

Старые принципы — новые горизонты в лечении ишемической болезни сердца

Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Coronary heart disease treatment: old principles and new horizons

Yu.A. Vasyuk, E.L. Shkol'nik

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

На основании литературных данных продемонстрирована связь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и смертностью при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. Обоснована стратегия снижения ЧСС при ИБС как важная терапевтическая цель. Обсуждаются механизмы антиишемического и антиангинального действия принципиально нового препарата ивабрадина, специфически снижающего ЧСС за счет ингибции ионных токов f-каналов синусового узла. Приведены клинические доказательства высокой эффективности препарата при стабильной стенокардии в сравнении с современными антиангинальными средствами; обсуждаются потенциальные преимущества его в клинических ситуациях, требующих снижения ЧСС.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ивабрадин, If-токи.

Basing on literature data, the authors demonstrate the link between heart rate (HR) and mortality in coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension. HR reduction strategy as an important therapeutic target in CHD management is proposed. Ant-ischemic and antianginal mechanisms of a novel agent, ivabradine, selectively reducing HR due to sinus node f-channel ion current inhibition, are discussed. Clinical evidence of ivabradine effectiveness in stable angina, comparing to other modern antianginal medications, is presented. Potential benefits of ivabradine therapy in HR reduction-requiring clinical situations are discussed.

Key words: Stable angina, ivabradine, If-current.

Клинические исследования последних десятилетий продемонстрировали выраженную зависимость между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и смертностью у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) [1]. По меньшей мере, 20 крупных эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 20 лет и, прежде всего, Фремингемское, Гетеборгское [2], а также Российское (Шальнова С.А. и др 2005) [3], в которые были включены в общей сложности ~ 15 тыс. пациентов, а длительность наблюдения составила в среднем 18 лет, свидетельствуют о том, что стойкое повышение ЧСС является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

ЧСС как терапевтическая цель. Известно, что уменьшение ЧСС является ключевым фактором, определяющим снижение потребления кислорода миокардом и повышающим продолжительность диастолы. Поскольку кровенаполнение коронарных

артерий (КА) происходит главным образом во время диастолы желудочков, любое увеличение ее продолжительности сопровождается увеличением коронарного кровотока. Кроме того, ЧСС является важным патогенетическим фактором коронарного атеросклероза. Ряд данных, полученных в экспериментальных исследованиях на животных, подтверждают прямое противоатерогенное действие снижения ЧСС (спонтанного или фармакологически вызванного) [4].

К настоящему времени собрано достаточно доказательств, подтверждающих, что длительное повышение ЧСС ассоциируется с повышением частоты инфаркта миокарда и смертности у пациентов с ИБС. Кроме того, у лиц с повышенной ЧСС возрастает вероятность внезапной сердечной смерти. Препараты, урежающие ЧСС, такие как β -адреноблокаторы (БАБ), снижают этот риск, а также уменьшают тяжесть ишемии миокарда у разных популяций пациентов.

Сравнительно недавно фармацевтической компанией Сервье (Франция) был разработан принципиально новый препарат, специфически снижающий ЧСС — ивабрадин. Этот препарат, получивший в России название Кораксан®, является избирательным и специфическим ингибитором ионных токов I_f . Ионный ток I_f — смешанный: он образован входящим в клетки синусового узла током ионов Na^+ и в меньшей степени выходящим током K^+ .

Ионный ток I_f играет важную роль в пейсмерной активности синусового узла, поскольку отвечает за возникновение фазы диастолической деполяризации в его клетках и, следовательно, определяет ЧСС. Благодаря тому, что синусовый узел иннервируется автономной нервной системой, ионный ток I_f регулируется как симпатическим, так и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Подавляя ионные токи I_f , Кораксан® уменьшает скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации миокарда, что приводит к уменьшению ЧСС. Таким образом, ивабрадин оказывает антиангинальное и антиишемическое действия за счет значительного снижения потребления миокардом кислорода и повышения его доставки к кардиомиоцитам за счет удлинения времени диастолической перфузии миокарда.

Ионный ток I_f — ключевой определяющий фактор ЧСС. Что такое f -каналы? Эти ионные каналы были впервые описаны DiFrancesco D и Noble SJ в 1979 г в клетках синусового узла — основного водителя сердечного ритма. Название этих каналов произошло от английского слова «funny» (смешные, забавные) благодаря их необычным свойствам, таким как их активация в период гиперполяризации клеточной мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для функционирования всех других известных каналов. В конце 90-х годов прошлого столетия был сделан важный шаг в понимании свойств f -каналов. Было показано, что эти каналы состоят из четырех трансмембранных субъединиц, формирующих пору [5], через которую положительно заряженные ионы проникают в синусовый узел, находясь в открытом состоянии в течение фазы диастолической деполяризации и закрываются на пике потенциала действия.

Избирательное подавление токов I_f Кораксаном®. Ивабрадин имеет принципиально новый механизм действия. Специфически связываясь с f -каналами клеток синусового узла, когда они находятся в открытом состоянии, он избирательно подавляет только ионный ток I_f , что обеспечивает ему действие, направленное исключительно на снижение ЧСС. Специфические свойства связывания ивабрадина с f -каналами лежат в основе концепции «зависимой терапевтической полезности».

Клиническое значение концепции состоит в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше

уровень связывания ивабрадина. Другими словами, эффективность препарата возрастает при большей спонтанной ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо.

Исследование клеток синусового узла с использованием методики регистрации трансмембранных токов показало, что ивабрадин избирательно уменьшает амплитуду I_f токов в зависимости от его концентрации. Механизм действия ивабрадина был подтвержден в исследовании, в котором проводилась прямая запись активности клеток синусового узла [6]. Продемонстрировано, что специфическое связывание ивабрадина с f -каналами и специфическое подавление I_f тока позволяют препарату снижать скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации без изменения максимального диастолического потенциала.

Ивабрадин увеличивает интервал времени между потенциалами действия, что также снижает ЧСС и сохраняет амплитуду потенциала действия [6]. Следовательно, ивабрадин действует исключительно на снижение ЧСС без влияния на электрофизиологические параметры.

Таким образом, можно резюмировать, что ивабрадин действует на уровне синусового узла, специфически связываясь с f -каналами и избирательно подавляя ионные токи I_f ; при этом этот инновационный препарат действует исключительно на уменьшение ЧСС. Являясь первым I_f ингибитором избирательного и специфического действия, Кораксан® был специально разработан в качестве альтернативы существующим антиангинальным медикаментозным средствам с целью предотвращения нежелательных побочных эффектов, характерных для этих препаратов. После однократного перорального приема Кораксана® ЧСС снижается в дозозависимой прогрессии как в покое, так и при максимальной физической нагрузке (ФН) [7]. При этом не происходит изменения артериального давления (АД).

Ивабрадин увеличивает время диастолической перфузии миокарда. Длительность диастолы оказывает прямое влияние на наполнение левого желудочка (ЛЖ) и КА, являясь одним из основных факторов, определяющих перфузию миокарда, а значит — антиишемические свойства антиангинальных препаратов. В экспериментальных исследованиях было показано, что введение собакам постепенно повышающихся доз ивабрадина вызывает одновременное снижение ЧСС и укорочение длительности систолы, что влечет за собой увеличение длительности диастолы. Данный эффект имеет важное клиническое значение в условиях ишемии миокарда.

Кораксан® сохраняет адаптацию КА к ФН. Поскольку улучшение кровоснабжения миокарда является ключевой целью терапии ИБС, важно оценить влияние Кораксана® на адаптацию КА к ФН. В сравнительном исследовании Кораксана® и проп-

ранолола с физиологическим раствором, показано, что в отличие от пропранолола, Кораксан® способен сохранять такое же увеличение среднего диаметра КА, вызванное ФН, какое наблюдается при использовании физиологического раствора. Незначительное уменьшение среднего диаметра КА является прямым следствием снижения ЧСС. Наоборот, пропранолол как и многие БАБ поддерживает стойкую вазоконстрикцию и, следовательно, увеличивает резистентность КА, а также значительно уменьшает скорость коронарного кровотока. Кораксан®, напротив, не оказывает влияния на коронарный кровоток [8].

Таким образом, исследование показало, что Кораксан® способен сохранять способность мелких и крупных сосудов к расширению при любом уровне ФН и, следовательно, обеспечивать адекватную перфузию эндокарда во время нее.

Кораксан® не снижает сократительную способность миокарда. В отличие от БАБ, ивабрадин не оказывает значимого влияния на сократимость миокарда как в покое, так и при ФН. Сравнение системных гемодинамических свойств ивабрадина и пропранолола в экспериментальных исследованиях показало, что в то время как ивабрадин сохраняет давление в ЛЖ в покое и не влияет на его повышение при ФН, пропранолол вызывает выраженное уменьшение давления в ЛЖ в покое и значительно ограничивает его повышение в процессе ФН [7].

Ударный объем и сердечный выброс. Увеличение времени наполнения желудочков и сохранение сократительной способности миокарда, наблюдаемые при применении ивабрадина, приводят к значительному повышению ударного объема (УО) сердца у крыс с застойной сердечной недостаточностью (СН). За счет улучшения УО препарат способен поддерживать на должном уровне сердечный выброс (СВ). Следовательно, снижая только ЧСС, ивабрадин увеличивает УО и, следовательно, сохраняет СВ [9].

Таким образом, можно заключить, что благодаря действию, направленному исключительно на снижение ЧСС, Кораксан® демонстрирует выраженную антиишемическую и антиангинальную эффективность одновременно, имея оптимальный профиль переносимости.

Клинические доказательства высокой эффективности Кораксана® при стабильной стенокардии. Стабильная стенокардия является первой нозологической формой, при которой Кораксан® продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость, обеспечивая клинические преимущества в лечении данного заболевания. Программа клинических исследований по оценке эффективности Кораксана® стала самой крупной из когда-либо проводившихся при стабильной стенокардии. Более 5 тыс. пациентов во всем мире участвовали в исследовательской программе, которая обеспечила чет-

кие и убедительные доказательства преимуществ терапии Кораксаном®. При этом получена исчерпывающая информация о клинической переносимости препарата при краткосрочном и долгосрочном лечении.

Высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность и безопасность различных доз Кораксана® при стабильной стенокардии были продемонстрированы в многоцентровом, международном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [10]. Результаты исследования показали значительное увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм и времени до возникновения лимитирующего приступа стенокардии при минимальном уровне концентрации препарата в крови (рисунок 1).

Антиишемическая эффективность Кораксана® подтверждалась такими параметрами теста с ФН (ТФН), как время до возникновения приступа стенокардии, общее увеличение объема выполненной работы или снижение величины двойного произведения (ДП) – ЧСС x АД. На фоне терапии Кораксаном® отмечалось значительное снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия по сравнению с плацебо. У пациентов, продолжавших терапию Кораксаном® в рамках открытого периода, снижение приступов стенокардии в неделю с 4,14 до 0,95 было статистически достоверным ($p < 0,001$) и сопровождалось уменьшением потребности в нитратах короткого действия (рисунок 2). Частота развития побочных эффектов была низкой и не различалась значительно между терапевтическими группами. Единственными неблагоприятными побочными эффектами были редкие зрительные симптомы, главным образом наблюдаемые у пациентов, лечившихся Кораксаном® в дозе 10 мг/сут. Эти побочные эффекты хорошо переносились и в большинстве случаев спонтанно исчезали на фоне терапии.

Таким образом, первый I_f ингибитор избирательного и специфического действия Кораксан® имеет принципиально новый и уникальный механизм действия, что дает потенциальные преимущества в клинических ситуациях, требующих снижения ЧСС.

Помимо оценки антиишемической и антиангинальной эффективности Кораксана® по отношению к плацебо, было проведено сравнительное изучение его эффективности с препаратами первого выбора в лечении ИБС – БАБ и антагонистами кальция (АК). В двух, представленных ниже, исследованиях с участием > 2 тыс. пациентов, Кораксан® сравнивали с атенололом и амлодипином при лечении больных стабильной стенокардией.

В многоцентровом, международном, двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании было показано, что Кораксан® обладает такой же эффективностью, как и БАБ. В этом ис-

следовании, включавшем 939 больных с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией (рисунок 3), пациенты были рандомизированно распределены в группы, получавшие Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза в сутки или атенолол в дозе 50 мг 1 раз в сутки. В последующем пациенты в течение 12 недель лечились более высокими дозами Кораксана® (7,5 мг или 10 мг 2 раза в сутки) или атенолола (100 мг 1 раз в сутки) [11]. Первичным критерием оценки эффективности было изменение общей продолжительности ФН во время выполнения ТФН при минимальном уровне концентрации препарата в крови. Определялись и другие параметры ТФН: время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии; время до начала приступа стенокардии; время до депрессии сегмента ST на 1 мм; изменения параметров ТФН при максимальном уровне концентрации препарата в крови; частота приступов стенокардии. Безопасность оценивали по данным сообщений о неблагоприятных побочных эффектах, результатам определения жизненно важных показателей и АД, а также по результатам электрокардиографии (ЭКГ) в покое. Через 1 месяц от начала терапии была отмечена большая эффективность терапии Кораксаном® по сравнению с атенололом в виде повышения общей продолжительности ФН. Стандартизованное различие было 6,7 секунд в пользу Кораксана (рисунок 4). После 4 месяцев терапии результаты ТФН при минимальном уровне концентрации препарата в крови продемонстрировали увеличение продолжительности ФН у пациентов, получавших в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки (на 86,8 секунд), Кораксан® в дозе 10 мг 2 раза в сутки (на 91,7 секунд) и атенолол (на 78,8 секунд). Скорректированные различия в пользу Кораксана® по сравнению с атенололом составили 10,3 и 15,7 секунд для доз 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки, соответственно (рисунок 5). Полученные результаты были подтверждены для других параметров ТФН как в стандартных условиях (время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии и время до депрессии сегмента ST на 1 мм), так и при выполнении теста с максимальной ФН. В процессе лечения Кораксан® на 2/3 снижал частоту приступов стенокардии. Потребность в нитратах короткого действия уменьшилась на 3/4. Таким образом, Кораксан® продемонстрировал высокую антиангинальную эффективность на протяжении 4 месяцев лечения в обеих терапевтических группах (7,5 мг и 10 мг). Частота возникновения неблагоприятных побочных эффектов во время исследования была низкой и сопоставимой в обеих терапевтических группах. Оба лекарственных препарата обладали хорошей переносимостью. Результаты выполненного исследования позволили заключить, что Кораксан® обладает, по крайней мере, такой же антиишемической эффективностью, как и БАБ. Он проде-

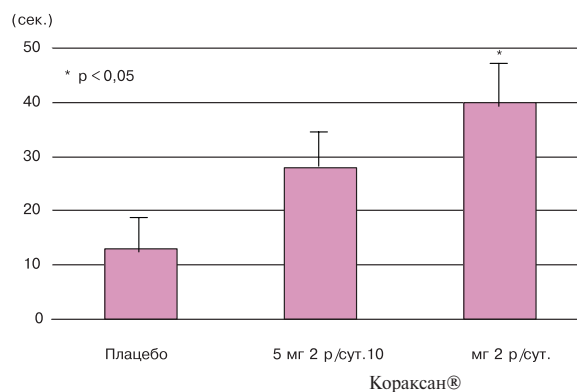


Рис. 1 Быстрое развитие антиишемического эффекта Кораксана® (увеличение времени до возникновения лимитирующего приступа стенокардии через 2 недели терапии).

монстрировал улучшение всех параметров нагрузочных тестов в сравнении с БАБ. Это позволило констатировать, что Кораксан® обеспечивает дополнительные преимущества для лечения стабильной стенокардии.

В другом многоцентровом, международном, рандомизированном, двойном слепом исследовании Кораксан® продемонстрировал такую же антиишемическую и антиангинальную эффективность при лечении 1135 пациентов со стабильной стенокардией, как АК – амлодипин [12]. Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах (Кораксан® 7,5 мг 2 раза в сутки, Кораксан® 10 мг 2 раза в сутки и амлодипин 10 мг один раз в сутки), что свидетельствовало об эффективности Кораксана® в сравнении с амлодипином (рисунок 6). Результаты были подтверждены сравнением других параметров ТФН (время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, до начала приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм). Однако ЧСС и величина ДП в покое и при максимальной ФН были значительно ниже в группе, получавшей Кораксан®, по сравнению с амлодипином. Это означает, что Кораксан® обеспечивает значительно большее снижение потребления

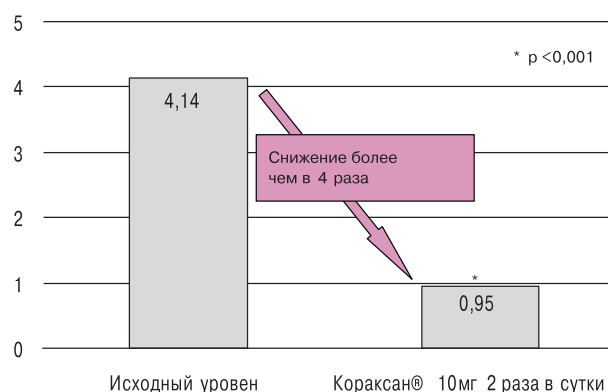


Рис. 2 Антиангинальная эффективность Кораксана® (приступы стенокардии – количество в неделю).



Примечание: М — месяц.

Рис. 3 Дизайн исследования.

кислорода миокардом, чем амлодипин, что является крайне важным для пациентов со стабильной стенокардией. В процессе 3-месячного лечения во всех группах отмечено снижение количества приступов стенокардии на 2/3 и уменьшение потребности в нитратах короткого действия в 2 раза. Частота неблагоприятных побочных эффектов на протяжении исследования была низкой, и оба терапевтических режима показали высокую переносимость препарата. Наиболее частыми побочными эффектами были зрительные симптомы у пациентов, получавших Кораксан®. Отмеченные побочные эффекты были умеренно выраженными и спонтанно исчезали в ходе терапии. У пациентов, лечившихся амлодипином, наблюдали появление отеков лодыжек, приводивших в некоторых случаях к отмене препарата. Было сделано заключение, что Кораксан® обладает по крайней мере такой же эффективностью, как АК в устранении симптомов стенокардии и улучшении параметров ТФН, а также имеет хорошую переносимость, как амлодипин.

Сохранение безопасности и клинической эффективности при длительной терапии стабильной стенокардии Кораксаном®. Поскольку стабильная стенокардия требует постоянного лечения, важно оценить, сохраняются ли эффективность и безопасность Кораксана® при его назначении в различных дозах в течение длительного периода. В связи с этим было проведено многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных группах у 386 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией [13] (рисунок 7). В этом исследовании пациенты, лечившиеся Кораксаном® в дозе 5 мг или 7,5 мг 2 раза в сутки в течение 1 года, были рандомизированы на две группы. Кораксан® был добавлен к стандартной терапии, включавшей антиагреганты, гиполипидемические средства, нитраты длительного действия или дигидропиридиновые АК, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Было показано, что снижение ЧСС, достигнутое у пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема Кораксана®, сохраняется в течение длительного времени. При этом

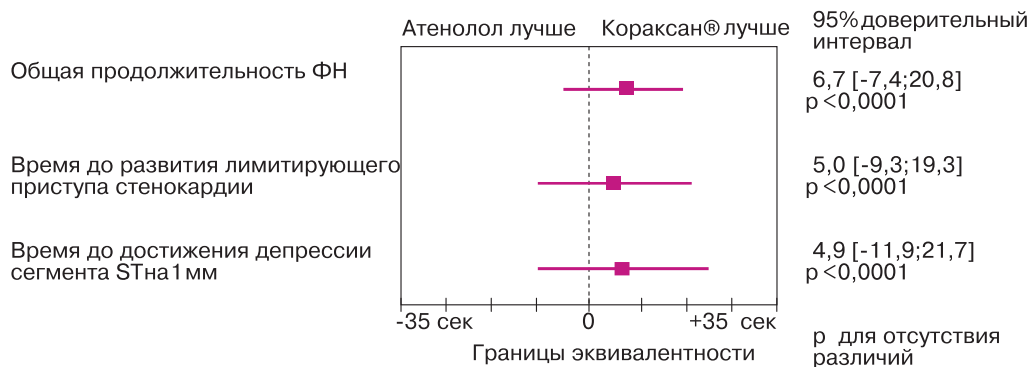
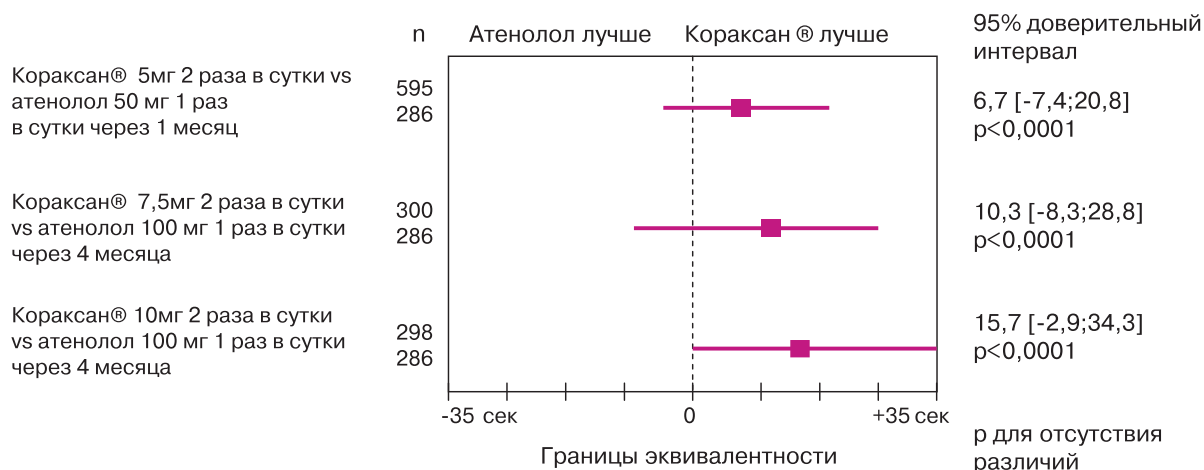


Рис. 4 Антиишемическая эффективность Кораксана® в сравнении с атенололом через 1 месяц терапии (Кораксан® 5 мг 2 раза в сутки vs атенолол 50 мг 1 раз в сутки — 1 месяц лечения).

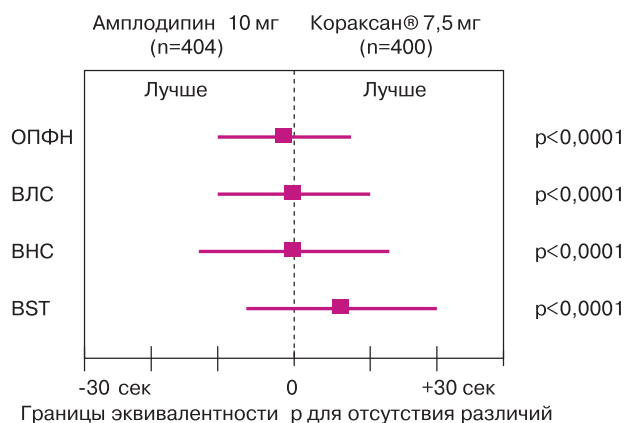


Примечание: ОПФН – общая продолжительность ФН.

Рис. 5 Эффективность Кораксана® в сравнении с атенололом через 4 месяца лечения (Кораксан® vs атенолол – ОПФН при минимальном уровне концентрации препарата в крови).

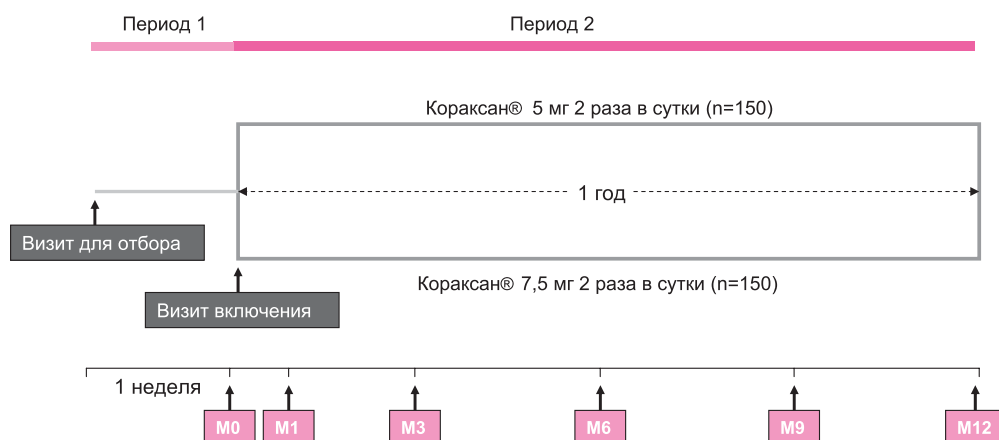
отмечено значительное снижение частоты приступов стенокардии. Это снижение наблюдалось с первого месяца лечения и сохранялось на протяжении всего исследования (рисунок 8). Полученные результаты подтвердили высокую эффективность и безопасность Кораксана®, а также отсутствие развития фармакологической толерантности. Была продемонстрирована также возможность длительного, безопасного использования Кораксана® в комбинации с большинством современных антиангинальных препаратов для лечения ИБС.

Кораксан®: высокая клиническая переносимость. На всем протяжении программы клинических исследований Кораксан® продемонстрировал отличную переносимость, отсутствовал отрицательный инотропный эффект. Более того, не были зарегистрированы побочные эффекты, наиболее часто наблюдающиеся при терапии другими антиангинальными препаратами. При лечении Кораксаном® не отмечено развития фармакологической то-



Примечание: ОПФН – общая продолжительность ФН; ВЛС – время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии; ВНС – время начала приступа стенокардии; BST – время до достижения снижения сегмента ST на 1 мм.

Рис. 6 Динамика параметров ТФН на фоне терапии Кораксаном® или амлодипином.



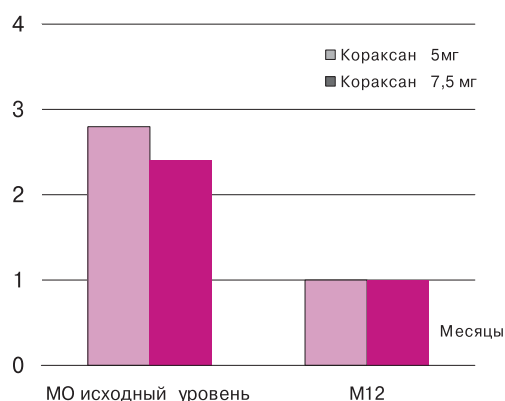
Примечание: М – месяц.

Рис. 7 Дизайн исследования.

лерантности, отсутствовал синдром отмены, не выявлено нарушений сексуальной функции, не возникали бронхообструкция или бронхоспазм, не обнаружено нарушений периферического кровотока.

Дозозависимое снижение ЧСС под действием Кораксана® предотвращает развитие чрезмерной брадикардии. Из незначительного количества неблагоприятных побочных эффектов при терапии Кораксаном® большую часть составили зрительные симптомы. Эти симптомы были транзиторными, редкими, умеренными, обратимыми и в большинстве случаев (80%) проходили в процессе лечения без отмены препарата. Такие эффекты обусловлены наличием f-каналов в сетчатке глаз, которые входят в семейство HCN (активируемых гиперполяризацией и модифицируемых циклическими нуклеотидами) каналов. В настоящее время идентифицированы четыре изоформы HCN каналов. Изоформы HCN 1 и 2 находятся в сетчатке, а изоформа HCN 4 – в сердце [14]. Вышеописанный бради-эффект Кораксана® обусловлен его связыванием с HCN 4 каналами синусового узла. Возникновение зрительных симптомов объясняется тем, что Кораксан® иногда может связываться с изоформами HCN 1 и 2, расположенными в сетчатке. Однако Кораксан® обладает более высокой специфичностью в отношении If каналов в сердце, чем HCN изоформ, находящихся в сетчатке. При тщательном изучении изредка возникающих зрительных симптомов не отмечено какого бы то ни

Приступы стенокардии в неделю



Примечание: М – месяц.

Рис. 8 Антиангинальная эффективность Кораксана® при длительном лечении (приступы стенокардии в неделю).

было их влияния на качество жизни и повседневную активность пациентов.

Заключение

Уникальный механизм действия Кораксана® объясняет его высокую переносимость. Специфическое подавление If токов вызывает только снижение ЧСС, позволяя избежать типичных побочных эффектов, свойственных антиангинальным препаратам с другими механизмами действия, и обеспечивая сохранение сократительной способности миокарда и атриовентрикулярной проводимости.

Литература

1. Sigh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2001; 6: 313-31.
2. Wilhelmssen L, Berlund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
3. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.
4. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
5. Zagotta WN, Olivier NB, Black KD, et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature* 2003; 425: 200-5.
6. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, et al. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparation: comparison with UL-FS49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
7. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovascular Pharmacol* 2003; 42: 688-96.
8. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-66.
9. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-9.
10. Borer JD, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
11. Tardif J, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.23.
12. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomized, controlled, double-blind, multi-center trial. *Eur Heart J* 2004; 25: Abstract 878.
13. Lopez-Bescos L. Long-term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2004; 25: Abstract 876.
14. Moosmang S, Steiber J, Zong W, et al. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarisation – activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. *Eur J Biochem* 2001; 268: 1646-52.

Поступила 12/12-2006