

Эффективность селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина у больных стабильной стенокардией

Э.В. Кулешова

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий. Санкт-Петербург, Россия

Effectiveness of a selective I_f channel inhibitor ivabradine in patients with stable angina

E.V. Kuleshova

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, Federal Agency on High Medical Technologies. St. Petersburg, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. в составе комбинированной терапии и его влияние на толерантность к физической нагрузке (ФН) у больных стабильной стенокардией II-III функциональных классов (ФК) с абсолютными или относительными противопоказаниями к β-адреноблокаторам (β-АБ).

Материал и методы. Обследованы 16 больных стабильной стенокардией II-III ФК. Методы исследования: оценка частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах, тредмил-тест, а при наличии противопоказаний к проведению нагрузочной пробы – суточное мониторирование (СМ) ЭКГ.

Результаты. Включение ивабрадина в состав комбинированной терапии или замена β-АБ на ивабрадин приводят к достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии и снижению потребности в короткодействующих нитратах, урежению частоты сердечных сокращений в покое и при максимально переносимой ФН, возрастанию длительности ФН, повышению экономичности работы сердечно-сосудистой системы, достоверному уменьшению суммарной длительности ишемии миокарда.

Заключение. Применение селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина у больных с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению β-АБ или при их плохой переносимости расширяет возможности медикаментозной терапии стабильной стенокардии и позволяет добиться клинического улучшения, подтвержденного данными нагрузочных тестов и СМ ЭКГ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ивабрадин, лечение.

Aim. To study clinical effectiveness of ivabradine (7,5 mg twice a day) as a part of combined therapy, and its effects on physical stress (PS) tolerability in patients with Functional Class (FC) II-III stable angina and absolute or relative contraindications to beta-adrenoblockers (BAB).

Material and methods. In total, 16 patients with FC II-III stable angina were examined. The examination included the assessment of angina attack incidence and need for short-acting nitrates, as well as treadmill test or 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring.

Results. Adding ivabradine to combined therapy or changing BAB to ivabradine is associated with a significant reduction in angina attack incidence, need for short-acting nitrates, heart rate at rest and at maximal PS, and total duration of myocardial ischemia, as well as with improved PS tolerability and cardiovascular system efficiency.

Conclusion. In patients with absolute or relative contraindications to BAB or with poor BAB tolerability, a selective I_f channel inhibitor ivabradine improved clinical course of stable angina, stress test results and 24-hour ECG monitoring parameters.

Key words: Stable angina, ivabradine, treatment.

© Кулешова Э.В., 2009
Тел.: 8 (921) 315-84-12
e-mail kuleshova@yandex.ru

[Кулешова Э.В. – главный научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца].

Стабильная стенокардия напряжения – наиболее распространенная клиническая форма ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на относительно благоприятный прогноз (среднегодовая летальность ~ 2%, частота развития нефатального инфаркта – 2-3% [1]) стенокардия снижает толерантность к физической нагрузке (ТФН), значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов и часто приводит к утрате трудоспособности.

Важно при лечении стабильной стенокардии, наряду с улучшением прогноза, уменьшить или устранить симптоматику – снизить частоту приступов и уменьшить их тяжесть. Однако число антиангинальных средств относительно невелико: нитраты, β-адреноблокаторы (β-АБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (АК); дополнительным средством служат цитопротекторы [1, 2].

В соответствии с современными рекомендациями препаратами первого ряда для лечения стенокардии являются β-АБ, которые следует назначать всем больным при отсутствии противопоказаний – класс рекомендаций I, уровень доказательности А [1-3].

Вместе с тем, почти у четверти пациентов существуют абсолютные противопоказания к назначению β-АБ: бронхиальная астма, тяжелое поражение периферических артерий с перемежающейся хромотой, сахарный диабет I типа с повторными эпизодами гипогликемии, а у 46% – относительные [4]. При терапии β-АБ могут развиваться побочные эффекты – гипотензия, бронхоспазм, прогрессирование сердечной недостаточности (СН), развитие атриовентрикулярной (АВ) блокады высокой степени, эректильная дисфункция [5].

В 2005г в России был зарегистрирован препарат с особыми свойствами – ингибитор I₁ каналов ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), способный избирательно воздействовать на пейсмекерные клетки синусового узла. Ивабрадин уменьшает скорость спонтанной диастолической деполаризации, в результате чего уменьшается частота сердечных сокращений (ЧСС) [6]. Основанием к назначению препарата служит стабильная стенокардия напряжения у больных с синусовым ритмом при наличии противопоказаний к назначению или

развитии побочных эффектов на фоне терапии β-АБ [1,2,7].

Цель настоящей работы – оценить антиангинальный и антиишемический эффекты ивабрадина в дозе 15 мг/сут. у больных с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению β-АБ. Выбор дозы определялся данными о том, что доза 7,5 мг 2 раза в сут. оказывает более выраженный эффект, чем 5 мг 2 раза в сут. [8].

Материал и методы

Исследование проводили открытым способом. Критерии включения: наличие типичных клинических симптомов стенокардии, признаки ишемии миокарда при проведении нагрузочных тестов или выполнении дозированной ФН в условиях суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или операция реваскуляризации миокарда в прошлом, согласие больного на исследование, абсолютные или относительные противопоказания к назначению β-АБ.

Критерии исключения: ИМ, нестабильная стенокардия или реваскуляризация миокарда в течение последних 3 мес., неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) – систолическое артериальное давление (САД) > 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) > 110 мм рт.ст., СН III-IV функциональных классов (ФК), выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, АВ блокада II–III степени (ст.), синоатриальная блокада, фибрилляция или трепетание предсердий).

Были обследованы 16 человек, из которых 14 имели стенокардию напряжения III и 2 – II ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. АГ была у 12 пациентов, 3 перенесли ИМ, 1 больной – операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в прошлом. Признаки СН у всех больных отсутствовали.

Причины, по которым пациенты не могли постоянно принимать β-АБ: бронхиальная астма (n=2), хроническая обструктивная болезнь легких (n=4), периферический атеросклероз с перемежающейся хромотой (n=3), гипотензия, не позволявшая обеспечить адекватную дозировку β-АБ (n=2), развитие АВ блокады при применении β-АБ (n=2), выраженная брадикардия на фоне терапии β-АБ (n=1), плохая переносимость β-АБ – выраженная слабость, боли в мышцах, головокружение (n=2).

Несмотря на наличие относительных противопоказаний или плохой переносимости, до начала исследования β-АБ получали 6 больных. Из других препаратов

Таблица 1

Изменения ЧСС, АД и ИПД при проведении нагрузочной пробы до и после терапии ивабрадином

	До лечения (n=10)					После лечения (n=10)				
	ЧСС		САД		ИПД	ЧСС		САД		ИПД
	(уд/мин)		(мм рт.ст.)			(уд/мин)		(мм рт.ст.)		
Средн.	В покое	Макс	В покое	Макс	200,1	В покое	Макс	В покое	Макс	184,1
	73,9	125,9	126,8	156,2		62,8	112,1	127,8	163,8	
Станд. откл.	11,1	11,9	13,7	14,7	26,9	6,4	10,9	12,9	21,0	34,3
p	-	-	-	-	-	0,01	0,001	0,28	0,68	0,39

Примечание: p – достоверность различий до и после терапии.

Изменения показателей ТФН после лечения ивабрадином

	Длительность (сек)	МЕТ (мл/мин /кг)	Мощность (Вт)	ИПД/мощность	Депрессия ST (мм)
До лечения (n=10)	243,7±77,86	4,48±0,80	72,5±18,44	2,83±0,86	1,6±1,2
После лечения (n=10)	329,6±66,46	6,25±1,18	101,0±16,96	1,87±0,55	0,83±0,75
p	0,02	0,001	0,002	0,007	0,1

применялись: нитраты пролонгированного действия – у 13 пациентов, АК (амлодипин или нифедипин пролонгированного действия) – у 3 больных. Все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статины, 10 человек – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

После решения включить больного в исследование в течение недели пациенты продолжали принимать назначенные ранее препараты, включая β-АБ (контрольный период). В это время подсчитывали число приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина или ингаляций короткодействующих нитратов в виде спрея. В конце недели выполняли пробу с ФН. Отмывочного периода не было, больные продолжали принимать нитраты пролонгированного действия, АК и ИАПФ. Пациенты, получавшие ранее β-АБ, прекращали их прием в последний день контрольного периода, с утра следующего дня начиналась терапия ивабрадином по 5 мг 2 раза в сут. При отсутствии побочных явлений через 7 дней дозировка увеличивалась до 15 мг/сут. (по 7,5 мг 2 раза). Терапия ивабрадином в суточной дозе 15 мг продолжалась в течение 4 недель (нед.). Так же, как в контрольном периоде, учитывалось число приступов стенокардии и потребность в коротко действующих нитратах.

ЭКГ в покое у всех больных регистрировали в конце контрольного периода, перед проведением нагрузочной пробы и в последний день лечения ивабрадином. АД в покое оценивали в конце контрольного периода и по завершении терапии.

Пробу с ФН проводили через 2 ч после планового приема медикаментозных препаратов на тредмиле CardioSoft b v6.5 (Германия) по стандартному протоколу Bruce; она была выполнена 10 больным. Первое исследование проводилось в последний день контрольного периода, второе – через 4 нед. лечения ивабрадином.

Оценивалась ЧСС в покое и на высоте ФН, длительность ФН, число метаболических эквивалентов (МЕТ) (мл/мин/кг) [9]. По таблицам [10] рассчитывалась величина пороговой мощности. АД (САД и ДАД) – измерялось в покое и на высоте ФН. Рассчитывался индекс пульсдавления (ИПД) = произведению ЧСС на САД, умноженное на 10^{-2} , как показатель потребности миокарда в кислороде [11], и отношение ИПД к пороговой мощности.

При наличии противопоказаний к выполнению ФН использовали СМ ЭКГ с системой “Кардиотехника-4000 Инкарт” – у 5 больных. Анализировалась средняя ЧСС днем и ночью, максимальная ЧСС за сутки, средняя ЧСС во время ФН, общая длительность ишемии (мин) и суммарный индекс ишемии – интегральный показатель, рассчитанный как произведение общей продолжительности эпизодов ишемии миокарда и площади смещения сегмента ST (мкВ x мин). Расчет последнего пре-

дусмотрен программным обеспечением системы “Кардиотехника-4000 Инкарт” [12]. Повторное функциональное исследование проводили через 4 нед. лечения ивабрадином в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. Исходными данными, с которыми сравнивались результаты после лечения, считали показатели, зарегистрированные в конце контрольного периода.

Достоверность различий оценивали по t-критерию Student с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.

Результаты

Исследование закончили 15 больных, у одного ивабрадин был отменен через 7 дней приема препарата в дозе 5 мг 2 раза в сут. из-за развития выраженной брадикардии – ЧСС < 42 уд/мин в дневное время. В дальнейшем анализируются результаты, полученные при наблюдении за 15 пациентами, закончившими 4-недельное лечение.

Среднее число приступов стенокардии исходно составляло $9,9 \pm 4,64$ в неделю, число приемов коротко действующих нитратов для купирования приступов – $7,9 \pm 4,96$. В результате терапии ивабрадином количество приступов достоверно уменьшилось – до $4,64 \pm 2,94$ в неделю ($p=0,001$), снизилась потребность в нитратах – до $3,1 \pm 2,78$ ($p=0,004$).

Двое больных отказались от постоянного приема нитратов пролонгированного действия. У одного пациента с тяжелой перемежающейся хромотой после прекращения приема β-АБ и назначения ивабрадина дистанция ходьбы увеличилась в два раза (с 200 до 400 м).

ЧСС в покое (по всей группе лиц, закончивших лечение) в конце контрольного периода составляла $75,6 \pm 9,3$ уд/мин, после терапии ивабрадином – $65 \pm 7,2$ уд/мин ($p=0,02$), САД – $128,6 \pm 6,4$ и $130,3 \pm 5,8$ мм рт. ст., соответственно ($p=0,21$).

Данные об изменениях ТФН представлены в таблицах 1 и 2. ЧСС в покое и на высоте ФН после терапии ивабрадином достоверно уменьшилась, достоверно увеличилась длительность ФН, пороговая мощность, число МЕТ, но отсутствовали значимые изменения величины максимальной депрессии сегмента ST ($p=0,10$).

САД в покое и на высоте нагрузки изменялось недостоверно. ИПД до начала терапии ивабрадином на пороговом уровне ФН составлял $200,1 \pm 26,9$ у.е. и мало изменился по завершении лечения – $184,1 \pm 34,3$ у.е. ($p=0,39$), в то же время отношение

ИПД к пороговой мощности достоверно изменилось: до лечения – $2,83 \pm 0,86$, после лечения – $1,87 \pm 0,55$ ($p=0,007$).

Результаты СМ ЭКГ свидетельствовали о достоверном уменьшении средней ЧСС в дневное время – $67,2 \pm 7,45$ vs $81,7 \pm 7,88$ уд/мин ($p=0,003$), в ночное время – $56,0 \pm 8,08$ vs $64,5 \pm 6,0$ ($p=0,001$), ЧСС при нагрузке – $76,5 \pm 8,81$ vs $98,5 \pm 13,66$ уд/мин ($p=0,02$), однако максимальная ЧСС за сутки, хотя и снижалась, в настоящей выборке больных не достигала статистической значимости – $126,6 \pm 12,11$ уд/мин vs $98,8 \pm 11,09$ ($p=0,05$).

Достоверно уменьшилась суммарная длительность ишемии – с $48,8 \pm 11,45$ до $13,0 \pm 19,37$ сек ($p=0,003$), суммарный индекс ишемии уменьшился более чем в 4 раза: исходно – $12594,2 \pm 10648,66$ мкВ/мин, после лечения – $2952 \pm 4753,09$ мкВ/мин, однако в силу большого разброса индивидуальных показателей статистическая достоверность не была достигнута ($p=0,14$).

Все пациенты отмечали хорошую переносимость ивабрадина. Лишь в одном случае терапия препаратом была прекращена из-за развития выраженной брадикардии – ЧСС < 42 уд/мин в дневное время.

Обсуждение

Патогенетически обоснованным методом лечения стенокардии является восстановление баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. ЧСС – один из важнейших факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде [13], поэтому препараты, урежающие ЧСС, стали основной составляющей в терапии стенокардии напряжения [1-3]. Наиболее убедительно способность урежать ЧСС была доказана у β -АБ и АК недигидропиридинового ряда [14,15], однако наличие противопоказаний и развитие побочных эффектов ограничивают возможность применения этих классов препаратов, а у некоторых больных не позволяют достичь целевой ЧСС – 55-60 уд/мин в состоянии покоя [1].

В связи с этим большой интерес представляет препарат с принципиально новым механизмом действия – ингибитор I_f каналов – ивабрадин, способный изолированно влиять на синусовый узел, урежая ЧСС без негативного влияния на АД, сократительную функцию миокарда и АВ проведение [16,17]. Поскольку урежение ЧСС снижает потребность миокарда в кислороде, а удлинение диастолы – улучшает его доставку, несоответствие между потребностью и доставкой кислорода уменьшается, что и лежит в основе терапевтического действия ивабрадина.

Эффективность ивабрадина в виде монотерапии была подтверждена в нескольких рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) [8,18,19], однако ее оценка в условиях повседне-

ной клинической практики не теряет значения, поскольку у больных стабильной стенокардией высокого ФК, как правило, проводится комбинированная терапия, включающая ≥ 2 антиангинальных препаратов.

В настоящей работе ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. применяли у больных стабильной стенокардией напряжения с наличием абсолютных или относительных противопоказаний к назначению β -АБ, продолжавших принимать нитраты пролонгированного действия или АК и/или ИАПФ. У абсолютного большинства пациентов – 14 из 15 закончивших лечение, имела место стенокардия III ФК.

Полученные результаты соответствовали опубликованным в литературе [8, 18, 19, 20]. ЧСС в покое достоверно снижалась, при этом целевой уровень (60-55 уд/мин) был достигнут у 5 из 15 больных. Не исключено, что дальнейшее снижение ЧСС могло быть получено при назначении препарата в более высоких дозах, однако при приеме ивабрадина в дозе 20 мг/сут. по данным исследования INITIATIVE (The International Trial compared to atenolol of the Antianginal effects of IvabradinE) [8] существенно возрастает риск возникновения побочных эффектов.

В последнее десятилетие ЧСС как объект для воздействия широко обсуждается в литературе, поскольку этот показатель является не только важнейшей детерминантой потребности миокарда в кислороде, но и фактором, непосредственно связанным с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и летальности [21-23].

Многочисленными исследованиями установлена прямая связь ЧСС с общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертностью у лиц пожилого возраста, больных АГ, ИМ, пациентов после стентирования коронарных артерий, лиц с избыточной массой тела и даже у молодых из группы невысокого риска [24-29]. Поэтому в качестве одного из важных механизмов, посредством которых реализуется улучшение прогноза у больных стенокардией при назначении β -АБ и недигидропиридиновых АК, может рассматриваться снижение ЧСС [5]. С этих позиций ивабрадин может оказаться перспективным при использовании его в целях улучшения прогноза больных стабильной стенокардией, о чем свидетельствуют результаты исследования BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of The I_f inhibitor ivabradin in patients with CHD and left ventricular dysfunction) [30]. Показано, что применение ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. достоверно снижает частоту фатального и нефатального ИМ и необходимость в реваскуляризации миокарда у лиц с ЧСС > 70 уд/мин.

Отчетливый клинический эффект препарата – уменьшение частоты приступов стенокардии и сни-

жение потребности в короткодействующих нитратах наступал уже через 5-7 дней приема ивабрадина. У 2 из 15 больных к концу 4 недели приступы стенокардии прошли полностью, еще 2 отказались от приема нитратов пролонгированного действия. Субъективное улучшение сопровождалось повышением ТФН.

Для всех пациентов была характерна выраженная тахикардия на высоте ФН, в т.ч. и лиц с ЧСС в покое ≤ 70 уд/мин.

Таким образом, при определении показаний к назначению ивабрадина, имеет значение не только ЧСС в покое, но и реакция сердечно-сосудистой системы на ФН – препарат наиболее эффективен при неадекватном возрастании ЧСС.

САД в покое и при максимально переносимой ФН после лечения ивабрадином изменялось несущественно, в т.ч. у больных с гипотензией, развивавшейся при приеме β -АБ, что соответствует механизму действия препарата, и отмечалось в предшествующих исследованиях.

Несмотря на то, что ИПД на пороговом уровне ФН, отражающий потребность миокарда в кислороде, до и по завершении лечения практически не различался ($p=0,37$), отношение ИПД к пороговой мощности изменилось значимо: до лечения – $2,4 \pm 0,40$, после лечения – $1,61 \pm 0,19$ ($p=0,002$). Подобные изменения свидетельствовали о снижении потребности миокарда в кислороде на единицу мощности и повышении экономичности работы сердечно-сосудистой системы под влиянием ивабрадина, что способствовало повышению ТФН.

Положительное влияние ивабрадина было отмечено при СМ ЭКГ: отчетливая тенденция к снижению общей длительности ишемии; более чем в 4 раза уменьшился суммарный индекс ишемии миокарда. Указанный эффект препарата весьма важен, т. к. было установлено, что риск смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, и необходимости реваскуляризации прямо коррелирует с частотой и продолжительностью эпизодов

ишемии. При этом вероятность неблагоприятных исходов ИБС достоверно ниже среди больных, у которых удается полностью устранить ишемию миокарда [31].

Небольшое число наблюдений в настоящей серии не позволило выявить достоверные различия в величине суммарного индекса ишемии, однако дальнейшие исследования с применением холтеровского мониторирования могут быть полезны при оценке влияния ивабрадина на общую выраженность ишемии, учитывающей как болевые, так и безболевые эпизоды ишемии миокарда (total ischemic burden по JE Deanfield) [32].

В настоящей серии наблюдений отмечалась хорошая переносимость препарата: лишь в одном случае ивабрадин был отменен из-за выраженной брадикардии у пациента с исходно невысокой ЧСС в покое.

Ограничения настоящего исследования состоят, прежде всего, в небольшом числе наблюдений, однако изменения изучаемых показателей были однонаправленными и соответствовали результатам, полученным при обследовании многочисленных групп. В работе отсутствовала группа сравнения, но использованный дизайн исследования позволял сопоставлять эффективность стандартной комбинированной терапии и терапии с включением ивабрадина у одних и тех же пациентов и оценивать индивидуальный ответ на лечение ивабрадином.

Таким образом, применение селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина в составе комбинированной терапии у больных стенокардией высокого ФК с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению β -АБ или при их плохой переносимости расширяет возможности медикаментозной терапии стабильной стенокардии и позволяет добиться клинического улучшения, повышения экономичности работы сердечно-сосудистой системы и уменьшения общей длительности ишемии миокарда.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the management of the stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1334-81.
3. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. Circulation 2007; 116: 2672-772.
4. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from Euro Heart Survey of stable angina prospective observational study. BMJ 2006; 332(7536): 262-7.
5. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
6. Bois P, Bescond J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. Br J Pharmacol 1996; 118: 1051-7.
7. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107(6): 817-23.
8. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al., the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
9. Grabeys TB, Blatt ChM. Angina Pectoris: Management Strategies and Guide to Interventions. PCI 1994; 219 P.
10. Тавровская Т.В. Велоэргометрия. Санкт-Петербург 2007.
11. Robinson BK. Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. Circulation 1967; 35: 1073-83.

12. Тихоненко В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. Санкт-Петербург 2000.
13. Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, et al. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 1974; 50: 1179-89.
14. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, ed. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone 1996; 9-86.
15. Opie LH. Calcium channel antagonists should be among the first-line drugs in the management of cardiovascular disease *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1996; 10(4): 397-490.
16. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Effect of Graded Heart Rate Reduction with Ivabradine on Myocardial Oxygen Consumption and Diastolic Time in Exercising Dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003; 308: 236-40.
17. Borer JS. New perspectives for the treatment of stable angina. In: Fox K, ed. *Selective and Specific If Channel Inhibition in Cardiology*. London: Science Press Ltd, 2004; 51-62.
18. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107(6): 817-23.
19. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris. A 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
20. Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В. от имени группы исследователей CROSS. Оценка клинической эффективности ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией (Исследование CROSS – Clinical efficacy of CoRaxan atientsn in Stable angina atients). “Український кардіологічний журнал”. Повна електронна версія. 04.2008
21. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
22. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
23. Кулешова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца. *Вест арит-мол* 1999; 13: 75-83.
24. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
25. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
26. Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Int Med* 1999; 159: 585-92.
27. Kristal-Bohen E, Silber H, Harari D, et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116-24.
28. Bramah NS. Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(4): 313-31.
29. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart Rate as a Predictor of Mortality: The MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91(8): 1258-63.
30. Fox K, Ford I, Steg PG, et al, on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 372(9641): 807-16.
31. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *The TIBBS Investigators. JACC* 1995; 25: 231-8.
32. Deanfield JE. Total ischemic burden in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(Suppl 4): 833-9.

Поступила 15/04-2009