

Место бета-блокаторов и ивабрадина в лечении хронической сердечной недостаточности. Соседи или друзья?

Т.В.Горюнова, И.В.Жиров
Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Рассматриваются основные причины возникновения хронической сердечной недостаточности, механизм развития, даны рекомендации по ее терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, терапия, бета-блокаторы, ивабрадин.

Role of beta-blockers and ivabradine in treatment of chronic heart failure. Are they neighbors or friends?

T.V.Goryunova, I.V.Zhirov
Russian Cardiology Scientific-Production Complex, Moscow

Main causes and mechanisms of chronic heart failure are considered and recommendations for its therapy are presented.

Key words: chronic heart failure, therapy, beta-blockers, ivabradine.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – распространенное осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризующееся высокой частотой развития инвалидности и неблагоприятным прогнозом. Во многих развитых странах ХСН поражает примерно 2–3% населения [1]. Даже при современных методах терапии прогноз остается неблагоприятным. Существует острая потребность в новых методах лечения.

В настоящее время ХСН рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейроэндокринной регуляции и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции. Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатoadrenalной системе (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Патогенетически обусловленной является терапия ХСН именно препаратами, влияющими на указанные системы [2–4].

Активация симпатoadrenalной системы на начальном этапе хронической сердечной недостаточности оказывает определенное положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему за счет увеличения частоты сердечных сокращений и повышения сократительной функции миокарда вследствие стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда, что приводит к увеличению минутного объема крови, за счет развития компенсаторной концентрической гипертрофии миокарда, стимуляции α_1 -адренорецепторов и повышения венозного тонуса, что приводит к увеличению венозного возврата крови к сердцу и увеличению преднагрузки, стимуляции α_1 -адренорецепторов артерий и артериол, что вызывает повышение общего периферического сосудистого сопротивления, активации ренин-ангиотензиновой системы вследствие стимуляции β -адренорецепторов юктагломерулярного аппарата почек [5, 6].

Указанные эффекты активации симпатoadrenalной системы на адаптивно-компенсаторном этапе повышают сократительную способность миокарда, увеличивают венозный приток крови к сердцу (преднагрузку) и, следовательно, давление наполнения желудочков. Благодаря активации симпатoadrenalной системы удается в течение определенного времени обеспечить достаточный сердечный выброс, минутный объем, поддерживать на должном уровне артериальное давление и перфузию органов и тканей.

Однако продолжающаяся в течение длительного времени гиперактивация САС начинает оказывать отрицательное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и способствует прогрессированию сердечной недостаточности за счет чрезмерной констрикции вен и артериол, что приводит к выраженному увеличению венозного притока (преднагрузки) и резкому росту периферического сопротивления (постнагрузки), и снижению перфузии тканей, увеличению объема циркулирующей крови в связи с чрезмерной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и выраженной задержкой натрия и воды в организме, значительного повышения потребности миокарда в кислороде вследствие избытка катехоламинов и возросшей нагрузки на миокард, развития тяжелых нарушений сердечного ритма (мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии, частой полиморфной желудочковой экстрасистолы и даже фатальных аритмий – трепетания и фибрилляции желудочков), непосредственного кардиотоксического эффекта [7], развития гипернатрии части кардиомиоцитов, уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране кардиомиоцитов в связи с их интернализацией путем эндоцитоза в цитозольные везикулы, повышения агрегации тромбоцитов (в связи со стимуляцией α -адренорецепторов) и образования микроагрегатов тромбоцитов и микротромбов в микроциркуляторном русле, что ухудшает кровоснабжение тканей, в том числе и самого миокарда, перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция вследствие активации медленных кальциевых каналов с последующей перегрузкой кальцием митохондрий. В результате резко ослабевает рефосфорилирование АДФ и наступает истощение запасов креатинфосфата и АТФ. Пе-

Сведения об авторе:

Жиров Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова

Горюнова Татьяна Вячеславовна – м.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова

регрузку кардиомиоцитов ионами кальция вызывает также активацию фосфолипаз и протеаз, которые разрушают мембрану кардиомиоцитов и вызывают их гибель [8].

Клиническим выражением функции миокарда является показатель сердечного выброса, вариабельность которого определяется двумя основными физиологическими детерминантами – ЧСС и ударным объемом. Как увеличение, так и поддержание адекватного сердечного выброса обеспечивается за счет модификации одного или обоих этих параметров.

Любое состояние, которое приводит к снижению насосной функции сердца, активирует оба эти механизма, через которые нейрогуморальная система старается поддерживать адекватное перфузионное давление, прежде всего, в головном мозге и почках. Поэтому у пациентов с сердечной недостаточностью при условии сохраненной функции желудочков и сниженном ударном объеме, вследствие нарушения венозного возврата, развивается компенсаторная тахикардия, которая позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс. Тахикардия возникает вследствие рефлекса Бейнбриджа с растягивающихся устьев полых вен и способствует поддержанию на достаточном уровне минутного объема.

Однако тахикардия не может длительно обеспечивать компенсацию состояния, приводя к необратимому прогрессированию систолической и/или диастолической дисфункции.

В настоящее время существуют убедительные клинические данные о взаимосвязи высокой частоты сердечных сокращений покоя (ЧСС) с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью. По меньшей мере, 20 крупных эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 20 лет, свидетельствуют о том, что «повышенная ЧСС – независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности». В 2001 г. A. Boraso, на основании данных исследования о взаимосвязи ритма сердечной деятельности в покое и функционального состояния сердца как насоса, определил прогностическую роль исходной ЧСС на ожидаемую продолжительность жизни человека. В 1986 и 1996 гг. прогностическое значение стойкого повышения ЧСС, как риска внезапной смерти, было подтверждено крупными Гетеборгским и Фрамингемским эпидемиологическими исследованиями. В 2007 г. в Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике ЧСС включена, как фактор риска наряду с традиционными – артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, курением. В 2005 г. были опубликованы данные исследования «The Cooper Clinic Mortality Risk Index». В данном исследовании (21 766 мужчин в возрасте 29–69 лет без клинических признаков заболеваний) на основе балльной шкалы при оценке вероятности смерти от всех причин было показано увеличение в полтора раза риска смерти при ЧСС ≥ 80 уд/мин, а оптимальной, с точки зрения прогноза жизни, являлась ЧСС ≤ 59 уд/мин.

Патогенетически стандартные фармакологические подходы включают применение β -блокаторов (БАБ) в числе основных препаратов, показанных для лечения пациентов, страдающих ХСН. БАБ (Конкор) ингибируют неблагоприятные повреждающие эффекты избыточной и длительной активации симпатической нервной системы [1, 9–12].

К настоящему времени завершено более 20 плацебо-контролируемых клинических исследований

NYCOMED

Конкор®
бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг



1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ¹⁻²

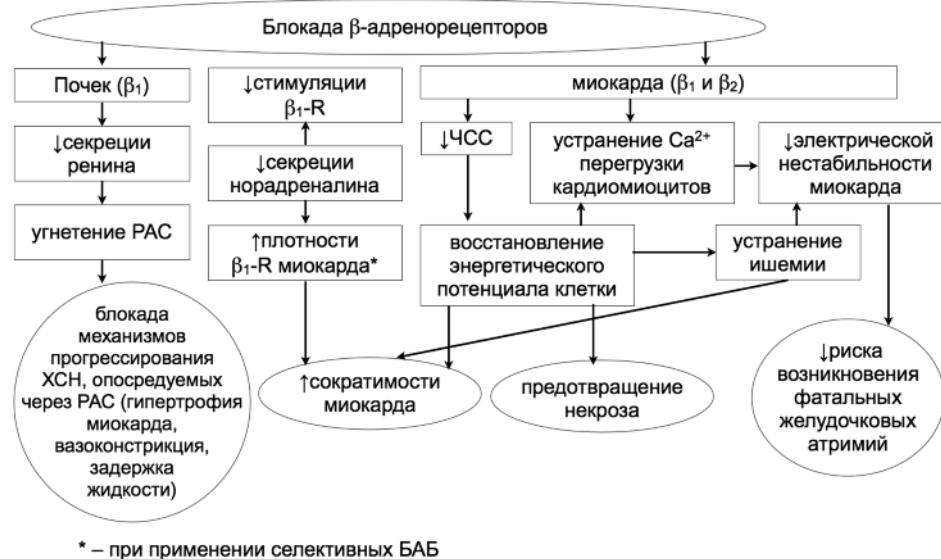
Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



1. Вёрткин Ф.Л. «Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004.
2. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. « β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351–7.
ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.bisoprolol.ru, www.nycomed.ru.
Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01.
Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.



Nycomed: a Takeda Company

Рис. 1. Блокада β -адренорецепторов

БАБ в лечении пациентов с ХСН II–IV функционального класса. NYHA на фоне систолической дисфункции левого желудочка как ишемического, так и неишемического генеза, в которых участвовали более 10 000 пациентов. Продемонстрировано существенное уменьшение смертности и заболеваемости пациентов с ХСН на фоне длительного лечения β_1 -селективными препаратами метопролола сукцинатом и бисопрололом, а также неселективным β - и α_1 -адреноблокатором карведилолом. В связи с тем, что результаты лечения препаратами, существенно различающимися по своим фармакологическим характеристикам, оказались близки, предполагается, что главным механизмом, определяющим эффективность лечения, является блокада β_1 -адренорецепторов (рис. 1). Лечение БАБ (Конкор) приводит к уменьшению смертности как от всех, так и от сердечно-сосудистых причин, снижению потребности в госпитализациях, уменьшению выраженности клинических проявлений ХСН, улучшению функционального статуса и качества жизни больных.

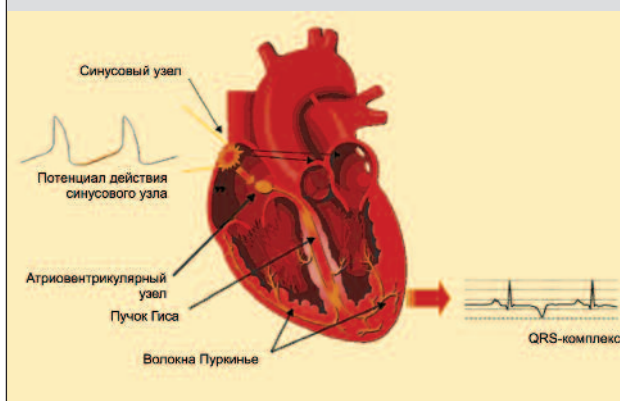
Основную доказательную базу для назначения БАБ пациентам с ХСН составляют данные, которые были получены в исследованиях MERIT-HF, CIBIS II, COPERNICUS [13–18].

В исследованиях MERIT-HF [17] и CIBIS II [14] на фоне лечения больных с ХСН соответственно метопролола сукцинатом и бисопрололом было достигнуто снижение летальности на 34%. Лечение бисопрололом сопровождалось достоверным снижением смертности по сравнению с плацебо (11,8% и 17,3%, $p < 0,0001$) независимо от дозы исследуемого препарата. Относительный риск внезапной смерти на фоне лечения β -адреноблокаторами снизился на 41% в исследовании MERIT-HF и на 44% в исследовании CIBIS II (3,6% в группе бисопролола и 6,3% в группе плацебо, $p = 0,0011$), в основном за счет предотвращения фибрилляции желудочков. При мета-анализе исследований CIBIS и CIBIS II было продемонстрировано достоверное (на 43%) уменьшение риска внезапной смерти в ночные часы, во время сна (1,6% в группе плацебо против 0,6% на фоне лечения бисопрололом). При анализе подгрупп пациентов не было выявлено влияния на результаты лечения этиологии ХСН, пола, возраста, исходного значения фракции выброса левого желудочка и

функционального класса ХСН. Не влияла на прогноз и исходная частота сердечных сокращений, однако большее уменьшение риска смерти было отмечено в случае замедления ритма сердца на фоне лечения. Лечение бисопрололом приводило к достоверному уменьшению потребности в госпитализациях из-за декомпенсации ХСН по сравнению с плацебо (33% и 39% соответственно, $p = 0,0006$). Частота связанных с лечением побочных эффектов, таких как брадикардия, гипотензия, головокружение и слабость, была несколько выше в группе бисопролола. В то же время доля пациентов, отказавшихся от продолжения лечения из-за развития нежелательных побочных реакций и непереносимости терапии, была одинаковой и составляла 15% в каждой группе больных. Следует отметить, что в 81% из вышеуказанных случаев прекращения лечения было связано не с медицинскими обстоятельствами, а с решением пациента прекратить участие в исследовании.

Особенно важное значение БАБ приобрели в связи с их способностью предотвращать развитие жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с высоким риском внезапной смерти (перенесенный ИМ, ХСН, АГ). F.A. McAlister и K.K. Тео опубликовали данные метаанализа результатов лечения жизнеопасных желудочковых аритмий у более 50 000 больных с высоким риском внезапной смерти, в котором было показано достоверное и значительное снижение риска ее возникновения на фоне терапии БАБ. По данным другого метаанализа, снижение сердечной смертности у больных с высоким риском внезапной смерти на фоне лечения БАБ составило 30–50% и оказалось большим, чем при использовании ингибиторов АПФ. Наиболее эффективны в снижении риска внезапной смерти липофильные БАБ (липophilность определяет способность БАБ проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с центральными β_1 -адренорецепторами, а следовательно – влиять на тонус блуждающего нерва. Повышение тонуса вагуса под влиянием липофильных БАБ играет важную роль в формировании их антифибрилляторного эффекта) [19]. В исследовании CIBIS II была продемонстрирована способность бисопролола достоверно снижать риск внезапной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН.

Рис. 2. Сокращение сердечной мышцы [26]



Считается, что, хотя бы отчасти, положительные свойства БАБ в лечении пациентов с ХСН обусловлены способностью этих препаратов снижать частоту сердечных сокращений.

До 80% больных с ХСН не имеют противопоказаний к лечению БАБ и должны получать препараты этой фармакологической группы.

Однако в ряде случаев назначение БАБ и/или увеличение дозы данных препаратов может приводить к развитию побочных эффектов (нарушение атриовентрикулярной проводимости, гипотония, развитие бронхообструкции, нарушение кровообращения в периферических артериях), требующих прекращения лечения препаратами этой группы или снижения дозы препаратов. В реальной клинической практике назначаемые пациенту дозы БАБ значительно ниже рекомендованных, эффективность которых подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [19]. ЧСС остается повышенной у большинства больных, принимающих БАБ.

Побочные эффекты терапии БАБ заставляют врачей обратить внимание на другие классы препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений, в частности на новый препарат, избирательно влияющий на ЧСС.

Частота сердечных сокращений является ключевым фактором, определяющим потребление кислорода миокардом, снижение этого показателя благоприятно повышает ишемический порог. ЧСС также является основным определяющим фактором времени диастолического наполнения. Так как кровенаполнение коронарных артерий происходит во время диастолы желудочков, то увеличение продолжительности диастолы желудочков приводит к увеличению коронарной перфузии. ЧСС, кроме того, вероятно, является важным фактором патогенеза коронарного атеросклероза [25], что было подтверждено в ряде исследований на экспериментальных моделях животных. В частности, было показано, что за счет уменьшения ЧСС (без влияния уровня АД и плазменного уровня холестерина) уменьшается сосудистый оксидативный стресс, нормализуется функция эндотелия сосудов, на фоне чего замедляется формирование атеросклеротической бляшки [22, 23]. Увеличение ЧСС за счет развития механического стресса сопряжено со значительным ростом риска нестабильности бляшки и развитием острого коронарного синдрома. В литературе также есть данные, демонстрирующие связь между ЧСС и уровнем циркулирующих маркеров сосудистого воспаления [24, 25]. Все это позволяет выделить снижение ЧСС в качестве стратегически важной цели терапии сердечно-сосудистых заболеваний и, в част-

Рис. 3. Изменения потенциала действия синусового узла под действием ивабрадина [35]



ности, ХСН. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска, увеличивающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21]. В общей популяции ожидаемая продолжительность жизни ассоциируется с уровнем ЧСС, что было подтверждено данными Фрамингемского исследования [21]. Данные эпидемиологических исследований подтверждают благоприятное прогностическое значение снижения ЧСС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и, прежде всего, у пациентов, страдающих ИБС. Пациенты с уровнем ЧСС более 70 уд/мин имеют на 34% выше риск сердечно-сосудистой смерти, на 53% выше риск госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, на 46% выше риск развития острого инфаркта миокарда и на 38% выше риск потребности в коронарной реваскуляризации [22]. Здоровое сердце сокращается с частотой 60–80 уд/мин.

Каждое сердечное сокращение начинается в синусовом узле и запускает цепную электрическую реакцию (рис. 2). В клетках синусового узла, происходит спонтанная диастолическая («пейсмекерная») деполаризация. Эта пейсмекерная деполаризация медленно доводит мембранный потенциал до порогового напряжения, и после достижения порогового напряжения запускается потенциал действия. Эта спонтанная диастолическая деполаризация (4 фаза потенциала действия) в пейсмекерных клетках возникает за счет действия ионного $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса. Поток положительно заряженных ионов внутрь клетки определяет диастолическое изменение деполаризации. В образовании потенциала действия синусового узла последовательно участвуют различные ионные токи.

Основными токами являются:

- смешанный ток ионов натрия/калия внутрь клетки (I_f);
- токи ионов кальция внутрь клетки (главным образом, $I_{Ca,T}$, в меньшей степени, $I_{Ca,L}$);
- ток калия из клетки (I_K).

Наиболее важным в запуске и регуляции спонтанной диастолической деполаризации является пейсмекерный ток I_f . Очевидно, что препараты, подавляющие ионный ток I_f , влияют только на ЧСС.

F-каналы были впервые описаны в 1979 г. D.Di-Francesco, S.J.Noble в клетках синусового узла. Их название – «f-каналы» произошло от английского слова funny – смешные, забавные, благодаря наличию у них специфических, необычных свойств [27]. К этим свойствам относятся, во-первых, способность к активации в период гиперполяризации клеточной

мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для K^+ -токов, во-вторых, активизация под воздействием циклических нуклеотидов вследствие прямого связывания с цАМФ (а не путем фосфорилирования каналов) и, в-третьих, наличие проницаемости как для ионов Na^+ , так и для ионов K^+ . В конце 90-х годов было показано, что f-каналы состоят из 4 трансмембранных субъединиц. Эти субъединицы формируют пору, через которую положительно заряженные ионы могут проникать в клетку. F-каналы относятся к семейству каналов HCN, основными свойствами которых и являются активация гиперполяризацией и модификация циклическими нуклеотидами [28, 29].

Ключевым механизмом, через который автономная нервная система осуществляет регуляцию ЧСС, является модуляция I_f тока цАМФ. Это осуществляется через медиатор адренергических синапсов, норадреналин, за счет стимуляции активности аденилатциклазы и выработки цАМФ. Циклический АМФ действует непосредственно на f-канал и способствует его открытию за счет смещения мембранного потенциала к более положительному значению. Медиатор парасимпатической нервной системы ацетилхолин, напротив, подавляет выработку цАМФ, тем самым смещая мембранный потенциал в сторону отрицательных значений и снижая вероятность открытия f-каналов.

Ивабрадин (Кораксан) – первый препарат, действующий только на снижение частоты сердечных сокращений, является ингибитором ионных токов I_f избирательного и специфического действия, уменьшающим скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации [30–34].

Ивабрадин специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла, обеспечивая снижение ЧСС. В эксперименте было показано, что ивабрадин дозозависимо ингибирует f-каналы. Причем, при закрытых каналах никакого связывания не отмечалось, в то время как при нарастании отрицательного значения потенциала действия проявлялась способность препарата к ингибированию канала (рис. 3). A. Vucsi и D. DiFrancesco предположили, что ивабрадин должен проникнуть в пору канала до связывания с блокирующим участком, но препарат способен достичь этого участка только в том случае, если канал находится в открытом состоянии. После этого ивабрадин подавляет I_f -ток, что и обеспечивает его эффективность в снижении ЧСС. Анализ специфических свойств связывания препарата с f-каналами привел к концепции «зависимой терапевтической полезности», клиническое значение которой заключается в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания ивабрадина, эффективность ивабрадина возрастает при увеличении ЧСС, то есть именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо. Исходя из свойств ивабрадина, основным показанием к его применению является стабильная стенокардия [31, 36]. Антиангинальная эффективность ивабрадина была продемонстрирована во многих клинических исследованиях (INITIATIVE, ASSOCIATE, исследование Ruzullo и соавт. и др.). Метаанализ результатов 5 рандомизированных исследований ивабрадина у больных стабильной стенокардией, включавших 2425 пациентов, показал значительную его эффективность, независимо от пола, возраста, сопутствующей патологии. При этом переносимость препарата была удовлетворительной и риск побочных эффектов (преимущественно зрительные симптомы и брадикардия) минимальный.

Но может ли ивабрадин – препарат узконаправленного действия быть рекомендован к применению у пациентов, страдающих ХСН?

Так, в исследовании BEAUTIFUL [37] была доказана способность препарата улучшать не только качество жизни, но и прогноз больных стабильной стенокардией, осложненной систолической дисфункцией ЛЖ, а в исследовании SHIFT [38] продемонстрирована способность ивабрадина улучшать прогноз с ХСН любой этиологии в случае применения в дополнение к терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям и результатам крупных рандомизированных клинических исследований у пациентов с синусовым ритмом.

Следует отметить, что полученные в ходе исследований данные подтверждают лишь важную роль повышенной ЧСС среди механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности. За счет применения ивабрадина смертность от осложнений ССЗ и общая смертность статистически значимо не снижались, не отмечено также влияния препарата на риск внезапной смерти. Такие результаты могли быть обусловлены влиянием базовой терапии БАБ, которая, в отличие от ивабрадина, влияет на электрофизиологические характеристики сердца и риск внезапной смерти. Выраженность преимуществ, обусловленных применением ивабрадина, варьирует в зависимости от ЧСС до начала лечения. Результаты были получены при использовании ивабрадина на фоне базовой терапии, включавшей БАБ (89% больных), при этом 50% от целевой дозы БАБ достигали у 56% больных, и лишь 26% пациентов получали целевую дозу БАБ. В связи с этим невозможно сделать заключение об относительной эффективности ивабрадина в отсутствие базовой терапии, включавшей БАБ, а также о последствиях замены БАБ ивабрадином.

Следует обратить внимание на соотношение пользы и риска применения БАБ у каждого конкретного пациента. В частности в последнее время неоднократно обсуждается вопрос о лечении БАБ пациентов с ХСН и хронической обструктивной болезнью легких. По данным разных авторов, от 70 до 86% пациентов с этим традиционным противопоказанием к применению БАБ удовлетворительно переносят лечение препаратами данной группы при условии адекватной оценки клинического статуса [39].

В настоящее время очевидно, что положительные эффекты ивабрадина обусловлены его избирательным влиянием на ЧСС. Тем не менее, ученые продолжают исследовать препарат на экспериментальных моделях животных. Полученные данные зачастую оказываются противоречивыми. Так, в 2008 г. Paul Milliez и соавт. на крысах продемонстрировали замедление ремоделирования и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), значительное уменьшение степени кардиального фиброза, снижение возбудимости желудочков без существенного влияния на электрическое ремоделирование при применении ивабрадина. В то же время в сравнении с метопрололом ивабрадин не предотвращал дилатации ЛЖ, которая, как известно, коррелирует с плохим прогнозом, усиливал гипертрофию миокарда ЛЖ – основной фактор риска кардиоваскулярной смерти, не предотвращал хронотропную недостаточность, не уменьшал проаритмогенную активность Na/Ca каналов.

Таким образом, в настоящее время в реальную клиническую практику можно рекомендовать применение ивабрадина лишь у пациентов с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин, которые не переносят терапию БАБ или у которых не удается до-

стигнуть целевой дозы последних (комбинированная терапия БАБ и ивабрадином для достижения целевой ЧСС). Принимая во внимание механизмы действия БАБ и ивабрадина, низкую вероятность развития побочных эффектов при применении последнего, следует вновь и вновь обратить внимание на то, что общим у этих препаратов является только лишь влияние на ЧСС, что не является достаточным для рассмотрения данных препаратов как альтернативы друг другу.

Литература

- Dickstein K. Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 933–989.
- Packer M., Lee W.H., Kessler P.D. et al. Role of neurohumoral mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1987; 75 Suppl IV: IV80–92.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт, 1997; 80.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Сердечная недостаточность.* 2000; 1: 1: 4–6.
- Chahoud G., Joseph J. Beta-blockade in chronic heart failure: does it work in everyone? *Curr Opin Cardiol.* 2003 Sep; 18 (5): 400–5.
- Gheorghiade M., Colucci W.S. Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 1570–1575.
- Brown H.F., DiFrancesco D., Noble S.J. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature.* 1979; 280: 235–236.
- Udelson J.E. Ventricular remodeling in heart failure and effect of beta-blockade. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 43B–48B.
- Мареев В.Ю. Бета-адреноблокаторы – новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности. *Рус. Мед. Журнал.* 1999; 7: 2: 76–78.
- Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2002; 3: 1 (11): 27–28.
- Агеев Ф.Т. Бета-блокатор бисопролол в лечении ХСН. *Сердечная недостаточность.* 2002; 3: 1 (11): 44.
- Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола. *PMЖ.* 2007; 15: 15.
- Predictors of Medical Events in Patients Enrolled in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) A Study of the Interactions Between I-Blocker Therapy and Occurrence of Critical Events Using Analysis of Competitive Risks *American Heart Journal.* 2000; 139 (2).
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial *The Lancet.* 1999; 353: 9146: 9–13.
- The CIBIS III Trial: A Commentary. *Br J Cardiol.* 2006; 13 (2): 86–88.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., Erdmann E., Folath F., Krum H., Ponikowski P., Skene A., van de Ven L., Verkenne P., Lechat P.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomised Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005 Oct 18; 112 (16): 2426–35.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *The Lancet.* 1999; 353: 9169: 2001–2007.
- Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 35–39.
- McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: Beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009; 150:784–794.
- Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26: 967–974.
- Kannel W.B. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 113: 1489–1494.
- Palatini P., Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens.* 2004; 26: 637–644.
- Strawn W.B., Bondjers G., Kaplan J.R., Manuck S.B., Schwenke D.C., Hansson G.K., Shively C.A., Clarkson T.B. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res.* 1991; 68: 1270–1279.
- Custodis F., Schirmer S.H., Baumhäkel M., Heusch G., Böhm M., Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1973–1983.
- Giannoglou G.D., Chatzizisis Y.S., Zamboulis C., Parcharidis G.E., Mikhailidis D.P., Louridas G.E. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol.* 2008; 126: 302–312.
- Principles of Internal Medicine / Kasper D., Braunwald E., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J., ed. 16th edn. New York, NY: McGraw-Hill; 2005; 1311–1320.
- Dario DiFrancesco. The Role of the Funny Current in Pacemaker Activity 2010 American Heart Association, Inc.
- Zagotta W.N., Olivier N.B., Black K.D. et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature.* 2003; 425: 200–205.
- Lenfant J., Bois Patrick. Selective and Specific If inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N.Singh and Paul M.Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
- Ragueneau I., Laveille C., Jochemsen R., Resplandy G., Funck-Brentano C., Jaillon P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64: 192–203.
- Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebours G. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2003; 107: 817–823.
- Drouin A., Gendron M.E., Thorin E., Gillis M.A., Mählberg-Gaudin F., Tardif J.C. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 749–757.
- Mulder P., Barbier S., Chagraoui A., Richard V., Henry J.P., Lallemand F., Renet S., Lerebours G., Mählberg-Gaudin F., Thuillez C. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 109: 1674–1679.
- Gardiner S.M., Kemp P.A., March J.E., Bennett T. Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1995; 115: 579–586.
- Thollon C., Cambarrat C., Vian J., Prost J.F., Peglion J.L., Vilaine J.P. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol.* 1994; 112: 37–42.
- Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005 Dec; 26: 2529–36.
- Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 817–821.
- Böhm M., Swedberg K., Komajda M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 886–894.
- Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Шапорова Н.Л. Карведилол в лечении хронической сердечной недостаточности при сопутствующей хронической обструктивной болезни легких: предикторы непереносимости. *PMЖ.* 2009; 3: 140–144.