

Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина, нового ингибитора I_f тока

Ю.Б. Белоусов, О.А. Манешина, С.Б. Ерофеева

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

New approach to heart rate control as mortality reduction method in cardiac patients: potential of a new I_f inhibitor, ivabradine

Yu.B. Belousov, O.A. Maneshina, S.B. Erofeeva

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска, повышающим общую, внезапную смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Ивабрадин специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла (СУ), обеспечивая снижение ЧСС. Благодаря специфическому действию на СУ и избирательному подавлению токов I_f ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС в покое и при максимальной физической нагрузке без изменения среднего артериального давления. В крупных, клинических исследованиях было показано, что ивабрадин наряду с благоприятным профилем переносимости обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, такой же, как и у существующих в настоящее время препаратов для лечения стенокардии – β-адреноблокаторов и антагонистов кальция.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечно-сосудистая смертность, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, f-каналы, ионные токи I_f, ивабрадин.

Large-scale epidemiological studies have demonstrated that heart rate (HR) is an independent risk factor, increasing total, sudden and cardiovascular mortality risk. Ivabradine specifically binds to sinus node (SN) f-channels and reduces HR. Due to its specific SN action and selective I_f current inhibition, ivabradine dose-responsively reduces HR at rest and maximal physical exertion, without changes in mean blood pressure. It has been shown that ivabradine is not only well-tolerated, but also possesses anti-anginal and anti-ischemic effects, as potent as those for modern angina treatment agents: beta-blockers and calcium antagonists.

Key words: Heart rate, cardiovascular mortality, coronary heart disease, stable angina, f-channels, I_f ion currents, ivabradine.

Введение

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и угрожающий рост кардиоваскулярной смертности делают проблему поиска маркеров заболеваний сосудов и сердца крайне актуальной. Выявление таких предикторов может позволить диагностировать болезнь еще до ее клинической манифестации, а раннее назначение лечения – улучшить прогноз выживаемости.

Научные достижения последних десятилетий позволили установить, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является не только важным парамет-

ром гемодинамики и патофизиологической компонентой ряда ССЗ, но и независимым фактором риска (ФР), увеличивающим общую смертность, внезапную смерть (ВС) и смертность от ССЗ [1].

Одно из наиболее интересных исследований, посвященных этой проблеме, – обзор, представленный в 1997г, о теории взаимосвязи ЧСС и продолжительности жизни [2]. Наблюдения за миром животных позволили установить, что у более мелких животных при более высоком уровне ЧСС наблюдалась меньшая продолжительность жизни, в то время как для крупных животных была характерна обратная за-

висимость [3]. Объяснением этого может служить тот факт, что коэффициент потери тепла пропорционально увеличивается с уменьшением массы тела (рисунок 1).

Однако эта теория была подвергнута критике, и выдвинуто предположение о том, что продолжительность жизни предопределяет энергетический обмен клеток [4]. Обнаруженная обратная взаимосвязь между продолжительностью жизни и ЧСС отражает феномен, согласно которому ЧСС является маркером скорости метаболизма и, соответственно, энергетических потребностей организма.

Очевидно одно: обратная линейная зависимость между ЧСС и продолжительностью жизни характерна для всех млекопитающих, кроме человека. Средняя продолжительность жизни человека, как известно, составляет ~ 80 лет, среднее значение ЧСС в популяции ~ 70 уд/мин. Причина, которая может объяснить отсутствие этой взаимосвязи у человека, вероятно, кроется в достижениях науки и медицины. Было показано, что ЧСС в покое, как правило, выше у людей со слабым физическим развитием и плохим общим состоянием здоровья [5]. В то же время, при низком уровне физического здоровья отмечается и более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности.

Одним из первых, крупных, эпидемиологических исследований, в которых оценивалась роль ЧСС как ФР смертности, стало Фремингемское исследование. В результате анализа полученных данных, была установлена корреляция между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью при наблюдении за 5070 лицами, у которых отсутствовали заболевания сердца на момент включения в исследование [6].

В исследовании NHEFS (National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study) была установлена корреляция между ЧСС и развитием ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и у женщин, а также ЧСС и смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности в мужской популяции [7]. Сходные данные были получены и в Goteborg Primary Prevention Study [8].

Результаты исследований последних десятилетий значительно расширили представления о роли ЧСС в патогенезе ряда заболеваний и позволили окончательно утвердить ЧСС в качестве предиктора продолжительности жизни.

Крупное исследование, посвященное изучению ЧСС в покое, как независимого ФР смертности в популяциях Европы и Азии, проводилось в три этапа, начиная с 1970-х годов [9-11].

В первой части этого исследования велось наблюдение за популяцией, состоящей из 19386 человек обоих полов в возрасте 40-69 лет. ЧСС определяли с помощью электрокардиограммы (ЭКГ); пациенты были разделены на 4 группы: ЧСС (I) < 60 уд/мин., ЧСС (II) – 60-80 уд/мин., ЧСС (III) – 81-100 уд/мин., ЧСС (IV) > 100 уд/мин.

Первым важным выводом этого исследования стало заключение о том, что в целом в популяции повышение ЧСС в покое является независимым предиктором смертности от не сердечно-сосудистых причин вне связи с возрастом и наличием артериальной гипертензии (АГ). Проведенный в дальнейшем анализ гендерных (межполовых) различий позволил установить, что ассоциация между ЧСС и показателем сердечно-сосудистой смертности характерна только для популяции мужчин, в то время как у женщин ЧСС не оказывала влияние на сердечно-сосудистую смертность (таблица 1). Выявленный феномен объясняли как возможными погрешностями в анализе, в связи с более низким уровнем сердечно-сосудистой смертности женщин в целом, так и большей значимостью АГ в качестве ФР. В любом случае для более четкого понимания установленных ассоциаций необходимо было продолжение начатых исследований.

Вторая часть исследования охватила выборку из 2533 мужчин Италии 40-69 лет; по сходным критериям определялась значимость ЧСС в структуре общей и сердечно-сосудистой смертности; дополнительно дизайн исследования был расширен за счет оценки факторов сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты подтвердили ранее установленную взаимосвязь между ЧСС, уровнем общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и других причин в популяции мужчин среднего возраста. Авторы определили, что при равноценности других ФР, риск летальности повышается на 50% при увеличении ЧСС на каждые 20 уд/мин., однако пороговое значение ЧСС определено не было [10].

В третьей части исследования участвовала японская популяция (n=8800) мужчин и женщин в возрасте > 30 лет. ЧСС в покое определяли при ЭКГ. Пациентов разделили на группы в зависимости от уровня ЧСС: < 60 уд/мин., 60-65 уд/мин., 66-73 уд/мин. и > 74 уд/мин. В этом исследовании детально анализировались ФР: альбумин сыворотки крови, гиперхолестеринемия, АГ, возраст, наличие СД, а также сопутствующие заболевания. Согласно результатам исследования были сделаны выводы о том, что в популяции мужчин среднего возраста (30-59 лет) в группе наиболее высокой ЧСС увеличивался риск:

- смертности вследствие сердечно-сосудистых причин – относительный риск (ОР) 2,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,22-5,31;

- общей смертности – ОР 1,45; 95% ДИ 1,06-2,00.

У женщин среднего возраста в группе наиболее высокой ЧСС увеличивался риск:

- смертности от не сердечно-сосудистых причин – ОР 2,41; 95% ДИ 1,04-5,59;

- общей смертности – ОР 1,94; 95% ДИ 1,26-3,01.

В общей популяции отмечена выраженная прямая корреляция между ЧСС в покое, ИБС и сердеч-

ной недостаточностью (СН), но зависимость с инсультом отсутствовала. Этой взаимосвязи не были подвержены в популяции лица > 60 лет, что, вероятно, связано с тем, что ЧСС в старшей возрастной группе подвергается влиянию различных предшествующих и ассоциированных заболеваний.

Результаты этого исследования положили начало изучению роли ЧСС в прогнозе ряда заболеваний. Было обнаружено, что уровень ЧСС коррелирует с повышенным риском ВС (исследование Paris Prospective Study) [35], с вероятностью разрыва атеросклеротической бляшки при средней ЧСС > 80 уд/мин. [36].

У пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) показатели внутрибольничной смертности и смертности в течение года после выписки также увеличились у лиц с повышенной ЧСС, причем особенно значимо это увеличение было у пациентов с ЧСС ≥ 90 уд/мин. Анализ зависимости между снижением ЧСС и снижением смертности у пациентов с СН показал, что прогноз у таких больных зависит от исходной ЧСС и ее снижения от этого уровня.

В рамках Фремингемского исследования было отмечено важное прогностическое значение ЧСС у больных АГ. При анализе данных 4530 пациентов > 36 лет показано, что общая смертность возрастает более чем в 2 раза с увеличением ЧСС на каждые 40 уд/мин., независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска. Высокая ЧСС является не просто индикатором заболевания, а может расцениваться как независимый ФР сердечно-сосудистой смертности у больных АГ.

Несмотря на то, что накоплено достаточно знаний, позволяющих расценивать ЧСС как независимый ФР смертности, учитывая особую значимость ЧСС в патогенезе ИБС, проведено дополнительное исследование [12]; цель его состояла в том, чтобы определить прогностическое значение ЧСС в покое у пациентов с ИБС. Были проанализированы данные 24913 больных обоего пола, среднего возраста, которым выполняли коронарную ангиографию при подозрении на наличие ИБС. При включении пациентам измерялась ЧСС в покое исходно (по данным измерения пульса на лучевой артерии в течение 60 с в положении сидя). Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня ЧСС: < 62 уд/мин., 63-70 уд/мин., 77-82 уд/мин., и > 83 уд/мин. Полученные результаты стали ярким свидетельством прогностической значимости ЧСС в покое независимо от других ФР у пациентов с ИБС. Больные с более высокой ЧСС в покое имели более высокий риск общей и сердечно-сосудистой смертности, их чаще повторно госпитализировали по поводу ССЗ, включающих стенокардию и застойную СН. В отличие от предыдущих исследований, повышенный риск общей смертности имел место во всех проанализированных подгруппах вне зависимости от пола и возраста: у мужчин и женщин, пожилых (> 65 лет) и молодых пациентов, боль-

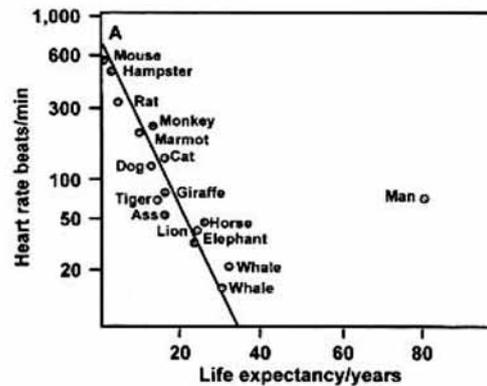


Рис. 1 Зависимость между ЧСС и продолжительностью жизни у млекопитающих (Н. Levin, 1997).

ных АГ и с нормальным артериальным давлением (АД), лиц с избыточным и нормальным весом, у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) > 50% или < 50%, у больных, принимавших или не принимавших β -адреноблокаторы (β -АБ).

Таким образом, у больных ИБС ЧСС в покое является независимым ФР общей и сердечно-сосудистой смертности. Высокая ЧСС в покое также является значимым предиктором нефатальных сердечно-сосудистых событий (таблица 1). Являясь доступным и легко воспроизводимым параметром, ЧСС имеет важное значение в популяции пациентов с ИБС, а результаты представленных исследований могут служить основанием для применения терапевтических стратегий, направленных на снижение ЧСС с целью первичной профилактики ССЗ и смертности у больных ИБС.

Был проведен анализ влияния частоты пульса на смертность от ССЗ и общую смертность в выборке российских мужчин и женщин [38]; в анализ включены 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте ≥ 35 лет; продолжительность наблюдения составила в среднем 18 и 16 лет, соответственно. Результаты анализа показали, что даже после коррекции на все учтенные факторы лица с ЧСС > 80 уд/мин. имели достоверно более высокий риск как общей смертности для мужчин и женщин (ОР 1,29, ДИ 1,17-1,41 и ОР 1,30, ДИ 1,05-1,61, соответственно), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, ДИ 1,15-1,50 и ОР 1,63, ДИ 1,19-2,34) по сравнению с обследованными с ЧСС < 60 уд/мин. При сравнении выживаемости мужчин оказалось, что лица с ЧСС > 80 уд/мин. живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС < 60 уд/мин. Аналогичный показатель у женщин составил 3,2 года, соответственно. Связь между ЧСС и смертностью была особенно сильной при ЧСС > 80 уд/мин.

Таким образом, в настоящий момент получено достаточно доказательств неблагоприятного влияния повышения ЧСС на прогноз больных ИБС, перенесших ИМ [13] и у пожилых [14]. Это делает необходимым использование лекарственных препаратов, способных снижать ЧСС, в терапии больных ССЗ.

Таблица 1

ОР сердечно-сосудистой смертности в зависимости от уровня ЧСС у мужчин [9]

Группа	Показатели ЧСС	ОР сердечно-сосудистой смертности	ДИ 95%
ЧСС I	< 60 уд/мин.		
ЧСС II	60-80 уд/мин.	1,35	1,01-1,80
ЧСС III	81-100 уд/мин.	1,44	1,04-2,00
ЧСС IV	> 100 уд/мин.	2,18	1,37-3,47

Ивабрадин – первый препарат, специфически снижающий ЧСС, является ингибитором ионных токов I_f избирательного и специфического действия, уменьшающих скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации. Снижая ЧСС, ивабрадин снижает потребность миокарда в кислороде (O_2) и повышает доставку O_2 к миокарду, что определяет показания к его назначению при стенокардии напряжения. Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяет сохранить сократимость миокарда, что особенно актуально в отношении пациентов с систолической дисфункцией [15].

Принципиально новый механизм действия, обеспечивающий селективное влияние препарата на синусовый узел (СУ), создает предпосылки широкого использования препарата у пациентов с ССЗ, нуждающихся в снижении ЧСС.

Какими детерминантами определяется ЧСС в физиологических условиях?

Известно, что первичным пейсмекером у млекопитающих является СУ, где происходит генерация импульса, последующее распространение которого в виде волны возбуждения на миокард предсердий и желудочков приводит к сокращению миокарда.

СУ имеет форму капли размером 7–20 мм в длину и представляет собой скопление специализированных клеток, расположенное в верхнем правом предсердии в области впадения верхней полой вены. Специализированная ткань неоднородна по своему составу: ближе к центру узла располагаются мелкие клетки, плохо дифференцированные. Эти центральные клетки узла являются первичным пейсмекером. По направлению к периферии узла клетки изменяются – они становятся крупнее и имеют уже более выраженную дифференциацию клеточных структур. Клетки третьего типа расположены по всему узлу и носят название «паукообразных», роль этого типа клеток окончательно не ясна, считают, что их структура позволяет клеткам облегчать электрическое взаимодействие между соседними участками, т.е. действовать при проведении электрической волны [16].

Электрофизиологической составляющей клеток СУ является фаза медленной спонтанной диастолической деполяризации, которая обеспечивает «функцию часов» в работе СУ. Для центрально расположенных мелких клеток узла характерен более низкий мембранный потенциал покоя и более медленная

фаза спонтанной диастолической деполяризации по сравнению с более крупными периферическими клетками. Иными словами для мелких клеток характерно более медленное повышение потенциала действия, что обусловлено различием в экспрессии ионных каналов, – преобладанием тока Ca^{2+} внутрь клетки в фазу деполяризации. Ближе к периферии увеличивается экспрессия Na^+ каналов, что приводит к формированию более быстрого и высокого потенциала действия.

Неоднородное распределение экспрессии ионных каналов в различных регионах СУ позволяет первичному пейсмекерному участку «путешествовать» в зависимости от возникающих условий. Таким образом, активация и подавление отдельных каналов не вызывает подавления активности всего узла, а лишь позволяет первичному пейсмекерному участку переместиться в тот регион узла, где эти каналы играют менее значимую роль. Т.е. различия в строении клеток СУ, наряду с особенностями функционирования ионных токов, являются ключевым фактором безопасности узла, которые затрудняют его остановку.

Какие же ионные токи участвуют в функционировании СУ? В настоящее время идентифицированы, по крайней мере, 10 ионных токов, участвующих в формировании потенциала действия СУ [17,18].

Известно, что для ритмической активности в клетках СУ необходимы 2 основных тока – не зависящий от времени ток из клетки и входящий Ca^{2+} ток. В то же время, малые токи, могут в корне изменять частоту импульсов СУ. Вероятно, заложенный природой смысл существования малых токов состоит в том, что они обеспечивают определенный резерв, препятствующий остановке его работы, что является очень важным фактором безопасности.

Таким образом, функционирование пейсмекеров поддерживается множеством различных токов, и при нарушении какого-либо звена этой системы в игру вступают другие составляющие. Например, избыточный гиперполяризующий ток K^+ из клетки может быть нейтрализован входящим I_f пейсмекерным током и входящим током Ca^{2+} по L-типу кальциевых каналов.

Впервые пейсмекерные входящие токи были идентифицированы в 1979г [37]. Эти токи обладали необычными свойствами: прежде всего активацией при гиперполяризации клеточной мембраны. В те времена активированные гиперполяризацией, входящие токи были непонятным явлением, они получили название «funny» I_f токи (странные). Похожие токи

были обнаружены в нейронах и клетках сетчатки и названы активируемыми гиперполяризацией токами I_f [19].

В чем особенность этих каналов? К ним 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 циклическим аденозинмонофосфатом (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 [20]. f -каналы относятся к семейству каналов HCN (hyperpolarization-activated cation channel) – семейству ионных каналов, активируемых гиперполяризацией; основными свойствами этих ионных каналов являются активация гиперполяризацией и модификация циклическими нуклеотидами.

Ключевым механизмом, через который вегетативная нервная система (ВНС) осуществляет регуляцию ЧСС, является модуляция I_f тока через цАМФ. Это происходит следующим образом: медиатор адренергических синапсов, норадреналин, за счет стимуляции активности аденилатциклазы и выработки цАМФ, увеличивает I_f -ток; цАМФ действует непосредственно на f -канал и способствует его открытию за счет смещения мембранного потенциала к более положительному значению. Медиатор парасимпатического отдела ВНС ацетилхолин, напротив, подавляет выработку цАМФ, тем самым смещая мембранный потенциал в сторону отрицательных значений и снижая вероятность открытия f -каналов [21].

Несмотря на очевидность влияния I_f токов на пейсмейкерные функции, степень их важности в контроле ЧСС являлась предметом горячих споров. И если одни исследователи утверждают, что I_f токи несут исключительную ответственность за пейсмейкерную активность [26], то другие полагают, что I_f токи играют лишь незначительную роль.

Решением этой дилеммы стали результаты клинических исследований лекарственных препаратов, специфически и селективно подавляющих I_f токи. Было показано, что ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервьё, Франция) – первый селективный ингибитор I_f тока в терапевтических концентрациях снижает ЧСС на 10-15 уд/мин. Поскольку ивабрадин (Кораксан®) в терапевтических концентрациях обладает селективным действием в отношении I_f токов, можно предположить, что I_f токи действительно участвуют в контроле ЧСС.

ЧСС как цель терапии

Данные эпидемиологических исследований подтверждают благоприятное прогностическое значение снижения ЧСС у пациентов с ССЗ, и, прежде

всего, у больных ИБС. Какие эффекты опосредуются через снижение ЧСС?

- ЧСС – ключевой фактор, определяющий потребление O_2 миокардом, снижение этого показателя благоприятно повышает ишемический порог;
- ЧСС является основным определяющим фактором времени диастолического наполнения. Кровенаполнение коронарных артерий (КА) происходит во время диастолы желудочков, поэтому увеличение продолжительности диастолы желудочков будет увеличивать коронарную перфузию [15];
- ЧСС, вероятно, участвует в патогенезе коронарного атеросклероза, что было подтверждено рядом исследований на экспериментальных моделях животных [22].

Все это позволяет выделить снижение ЧСС в качестве стратегически важной цели терапии ССЗ, прежде всего, при ИБС.

С электрофизиологической точки зрения существуют четыре пути снижения ЧСС за счет:

- удлинения периода реполяризации потенциала действия;
- снижения величины максимального диастолического потенциала;
- смещения порогового значения потенциала действия на более положительный уровень;
- уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации [23].

Ивабрадин: предпосылки создания, механизм действия

Исследования по созданию инновационного препарата, направленного исключительно на снижение ЧСС, начались достаточно давно. В 1949г был описан механизм действия вератрамина [24]. В последующем, при дальнейшем поиске ЧСС-снижающих препаратов, был разработан антагонист кальциевых каналов (АК) верапамил, который стал основой для синтеза фалипамила и позже затебрадина. При изучении фармакодинамических свойств этих бензолактамных производных верапамила было выявлено наличие у них специфического брадикардического действия. Эти препараты снижали степень выраженности синусовой тахикардии в эксперименте на животных и в клинических исследованиях; при этом влияние на системную гемодинамику или инотропный статус миокарда зарегистрировано не было.

Затебрадин оказался более перспективным препаратом по специфичности и продолжительности действия, чем фалипамил. Основное его отличие заключалось в способности снижать спонтанную ЧСС, благодаря прямому действию на скорость синоатриального проведения, через селективное ингибирование пейсмейкерного тока I_f . Дальнейшие исследования показали, что затебрадин снижал ЧСС в той же степени, что и пропранолол, и обеспечивал наличие антиишемического эффекта при применении его на экспериментальных моделях миокардиальной ишемии при полном отсутствии отрицатель-

ного инотропного эффекта. В более поздних исследованиях обнаружено, что в дозах, клинически значимых для снижения ЧСС, затебрадин увеличивал продолжительность интервала QT на ЭКГ. При последующем изучении было установлено, что затебрадин способен блокировать не только ионный ток I_f , но оказывать ингибирующее действие на $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ и I_{Kr} токи в клинически значимых «брадикардических» концентрациях. Таким образом, достижение отрицательного хронотропного эффекта препарата сопровождалось удлинением интервала QT, что, как известно, может спровоцировать развитие потенциально фатальной желудочковой тахикардии типа *torsades de pointes*.

Необходим был селективный блокатор I_f тока, который бы оказывал «чистый» отрицательный хронотропный эффект при отсутствии влияний на другие электрофизиологические свойства миокарда [1]. Был разработан ивабрадин, препарат специфически связывающийся с f-каналами клеток СУ, обеспечивающий снижение ЧСС. В эксперименте с использованием метода регистрации трансмембранных токов в клетках синоатриального (СА) узла было выявлено, что ивабрадин дозозависимо блокирует 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.

Было высказано предположение, что ивабрадин должен проникнуть в пору канала до связывания с блокирующим участком, но способен препарат достичь этого участка только в том случае, если канал находится в открытом состоянии (рисунок 2). После этого ивабрадин подавляет I_f ток, что и обеспечивает его эффективность в снижении ЧСС [25]. Анализ специфических свойств связывания препарата с f-каналами привели к концепции «зависимой терапевтической полезности», клиническое значение которой заключается в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания ивабрадина. Таким образом, эффективность ивабрадина возрастает при увеличении ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо [26].

Существуют данные о проведении исследований и других препаратов этой группы (цилобрадина, ZD 7288), однако, в настоящий момент информация об их дальнейшей разработке отсутствует [1].

Фармакокинетика ивабрадина

Ивабрадин обладает линейной фармакокинетикой при приеме *per os*. После перорального приема отмечается быстрое всасывание. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через ~ 1-1,5 часа, независимо от дозы препарата.

Биодоступность при приеме *per os* приближается к 40%, независимо от дозы. Проникновение через интерстициальный барьер происходит пассивно; средний объем распределения препарата у пациентов ~

1,4 л/кг; связывание с белками плазмы ~ 70%, независимо от концентрации препарата в плазме, а соотношение кровь/плазма ~ 0,7; средняя концентрация в плазме при достижении равновесного состояния — 10 мг/мл.

Ивабрадин подвергается активному метаболизму, всего идентифицировано 22 метаболита. Менее 10% дозы, принятой *per os*, обнаруживают в моче в неизменном виде. Основной путь метаболизма — система цитохрома, фермент CYP3A4.

Многочисленные исследования лекарственных взаимодействий показали, что ивабрадин не подавляет другие субстраты с участием CYP3A4. Воздействие мощного ингибитора CYP3A4, кетоконазола влияет на метаболизм ивабрадина, повышая *S*_{max} и период полувыведения ивабрадина. Таким образом, на пике физической нагрузки (ФН) увеличивается максимальное снижение ЧСС, при этом интервал QT остается неизменным. Наоборот, взаимодействие между ивабрадином и CYP3A4 уменьшает площадь под кривой (AUC — *area under curve*) концентрации препарата в плазме, но не влияет на ЭКГ параметры.

Время полувыведения ивабрадина *in vivo* в условиях постоянного приема составляет ~ 2 часов. Ивабрадин быстро выводится, главным образом в виде метаболитов, в равной степени присутствующих в моче и фекалиях. Не отмечается накопления препарата в состоянии равновесной концентрации, которая достигается в течение 24 часов.

Применение ивабрадина в эксперименте: гемодинамические эффекты

Все существующие на сегодняшний день препараты, обладающие антиангинальным и антиишемическим действиями, наряду с высокой эффективностью в лечении стенокардии имеют ряд побочных эффектов, что значительно ограничивает их использование в клинике. К таким лимитирующим факторам относятся развитие гипотонии на фоне лечения, снижение эффективности при длительном применении, отрицательный инотропный эффект препаратов с уменьшением сократительной функции миокарда и возможное сужение КА.

Ивабрадин разрабатывался как альтернатива существующим антиангинальным препаратам. Благодаря селективному и избирательному действию на СУ, ивабрадин, как было показано в эксперименте, дозозависимо снижал ЧСС как в покое, так и при максимальной ФН без изменения среднего АД [27].

При внутривенном введении собакам ивабрадина с постепенным повышением доз наблюдалось одновременное снижение ЧСС и укорочение длительности систолы, что увеличивало длительность диастолы [28]. В исследовании, при сравнении действия ивабрадина и пропранолола с физиологическим раствором на КА, было показано, что в отличие от пропранолола, ивабрадин оказался способен сохранять такое же увеличение среднего диаметра КА на фоне ФН, какое отмечалось при использовании физиоло-

гического раствора. В то время как пропранолол поддерживал стойкую вазоконстрикцию, и, следовательно, увеличивал резистентность (резистивность) КА, значительно уменьшая скорость коронарного кровотока. На фоне применения ивабрадина влияния на коронарный кровоток зарегистрировано не было. Это означает, что на фоне терапии ивабрадином, сохраняется способность мелких и средних сосудов к расширению при любом уровне ФН, что позволяет обеспечить адекватную перфузию эндокарда [29].

В отличие от недигидропиридиновых АК и β -АБ, ивабрадин не оказывает значительного влияния на сократимость миокарда, как в покое, так и при ФН. При сравнительном исследовании системных гемодинамических свойств ивабрадина и пропранолола в эксперименте, было показано, что селективный блокатор ионного тока I_f ивабрадин сохраняет давление в ЛЖ в покое и не влияет на повышение давления в ЛЖ при ФН, в то время как пропранолол вызывает выраженное уменьшение давления в ЛЖ в покое и значительно ограничивает повышение давления в ЛЖ при адаптации миокарда к ФН. На основании этих данных был сделан вывод о сохранении сократительной функции миокарда на фоне терапии ивабрадином [27].

Антиишемические свойства ивабрадина в эксперименте оценивались по способности препарата снижать потребление O_2 миокардом и улучшать регионарную сократимость. В первом случае потребление O_2 миокардом анализировали с помощью определения разницы между насыщением крови O_2 в аорте и коронарном синусе. Обнаружено, что ивабрадин дозозависимо уменьшал потребление O_2 миокардом и не влиял на соотношение доставки/потребление O_2 и, следовательно, сохранял способность КА к дилатации [30].

В нескольких экспериментальных работах на моделях ишемии была продемонстрирована способность ивабрадина уменьшать ишемическое повреждение миокарда. Сравнилось действие ивабрадина и пропранолола на ишемизированный миокард на экспериментальной модели, имитирующей фиксированное сужение передней КА. Кровоток в этой модели был ограничен только в той степени, которая была необходима для развития региональной ишемии во время ФН, что подтверждалось снижением сегмента ST и нарушением сократительной функции миокарда. И ивабрадин, и пропранолол снижали ЧСС и уменьшали степень снижения сегмента ST. В том же эксперименте было показано, что ивабрадин значительно улучшал региональную сократимость миокарда в зоне кровоснабжения экспериментально суженной КА [27].

Ивабрадин в лечении стабильной стенокардии

Основным патофизиологическим субстратом стенокардии, как известно, является преходящая ишемия миокарда, которая рассматривается как результат дисбаланса между потребностью миокарда в



Рис. 2 Механизм действия ивабрадина (Кораксана®).

O_2 и его доставкой. Сердечная мышца, в отличие от скелетных мышц, не может существовать в условиях недостаточного кровотока в период стресса, что клинически проявляется появлением характерных болей загрудинной локализации.

Таким образом, первичная цель лечения таких пациентов состоит в снижении выраженности и частоты возникновения ангинозных приступов без снижения ежедневной активности, в увеличении толерантности к ФН, и, как следствие, в улучшении качества жизни. Это может быть достигнуто путем снижения потребности миокарда в O_2 и улучшения коронарного кровотока. Ивабрадин обладает рядом гемодинамических эффектов, опосредуемых через уменьшение ЧСС – основной механизм действия препарата. Прежде всего, уменьшение ЧСС снижает потребность миокарда в O_2 , а удлинение диастолы улучшает коронарную перфузию. Описана роль повышения ЧСС в прогрессировании коронарного атеросклероза [22]. Воздействие на основные факторы патогенеза стенокардии, наряду с доказанной антиишемической эффективностью в эксперименте и уникальным механизмом действия создали предпосылки к проведению крупных клинических исследований препарата у больных стабильной стенокардией.

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией оценивались в ряде контролируемых исследований.

Первым из них стало двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 360 пациентов. Основная цель проекта заключалась в оценке антиангинального и антиишемического эффектов у больных стабильной стенокардией на фоне терапии различными дозами ивабрадина [31].

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы на четыре терапевтические группы, лечившиеся ивабрадином в дозе (2,5; 5 или 10 мг 2 раза в сутки) или плацебо в течение двух недель. После которых начинался открытый период приема ивабрадина (10 мг 2 раза в сутки) и дальнейшая рандомизация на 2 группы: продолжающую прием ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки или прекращающую прием препарата и принимающую плацебо в течение 1 недели.

Столь сложный дизайн исследования был выбран не случайно: во-первых, это позволяло оценить эффективность и переносимость терапии ивабради-

ном в сравнении с плацебо, во-вторых, оценить эффективность и переносимость различных доз препарата, и, в-третьих, проанализировать эффект препарата после прекращения лечения и вероятность развития синдрома отмены.

Критерии эффективности. Критериями оценки эффективности были показатели нагрузочных проб: время до развития снижения сегмента ST на 1 мм и время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии во время теста с ФН, который проводили в строго определенное время на фоне минимальной концентрации препарата в крови (через 12 часов после приема последней дозы). В дополнение, во время исследования анализировали изменения параметров теста с ФН, включая время до возникновения приступа стенокардии.

Оценка безопасности. Безопасность препарата оценивали по сообщениям о нежелательных явлениях, показателям функционирования жизненно важных органов, регистрации кардиоваскулярных событий (артериальное давление во время нагрузочных тестов, ЭКГ в покое), по результатам 24-часового холтеровского мониторирования и лабораторным анализам.

Антиишемическая эффективность. Во всех терапевтических группах, получавших ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, отмечено дозозависимое снижение ЧСС в покое и на фоне ФН на 15 и 14 уд/мин., соответственно, в сравнении с плацебо. Снижение ЧСС сопровождалось значительной линейной дозозависимой антиишемической и антиангинальной эффективностью препарата. Эти параметры оценивались по увеличению времени до появления 1 мм депрессии сегмента ST по данным ЭКГ и времени до возникновения лимитирующей стенокардии при пробе с ФН на фоне минимального уровня концентрации ивабрадина в крови.

Подтверждение антиишемической эффективности ивабрадина также было получено и по другим параметрам теста с ФН: времени до возникновения приступа стенокардии, общему увеличению объема выполненной работы или снижению величины двойного произведения (ДП) = ЧСС • АД.

Во второй части исследования, когда все пациенты получали ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, у больных сохранялось улучшение самочувствия, достигнутое на фоне приема ивабрадина в течение первого двойного слепого периода, что свидетельствует о сохранении антиишемической и антиангинальной эффективности препарата в течение длительного времени.

Благоприятный эффект наблюдался и при переводе пациентов, принимавших в двойном слепом периоде плацебо, на ивабрадин в открытом периоде исследования. В последней двойной слепой фазе исследования с отменой препарата и назначением плацебо пациенты в течение недели принимали ивабрадин или плацебо с целью оценки эффектов после прекра-

щения терапии. У пациентов, продолжавших получать исследуемый препарат, антиангинальные и антиишемические эффекты, достигнутые ранее в открытой фазе исследования на фоне терапии ивабрадином, сохранялись и в третьей фазе. Однако у пациентов, принимавших плацебо, значительно ухудшились параметры теста с ФН. На фоне терапии ивабрадином значительно уменьшилась частота ангинозных приступов, которые самостоятельно регистрировали пациенты, и потребность в нитратах в сравнении с плацебо.

Переносимость ивабрадина. Единственным побочным эффектом были зрительные симптомы, частота возникновения которых составила ~ 15% у пациентов, принимавших ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, и < 2% у пациентов в группах, лечившихся 2,5 и 5 мг ивабрадина. Эти симптомы проявлялись проходящими вспышками яркости в ограниченных полях зрения, отчасти связанными с изменениями интенсивности света. Эти зрительные симптомы были незначительными и относительно хорошо переносились; только 1% пациентов выбыл из исследования из-за их развития. Все зрительные симптомы были полностью обратимы и купировались после прекращения приема препарата [32].

Это первое крупное исследование позволило сделать важные выводы в отношении роли ивабрадина в лечении стенокардии:

- ивабрадин обладает высокой антиишемической и антиангинальной эффективностью и хорошей переносимостью;
- терапия ивабрадином не приводит к развитию толерантности;
- прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

После получения первых результатов клинической эффективности ивабрадина в сравнении с плацебо, были инициированы два исследования сравнительной эффективности препарата с лекарственными средствами, рекомендованными для лечения стенокардии: β-АБ атенололом и АК амлодипином. Цель этих исследований заключалась в том, чтобы сравнить антиишемическую и антиангинальную эффективность ивабрадина с β-АБ, препаратом первого ряда в лечении стенокардии, и АК, его существующей альтернативе, что позволило бы определить место ивабрадина в терапии стенокардии напряжения.

Исследование INITIATIVE (The (The randomized double-blind INternatIonal TrIAI on the Treatment of angina with IVabradinE versus atenolol)

Результаты второго крупного клинического исследования по применению ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией выявили, что ивабрадин был, по крайней мере, не менее эффективен, чем атенолол [33]. Рандомизированное, двойное слепое, международное, контролируемое исследование в параллельных группах INITIATIVE проводили с целью сравнительной оценки антиишемической и антиан-

гинальной эффективности ивабрадина и атенолола в большой популяции больных стенокардией напряжения.

Дизайн исследования. В исследование были включены 939 пациентов со стабильной стенокардией, которые в течение 4 месяцев получали ивабрадин или атенолол. Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы на три группы – первые две группы принимали ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки, третья группа – атенолол 50 мг/сут. в течение 1 месяца. В последующем дозы увеличивались: доза ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в сутки или 10 мг 2 раза в сутки в первых двух группах, доза атенолола до 100 мг/сут. в третьей группе, и лечение продолжалось еще в течение 3 месяцев. Результаты оценивали на 4 месяце исследования. В период минимальной и максимальной концентрации препарата в крови использовали тест с ФН – тредмил-тест.

Результаты исследования. Уже через месяц от начала терапии в группе атенолола и в группе ивабрадина, была отмечена эффективность терапии ивабрадином по сравнению с атенололом в виде повышения общей продолжительности ФН. Стандартизированное различие было 6,7 с в пользу ивабрадина. Показатель общей продолжительности ФН был основным критерием антиишемической эффективности и оценивался при выполнении пробы на минимуме концентрации препаратов в крови. Определялись и другие параметры теста с ФН. К ним относились время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, изменения параметров нагрузочного теста при максимальном уровне концентрации препарата в крови и частота приступов стенокардии; эти показатели также имели тенденцию в пользу ивабрадина.

Через 4 месяца терапии общая продолжительность ФН при выполнении теста с ФН увеличилась на 86,8 и 91,7 с в группах, принимавших ивабрадин в дозах 7,5 и 10 мг 2 раза в сутки, соответственно, и на 78,8 с в группе атенолола в дозе 100 мг/сут. Скорректированные различия в пользу ивабрадина по сравнению с атенололом составили 10,3 и 15,7 с для 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки, соответственно.

Полученные результаты подтверждались и другими параметрами теста с ФН; время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии; время до начала приступа стенокардии; время до депрессии сегмента ST на 1 мм.

Антиангинальная эффективность. Антиангинальная эффективность оценивалась по частоте возникновения приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах. Ивабрадин на две трети снижал частоту приступов стенокардии. Потребность в нитратах короткого действия уменьшилась на три четверти.

Переносимость. Частота возникновения побочных эффектов была низкой и сопоставимой в обеих терапевтических группах. Оба лекарственных препарата обладали хорошей переносимостью. В группе,

лечившихся ивабрадином, частота появления зрительных симптомов была сходной с результатами предыдущего исследования.

Результаты проведенного исследования позволили позиционировать следующие дополнительные выводы:

- ивабрадин обладает сопоставимой антиишемической эффективностью с β -АБ атенололом;
- ивабрадин продемонстрировал улучшение всех параметров нагрузочных тестов в сравнении с атенололом.

Было проведено сравнительное, 3-месячное, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, мультицентровое исследование антиангинальной и антиишемической эффективности I_f ингибитора ивабрадина в сравнении с амлодипином в режимах монотерапии у больных стабильной стенокардией [34]. В исследовании участвовали 1135 пациентов с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией. После предварительного периода, в течение которого все препараты были заменены на плацебо, пациенты были рандомизированы на группы, получавшие ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки, и амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Антиишемическая и антиангинальная эффективность и переносимость терапии оценивались по тем же критериям, что и в исследовании INITIATIVE. Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах (ивабрадин 7,5 мг дважды в сутки, ивабрадин 10 мг дважды в сутки, амлодипин 10 мг однократно), что подтвердило эффективность ивабрадина в сравнении с амлодипином.

Основное отличие группы ивабрадина заключалось в более низкой ЧСС и величине ДП в покое и при максимальной ФН. При оценке антиангинальной эффективности препаратов отмечено снижение количества приступов стенокардии на две трети и уменьшение потребности в нитратах короткого действия в 2 раза во всех терапевтических группах. Частота нежелательных побочных эффектов была низкой, и оба терапевтические режима показали высокую переносимость. Наиболее частым побочным эффектом в группе ивабрадина было возникновение зрительных симптомов; эти побочные эффекты были умеренными и спонтанно исчезали в ходе терапии. У пациентов, лечившихся амлодипином, отмечено появление отеков лодыжек, приведших в некоторых случаях к отмене препарата. Результаты этого исследования позволили заключить, что ивабрадин обладает не меньшей эффективностью, чем АК амлодипин, в устранении симптомов стенокардии и улучшении параметров теста с ФН.

Таким образом, в этих трех крупных исследованиях было показано, что ивабрадин, наряду с благоприятным профилем переносимости, обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, не худшей,

чем у существующих в настоящий момент препаратов для лечения стенокардии: β -АБ и АК. Это, во-первых, подтверждает правильность концепции специфического и селективного ингибирования I_f токов, как основы терапевтической стратегии в лечении больных ИБС и стабильной стенокардией, и, во-вторых, позволяет рассматривать препарат как альтернативу существующим антиангинальным средствам в случае наличия к ним противопоказаний или развития серьезных побочных эффектов на фоне стандартной терапии. Очевидно, что при наличии у пациентов бронхообструктивных заболеваний и болезней периферических сосудов, при развитии побочных эффектов на фоне терапии β -АБ, а также в случае снижения АД и сократительной функции миокарда на фоне терапии АК, ивабрадин становится препаратом выбора. Селективное воз-

действие на ЧСС без влияния на другие электрофизиологические и гемодинамические компоненты наряду с благоприятным профилем переносимости позволяют рекомендовать препарат для лечения этой категории больных. Однако высокая прогностическая значимость снижения ЧСС у пациентов с ССЗ, наряду с полученными доказательствами эффективности препарата у пациентов со стенокардией, диктуют необходимость дальнейшего изучения роли ивабрадина в лечении ССЗ.

Новый взгляд на ЧСС как предиктор прогноза выживаемости больных объясняет практическое значение проведения дальнейших исследований по определению тактики ведения пациентов с высокой ЧСС, а также установления новых нозологических ниш для селективного и специфического ингибитора I_f тока ивабрадина (Кораксана®) в лечении ССЗ.

Литература

1. Bramah N Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(4): 313-31.
2. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *JACC* 1997; 30: 1104-6.
3. R. Ferrari Editorial: heart rate. *Eur Heart J* 2003; (Suppl 5): G1-2.
4. Azbel MY. Universal biological scaling and mortality. *Proc natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12453-7.
5. Kannel W, Wilson P, Blairst S. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985; 109: 876-85.
6. Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
7. Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172-7.
8. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
9. 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.
10. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258-63.
11. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16,5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; 147: 1024-32.
12. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 867-74.
13. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-53.
14. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 284-5.
15. DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective I_f Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64(16): 1757-65.
16. Boyett MR, Honjo, Kodama I. The sinoatrial node a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 658-87.
17. Shattock MJ. The initiation of the heart beat. *Eur Heart J* 1999; (Suppl H): H11-7.
18. Boyett MR, Harrison SM, Janvier NC, et al. A list of vertebrate cardiac ionic currents: nomenclature, properties, function and clinical equivalents. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 455-81.
19. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Ann Rev Physiol* 1996; 58: 299-327.
20. Zagotta WN, Olivier NB, Black KD, et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature* 2003; 425: 200-5.
21. Lenfant J, Bois Patrick. Selective and Specific I_f inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N.Singh and Paul M.Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
22. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
23. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, et al. Electrophysiological effect of S 16257, a novel sinoatrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparation: comparison with UL-FS49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
24. Krayer O. Veratramine an antagonist to the cardioaccelerator of epinephrine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 70: 631-8.
25. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I_f channels by ivabradin. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1-13.
26. DiFrancesco D. I_f current inhibitors: properties of drug channel interaction. In: Fox K, ed. *Selective and Specific I_f channel Inhibition in Cardiology*. London, UK: Science Press Ltd; 2004: 1-13.
27. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, et al. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 688-96.
28. Monnet X, Colin P, Ghaleh B, et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *Eur Heart J* 2004; 25: 579-86.
29. Simon L, Gheleh 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.
30. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N, et al. Procoralan, a new selective I_f current inhibitor. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl G): G26-35.
31. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic

- effects of ivabradin, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
32. Demontis GC, Moroni A, Gravante B, et al. Functional characterisation and subcellular localisation of HCN 1 channels in rabbit retinal rod photoreceptors. *J Physiol* 2002; 542(Pt 1): 89-97.
 33. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of 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.
 34. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. on behalf of the study investigators Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. *Eur Heart J* 2004; 25(Suppl.): 138.
 35. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
 36. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104(13): 1477-82.
 37. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280(5719): 235-6.
 38. Шальнова СА., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.

Поступила 06/08-2007