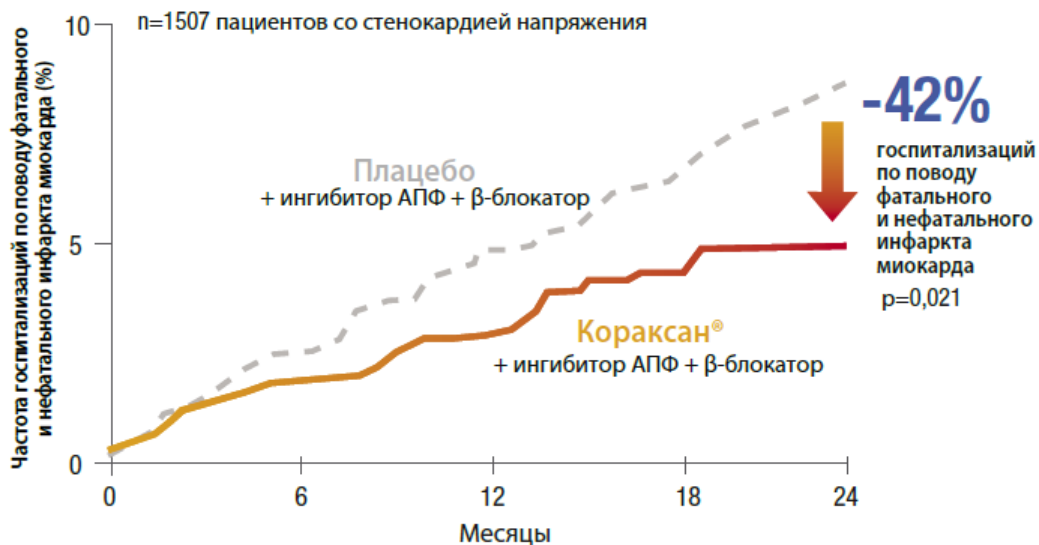
Кораксан обладает антиишемической и антиангинальной эффективностью, способствует:

- уменьшению приступов стенокардии
- повышению переносимости физической нагрузки
- снижению количества госпитализаций по поводу фатального и нефатального ИМ
- улучшению качества жизни пациентов

Как назначить Кораксан?

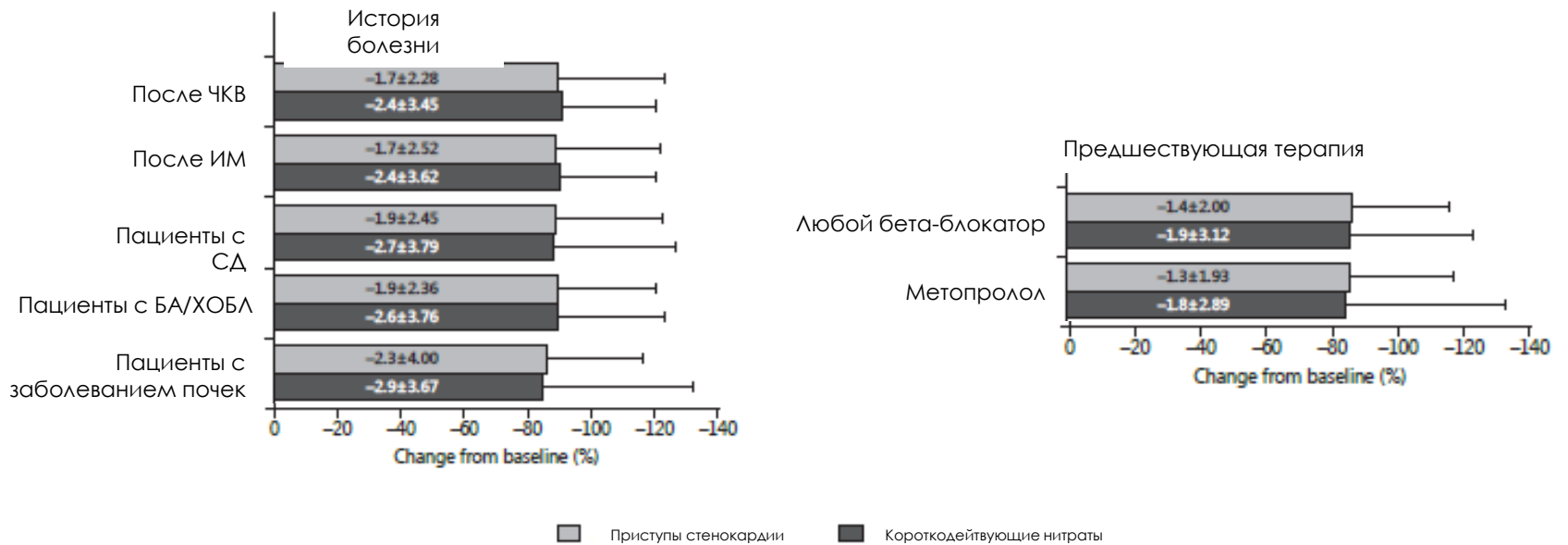
Добавить 5 мг Кораксана к текущей дозе любого бета-блокатора, с возможностью увеличить дозировку до 7,5 мг

Выраженная антиангинальная и антиишемическая эффективность комбинации Кораксана с бета-блокатором: снижение количество госпитализаций по поводу фатального и нефатального ИМ



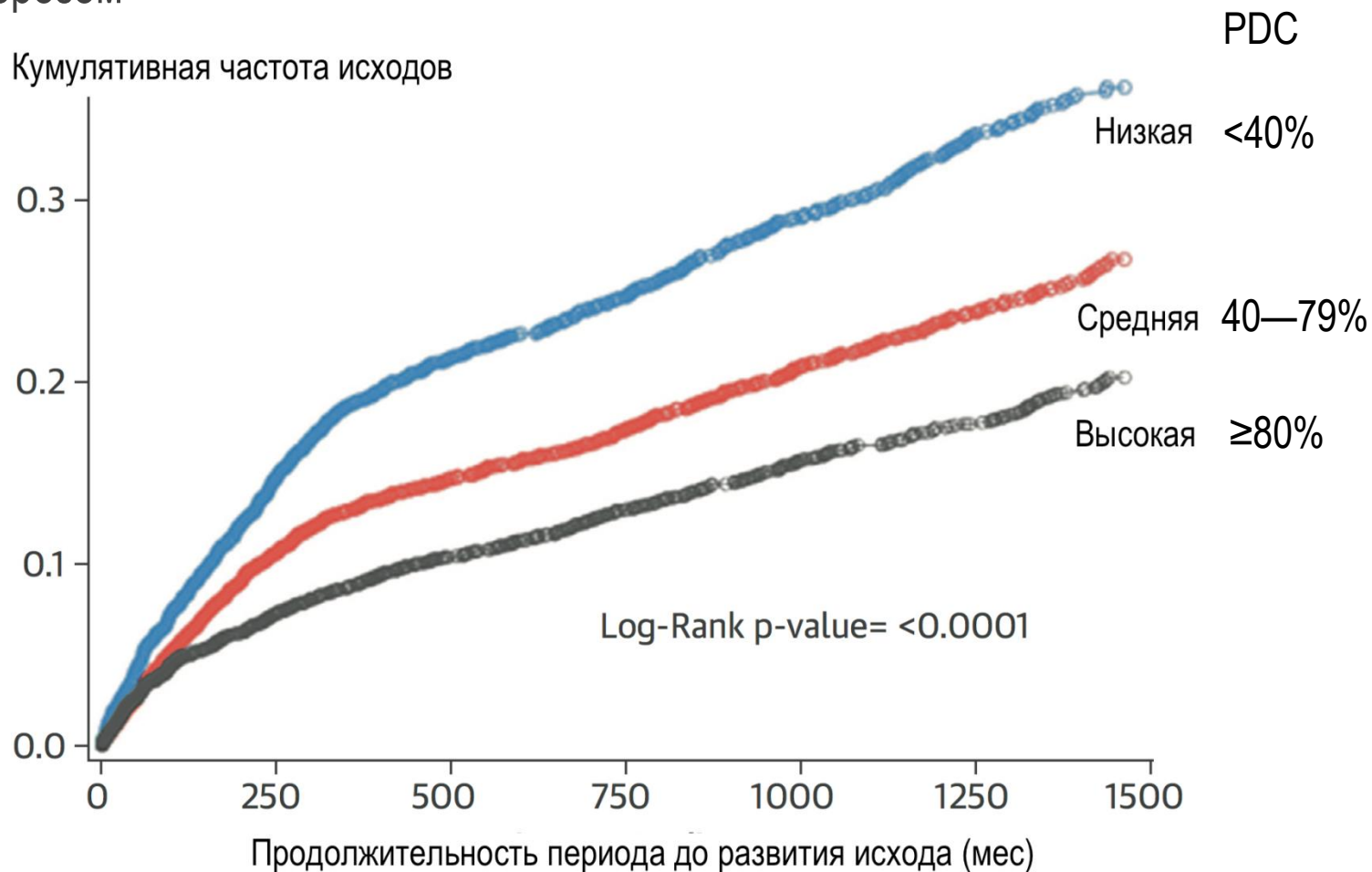
Fox K., Ford I., Steg P. G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Relationship between Procorsal treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009; 30: 2337–2345. / Фокс К., Форд И., Штег П. Г., Тендера М., Робертсон М., Феррари Р. Участники исследования BEAUTIFUL. Взаимосвязь терапии Кораксаном и сердечно-сосудистыми последствиями у пациентов с заболеванием коронарных артерий и систолической дисфункцией ЛЖ и лимитирующей стенокардией: анализ подгруппы в рамках рандомизированного контролируемого исследования BEAUTIFUL. Европейский журнал «Сердце», 2009; 30: 2337–2345.

Выраженная антиангинальная и антиишемическая эффективность комбинации Кораксана с бета-блокатором: для разных групп пациентов.



Влияние приверженности к терапии на прогноз больных с ССЗ


Данные о 12 976 больных с хроническим заболеванием, обусловленным атеросклерозом



PDC — proportion of days covered

Подходы к повышению степени соблюдения приверженности к терапии

- Обучение больного
- Консультирование
- Увеличение интенсивности режима терапии
- Вспомогательные средства для увеличения приверженности к терапии
- Упрощение режима терапии
- Напоминания
- Финансовые стимулы
- Сотрудничество врачей разных специальностей при лечении больного
- Поддержка со стороны лиц, не являющихся медицинскими работниками
- Прямое наблюдение за приемом лекарственных средств



Уменьшение числа принимаемых доз или числа таблеток в день

Импликор

Метопролол/Ивабрадин
1 таблетка 2 раза в день

Лучшее решение в 1 таблетке

Метопролол



Кораксан®

Импликор

Метопролол/Ивабрадин
1 таблетка 2 раза в день

ИМПЛИКОР® – широкая линейка дозировок для пациентов с симптомами стабильной стенокардии

1 таблетка 2 раза в сутки (утром и вечером во время приема пищи)



5 мг ивабрадина

25 МГ метопролола

50 МГ метопролола

7,5 мг ивабрадина

25 МГ метопролола

В 6 раз меньше приступов стенокардии¹

Лучше переносимость физической нагрузки¹

Выше качество жизни пациента¹

Отличная переносимость лечения¹

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

Импликор

Метопролол/Ивабрадин

1 таблетка 2 раза в день

Импликор® сочетает преимущества β-блокатора (метопролола) и Кораксана® в одной таблетке. Импликор® использует возможность синергии между метопрололом и Кораксаном® для сокращения потребности в O₂ и увеличения доставки O₂, что **необходимо для пациентов со стенокардией**.



1. Husted SE, Ohman EM. *Lancet*. 2015;386:691-701. 2. Dillinger JG, Maher V, Vitale C, et al. *Hypertension*. 2015;66(6):1138-1144. 3. Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, Zacharis EA, Vardas PE. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):160-165. 4. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, et al. *Heart*. 2014;100(2):160-166. 5. Camici PG, Gloekler S, Levy BI, et al. *Int J Cardiol*. 2016; 215:1-6

Импликор

Метопролол/Ивабрадин

1 таблетка 2 раза в день

NEW

**Лечение стабильной стенокардии новой фиксированной комбинацией
Ивабрадина и Метопролола : эффективность и переносимость в
повседневной клинической практике ¹**

ЦЕЛЬ:¹

Оценить эффективность и переносимость первой фиксированной комбинации метопролола и ивабрадина в повседневной клинической практике и выявить влияние данной комбинации на приверженность лечению.

Импликор

Метопролол/Ивабрадин

1 таблетка 2 раза в день

Оформление исследования: неинтервенционное наблюдательное исследование с 260 центрами, 747 пациентами с стабильной стенокардией (СС) ¹

Свободная комбинация метопролола/ивабрадина

Импликор в эквивалентных дозировках

Адаптация дозировки Импликора

Контроль

Визит 1
Исходно

Визит 2
4
недели

Визит 3
4
месяца

- Демографические данные, медицинская история, терапевтические причины для назначения фиксированной комбинации
- Медицинская приверженность по шкале комплаентности Мориски

количество еженедельных приступов стенокардии, примененей нитратов короткого действия, класса CCS, ЧСС

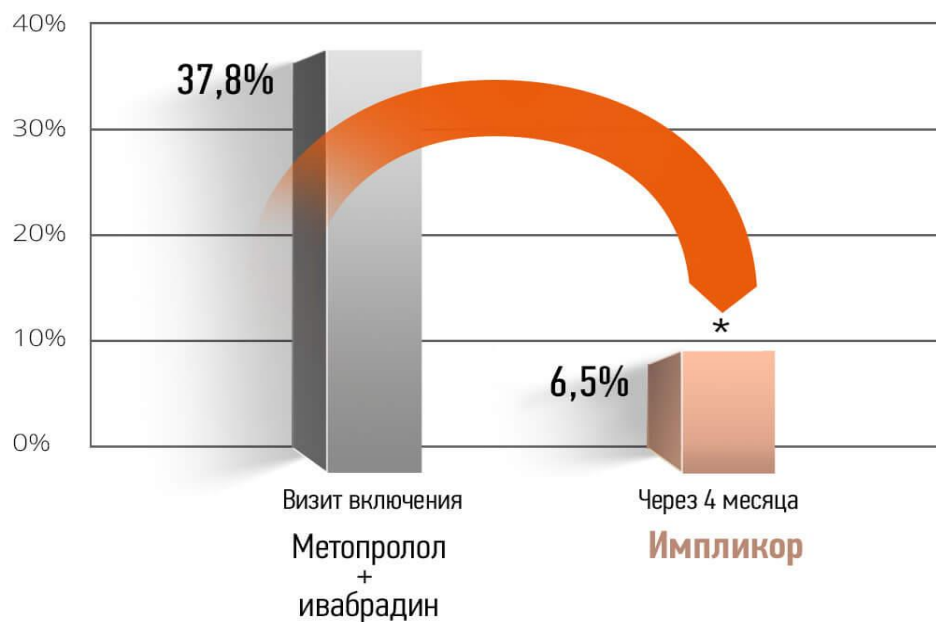
- Общая эффективность и переносимость терапии по оценке терапевтов
- Впечатление и степень удовлетворенности пациента
- Приверженность лечению по шкале комплаентности Мориски

1. Divchev D, Stöckl, G. *Cardiol Ther.* 2017;6(2):239-249.



Меньше пациентов страдают от приступов стенокардии¹

% пациентов с ≥ 1 приступом стенокардии в неделю



* $P < 0.0001$ vs. визит включения
n = 736

в 6 раз меньше

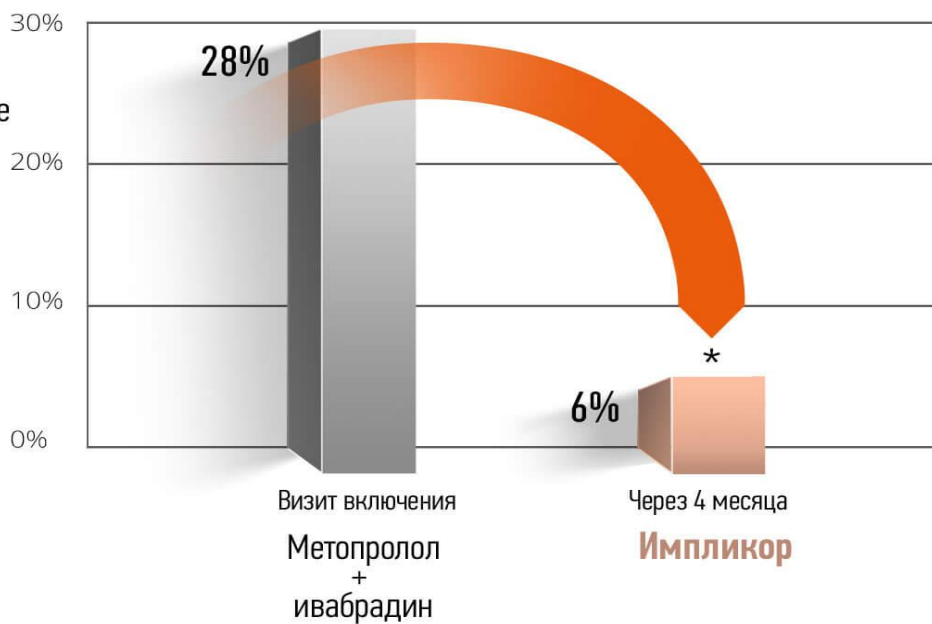
Проспективное, мультицентровое, обсервационное когортное исследование пациентов со стабильной стенокардией





Меньше пациентов использующих короткодействующие нитраты¹

% пациентов
использующих
короткодействующие
нитраты более
1 раза в неделю



* P<0.0001 vs. визит включения
n = 717

в 5 раз
меньше

Проспективное, мультицентровое, обсервационное когортное исследование пациентов со стабильной стенокардией



Улучшение переносимости физической нагрузки¹

ФК I

Обычная физическая нагрузка вызывает приступы стенокардии

25%

63%

ФК III

Отмечается ограничение ежедневной физической активности

19%

5%

Визит включения
Метопролол + ивабрадин

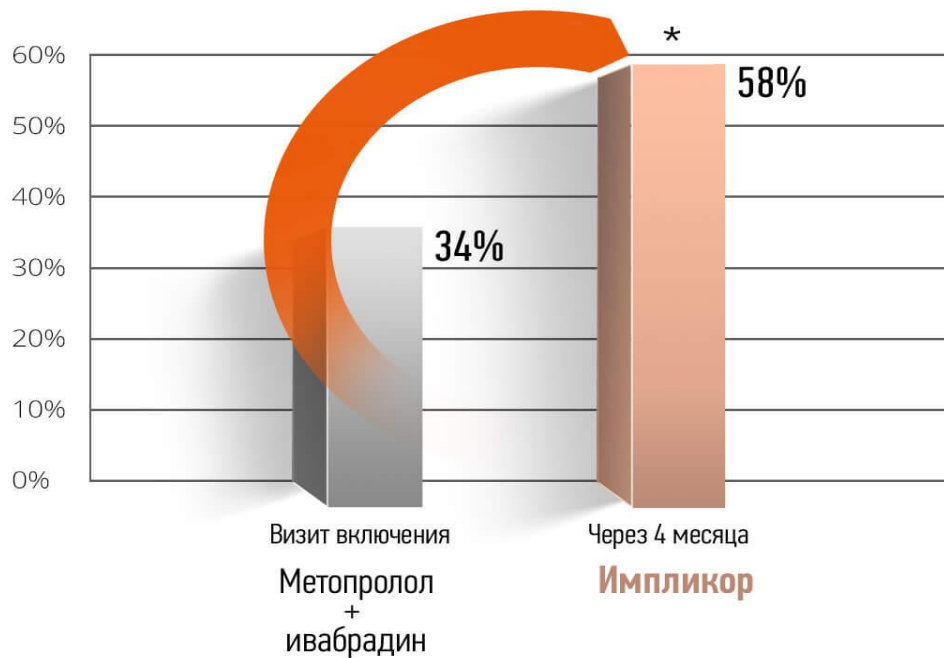
Через 4 месяца
Импликор





Увеличение приверженности пациентов к лечению¹

% пациентов с высокой приверженностью к лечению*



* $P < 0.0001$ vs. визит включения
 $n = 747$

в 2 раза

* Высокая приверженность определялась как отсутствие любых проблем с приверженностью согласно опроснику Морински-Грина.



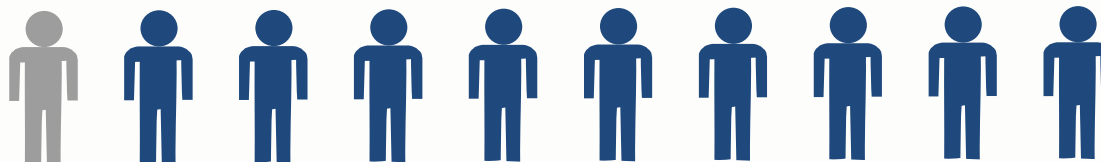
Импликор

Метопролол/Ивабрадин

1 таблетка 2 раза в день

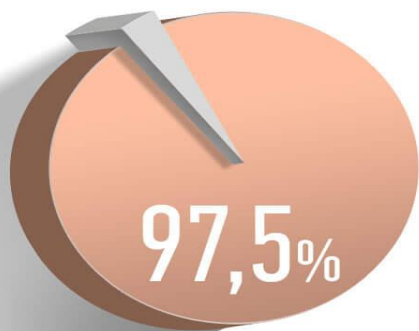
NEW

Степень удовлетворенности пациентов¹



94% пациентов отметили упрощение терапии **Импликором**

89% пациентов были более удовлетворены терапией **Импликором**



Доктора оценившие эффективность как “очень хорошую” или “хорошую”¹

Эффективность



Брадикардия зарегистрирована только

в 0,3% случаев

Никаких дополнительных побочных эффектов

Безопасность

1. Divchev D et al. Cardiol Ther. 2017;6:239-249.





КАКИМ ПАЦИЕНТАМ ?



≥ 2 ФК стабильной стенокардии, несмотря на терапию БАБ (при синусовом ритме и ЧСС ≥ 60 уд/мин)



**Старт терапии ИБС
(быстрое достижение эффекта)**



**Пациентам с низкой приверженностью к многокомпонентной терапии
(свободные комбинации)**

Импликор

Метопролол/Ивабрадин

1 таблетка 2 раза в день

Показание

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом

Доступно 4 дозировки*



По одной таблетке 2 раза в день: утром и вечером

Лечение стенокардии начинается с контроля ЧСС на уровне 55-60 уд/мин

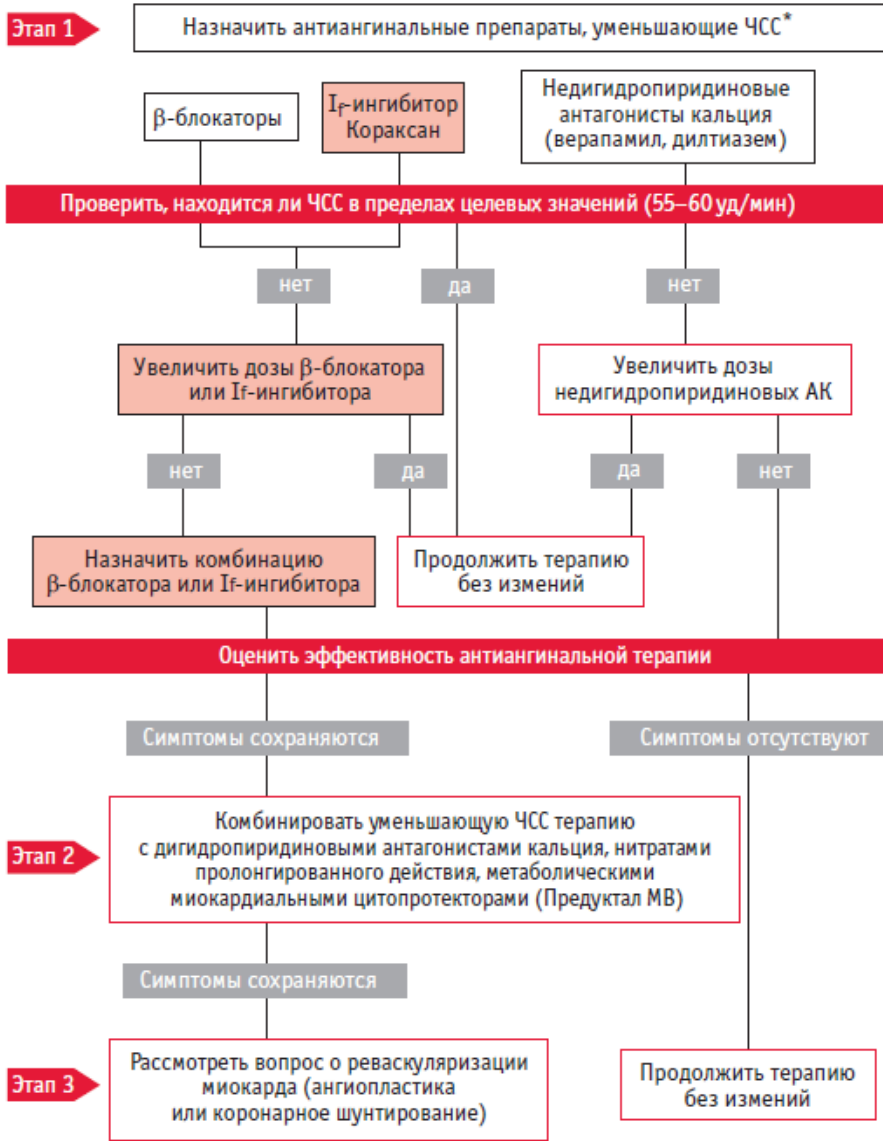
Единственная рациональная комбинация – Кораксан + Бета-блокатор

После комбинации Кораксан-Бета-блокатор назначается другая антиангинальная терапия

Стабильная ишемическая болезнь сердца. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики. – М.: ООО «Медиком», 2015. – 28 с.

УТВЕРЖДАЮ
Министр здравоохранения Московской области
ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ
Н.В. Суслонова
2015 г.

УДК 616.12-009.72-08
ББК 57.10



* Выбор зависит от клинической ситуации (АГ, ИМ в анамнезе, наличие ХСН со сниженной ФО ЛЖ, аритмии, бронхиальной астмы) и переносимости терапии.

Рисунок 3. Алгоритм антиангинальной терапии больного стабильной стенокардией с ЧСС > 60 уд/мин

ИМПЛИКОР

первая фиксированная комбинация, с доказанным антишемическим действием



одна таблетка:

ивабрадин + метопролол тартрат

Уже доступен в аптеках России!



5 мг ивабрадина

7,5 мг ивабрадина

25 МГ МЕТОПРОЛОЛА

50 МГ МЕТОПРОЛОЛА

25 МГ МЕТОПРОЛОЛА

50 МГ МЕТОПРОЛОЛА

A grayscale image of two hands, one above the other, cupping a bright red heart. The hands are positioned to hold the heart gently. The heart is the central focus, with the text overlaid on it.

Благодарю за внимание !