

ВЛИЯНИЕ КОРАКСАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕГОЧНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

© Прибылов С.А., Алиуллин Р.А., Шабанов Е.А., Самосудова Л.В., Прусакова О.Ю.

Кафедра внутренних болезней ФПО Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ruslanaliullin@yahoo.com

Исследовано влияние ивабрадина на частоту ангинозных приступов, показатели легочной и сердечной гемодинамики, эндотелиальную дисфункцию у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Эндотелиальная дисфункция и гемодинамика определялись при ультразвуковом исследовании. Показана эффективность влияния ивабрадина на показатели легочной и сердечной гемодинамики и эндотелиальную дисфункцию, на снижение ангинозных приступов и уменьшение потребности в нитратах.

Ключевые слова: ИБС, ХОБЛ, кораксан (ивабрадин), эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия.

THE EFFECT OF IVABRADIN ON PULMONARY AND CARDIO HEMODYNAMICS, AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OUTPATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE

Pribylov S.A., Aliullin R.A., Shabanov E.A., Samosudova L.V., Prusakova O.Yu.

Department of Internal Diseases of FPE of Kursk State Medical University, Kursk

The positive effect of Ivabradin on pulmonary and cardio hemodynamics, and endothelial dysfunction in outpatients with chronic obstructive disease combined with coronary heart disease was revealed. The endothelial dysfunction, pulmonary and cardio hemodynamics were studied by ultrasound method.

Keywords: ischemic disease, chronic obstructive pulmonary disease, Koraxan (Ivabradin), endothelial dysfunction, pulmonary hypertension.

По меньшей мере 20 крупных эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 20 лет, свидетельствуют о том, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции. Продолжительность жизни человека зависит от ЧСС, в общей популяции намного дольше живут те люди, у которых выявляется меньшая ЧСС: у людей с ЧСС меньше 60 ударов в минуту продолжительность жизни на 6 лет больше по сравнению с аналогичными показателями среди лиц с ЧСС более 100 ударов в минуту [2].

Более того, при метаанализе многоцентровых клинических исследований с участием пациентов после острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточностью установлено, что благоприятное влияние активного лечения на выживаемость больных было прямо пропорционально степени снижения ЧСС. Антиангинальная терапия стабильной стенокардии в значительной части случаев сопряжена с недостаточной эффективностью, высокой частотой нежелательных эффектов и побочных явлений, непереносимостью медикаментов [1]. В международном многоцентровом фармакоэпидемиологическом исследовании ATP survey (2001 г.), в котором принимали участие и медицинские центры России, было по-

казано, что, несмотря на то что 76% больных ИБС получали терапию двумя антиангинальными препаратами и более (нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция), у 63% пациентов сохранялось более пяти приступов стенокардии в неделю. В российском многоцентровом исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (2007 г.) было установлено, что, несмотря на титрование доз β -блокаторов, частота приступов стенокардии остается на неприемлемом уровне (в среднем 9,6 в неделю). Эти исследования свидетельствуют не только о низкой клинической эффективности классических антиангинальных препаратов, но и об отсутствии у них значимого позитивного влияния на прогноз.

В многоцентровом исследовании "EURO HEART SURVEY of stable angina" (2006г.) изучали частоту и причины неназначения β -блокаторов. Показано, что до визита к кардиологу β -блокаторы были назначены только 37% больных стабильной стенокардией напряжения, а после консультации кардиолога – 67%. Абсолютные противопоказания к их применению выявлены у 24%, а относительные – у 46% пациентов. Основными причинами неназначения этого класса препаратов были сопутствующие диффузные заболевания органов дыхания, артериальная гипотония, облитерирующий эндартериит нижних конечностей, сексуальная дисфункция, сахарный диабет, непереносимость препаратов, нежелательные эф-

фекты и побочные явления. Но даже те пациенты, которые принимали β -блокаторы, получали их в неадекватных дозах. Так, метопролол применяли в средней суточной дозе, составлявшей 37%, а атенолол и бисопролол – 50% от рекомендуемой дозы. Причем несоответствие общепринятым стандартам было обусловлено главным образом наличием сопутствующих заболеваний и боязнью побочных явлений [3,4]. Именно поэтому большой проблемой является проведение антиангинальной терапии у отдельных групп пациентов (при сопутствующей бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), периферической вазоконстрикции, угнетении контрактильной функции миокарда, нарушениях атриовентрикулярной проводимости, нарушении толерантности к глюкозе, эректильной дисфункции, сопутствующей артериальной гипотонии и др.

Одной из особенностей современного пожилого больного ХОБЛ является частое наличие сочетанной патологии, которая в одних случаях патогенетически может быть связана с легочным заболеванием, а в других расценивается как коморбидность. Наиболее частой коморбидностью у пожилых больных ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология, среди которой особое клиническое значение приобретают ИБС с различными ее проявлениями. В структуре заболеваний больных старших возрастных групп сочетание ХОБЛ с ИБС достигает 60% и имеет тенденцию к увеличению. Сочетание ХОБЛ и ИБС является прогностически неблагоприятным вследствие взаимного патогенетического отягощения течения заболеваний и раннего развития хронического легочного сердца.

В данной связи является интересным изучение использования в лечении больных ИБС с сочетанной легочной патологией (при наличии у пациента ХОБЛ) селективного ингибитора I_f -каналов кораксана, который не дает таких нежелательных побочных эффектов, как препараты из других групп, использующихся для лечения ИБС. Препарат "Кораксан", разработанный фармацевтической компанией "Сервье", является одним из наиболее важных достижений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний за последние 20 лет. Кораксан – первый препарат, действующий исключительно на снижение частоты сердечных сокращений. Кораксан имеет принципиально новый механизм действия: он избирательно подавляет ионный ток I_f , играющий ключевую роль в контроле спонтанной диастолической деполяризации синусового узла и регуляции частоты сердечных сокращений. Кораксан действует избирательно на уровне синусового узла, не влияя на сократительную способность миокарда, атрио-

вентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость, реполяризацию желудочков. Терапия Кораксаном не сопровождается развитием нежелательных эффектов, свойственных β -блокаторам. Инновационным направлением является изучение влияния пульсурежающей терапии i_f -ингибитором кораксаном на легочную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ. Подобной информации в доступной литературе нет. В ноябре 2005 г. Кораксан зарегистрирован и в Российской Федерации.

Цель исследования: изучить влияние современного противоишемического пульсурежающего препарата кораксан у больных с микст-патологией (ХОБЛ, ИБС) на показатели легочной и сердечной гемодинамики, эндотелиальную дисфункцию, потребность в нитратах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 90 пациентов, из них 42 женщины и 48 мужчин. Средний возраст больных составил 58,5±7,4 года. Больные были разделены на 2 рандомизированные группы: 1 группа - пациенты с ИБС в сочетании с ХОБЛ, получавшие базисную терапию по формулярной системе (20 больных) и не получавшие кораксан; 2-я группа - больные ИБС, стабильной стенокардией, II-III фк. в сочетании с ХОБЛ, которым дополнительно назначался кораксан в дозировке 5 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев.

Все пациенты проходили общепризнанную процедуру индуцированного согласия и могли прекратить участие в исследовании без объявления причин. Критериями включения в исследование являлись: наличие у больных ИБС стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса (характерный болевой синдром стенокардии, данные велоэргометрии и тредмил теста (депрессия сегмента ST более 1 мм, продолжительность более 0,08 сек).

Критериями исключения из исследования являлись АГ II-III степени, нарушения сердечного ритма и проводимости, инфаркт миокарда, перенесенные нарушения мозгового кровообращения, нарушения функции щитовидной железы, почечная и печеночная недостаточность. В 1 группе назначалась терапия ХОБЛ (ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с β_2 -агонистами, сим-бикорт). Все пациенты также получали лечение ИБС: аспирин, статины, ингибитор АПФ, нитроглицерин сублингвально по требованию. Во 2 группе пациентам дополнительно назначался кораксан. Прием других антиангинальных препаратов исключался.

Контроль качества проводимой терапии включал: клиническую оценку состояния больных, регресс болевого синдрома, снижение приступов стенокардии в неделю, уменьшение потребности в нитратах. Эндотелийзависимый ответ оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией по D.S. Celermajer с соавт. (1992 г.) На верхнюю часть плеча накладывали манжету, давление в которой нагнетали в среднем до 200 мм рт.ст, что вызывало блокирование кровотока в плечевой артерии. Компрессию сохраняли в течении 3 минут, затем производили быструю декомпрессию. Нормальной реакцией считается дилатация плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию считали патологической. В клинических исследованиях на больших когортах больных увеличение диаметра артерии на 2% в результате лечения является достаточным, чтобы судить об улучшении эндотелиальной функции сосуда. При проведении исследования, диаметр плечевой артерии измеряли 3 раза: в покое, через 3 мин. после наложения манжеты в пробе с реактивной гиперемией, через 1 мин. после снятия манжеты (декомпрессия и расслабление). Во всех случаях рассчитывали поток-зависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа, равную отношению измерения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к ее диаметру в покое. Это отношение было представлено в процентном соотношении относительно исходного диаметра, принятого за 100 %. В группе здоровых людей (20 человек) нормальной реакцией было увеличение диаметра плечевой артерии на $14 \pm 0,5\%$. Снижение менее 10% исходного диаметра - недостаточная вазодилатация, уменьшение диаметра менее исходного - патологическая вазоконстрикция.

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось линейным датчиком 5-8 МГц (аппарат Logic 500). Толщина интима-медиа (ТИМ) измерялась на протяжении 1 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии согласно методике P. Pignoli с соавт. (1988г.). Использовалась средняя ТИМ правой и левой общих сонных артерий.

Эходоплеркардиографию (аппараты Aloka 1700 и Logic 500) проводили с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомендациям American Society of Echocardiography (Park S.H. с соавт., 1996г.). Из морфометрических параметров сердца определяли линейные размеры полостей и стенок сердца. Рассчитывали объемные размеры, ударный объем (УО), минутный объем (МО), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ). Диа-

столическую функцию оценивали на основании анализа трансмитрального и транстрикуспидального потоков. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) вычисляли на основании градиента давления потока трикуспидальной регургитации. Определение трансмитрального кровотока проводилось из верхушечной четырехкамерной позиции. Определяли следующие параметры диастолической функции левого желудочка: V_{maxE} - максимальная скорость потока E раннего диастолического наполнения левого желудочка, см/с; V_{maxA} - максимальная скорость потока A предсердного диастолического наполнения левого желудочка, см/с; E/A - отношение скоростей пиков E и A. Показателями диастолической дисфункции "гипертрофического" типа считали уменьшение скорости раннего диастолического наполнения и соотношение E/A меньше 1,0. Диастолическую дисфункцию считали псевдонормальной при увеличении E/A больше 1,2, но менее 2,0.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике, получено информированное согласие пациентов.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием программ Statgraphics Plus for Windows 3.0, Биостатика для Windows 4.03.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что на фоне проводимого лечения отмечалось как субъективное улучшение качества жизни пациентов, так и улучшение показателей сердечной и легочной гемодинамики и эндотелиальной функции сосудов. Это характеризовалось уменьшением одышки, частоты ангинозных приступов в день, уменьшением дозы принимаемого нитроглицерина, повышением толерантности к физической нагрузке. По данным исследования кораксан достоверно снижал частоту сердечных сокращений ($p < 0,005$). Средняя величина ЧСС до лечения $90,0 \pm 5,0$, после лечения $70 \pm 8,0$ в группе больных с микст-патологией, что является важным для больных с ИБС, так как ЧСС является независимым фактором риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Препарат не влиял на показатели систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,7$), что доказывает отсутствие у него гипотензивного эффекта.

Оценивалась взаимосвязь между частотой пульса и количеством ангинозных болей до и после назначения препарата. Показана прямая связь между частотой пульса и количеством ангиноз-

ных приступов (чем меньше ЧСС, тем меньше приступов) ($p < 0,005$). По данным исследования гемодинамики препарат улучшал эндотелиальную дисфункцию. У 25 пациентов после лечения отмечалась нормальная вазодилатация. Уменьши-

лось количество вазоконстрикции и недостаточной вазодилатации плечевой артерии. (табл. 1) Препарат достоверно улучшал показатели размеров правых и левых отделов сердца, снижал давление в легочной артерии (табл. 2).

Таблица 1

Функция эндотелия при лечении кораксаном у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС (М+м)

Показатель	Мужчины, n=38		Женщины, n=32	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нормальная вазодилатация >10%, n (%)	—	13(34,2%)	—	12(37,5%)
Недостаточная вазодилатация, ЭД 1-2 ст., n (%)	22(57,9%)	21(55,3%)	21(65,6%)	14(43,7%)*
Вазоконстрикция, ЭД 1-2 ст., n (%)	16(42,1%)	4(10,5%)*	11(34,4%)	6(18,8%)*
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,32±0,01	0,35±0,03*	1,02±0,01	0,26±0,01*

Примечание: $P < 0,001$ -достоверность различий.

Таблица 2

Сравнительные показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне базисной терапии и при дополнительном назначении кораксана (М+м)

Показатель	ИБС+ХОБЛ на фоне лечения кораксаном (n=70)		ИБС+ХОБЛ на фоне базисной терапии (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДО ЛЖ, мл	149,1± 3,2	134± 2,8*	133,7±7,8	122,3±8,3
КСО ЛЖ, мл	76,3± 2,9	79,3± 3,0	75,0±5,0	63,8±5,4
ЗСЛЖд., см	1,2± 0,04	1,0± 0,03*	0,96±0,12	0,95±0,15
ЗСЛЖс., см	1,41± 0,05	1,28± 0,03*	1,34±0,10	1,33±0,11
КСР ЛЖ, см	3,28± 0,04	3,10± 0,03*	3,44±0,30	3,32±0,33*
КДР ЛЖ, см	4,8± 0,03	4,55± 0,03*	4,98±0,35	5,02±0,35
МЖПс., см	1,8± 0,02	1,5± 0,02*	1,65±0,08	1,63±0,08
ФВ ЛЖ, %	48± 4,0	62± 1,0*	50,8±4,12	52,2±4,12
СДЛА, мм рт. ст.	34,6± 2,1	25,4±1,8*	39,1±3,2	33,7±5,2

Примечание: $P < 0,01$ -достоверность различий

Таблица 3

Влияние кораксана и базисной терапии на ЧСС и частоту стенокардии у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ (М+м)

Показатель	ИБС+ХОБЛ на фоне лечения кораксаном (n=70)		ИБС+ХОБЛ на фоне базисной терапии (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС уд/мин	90± 5,0	70,0± 8,0*	81± 6,0	80± 5,0
САД, мм. рт.ст	142,0±4,3	136,2±2,2	138,5±3,8	135,2±2,4
ДАД, мм. рт.ст	82,1±2,8	78,2±3,4	80,2±1,3	75,2±2,3
Количество приступов стенокардии в неделю	8,9± 0,4	1,2± 0,2*	8,2± 0,3	7,8± 0,3

Примечание: $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

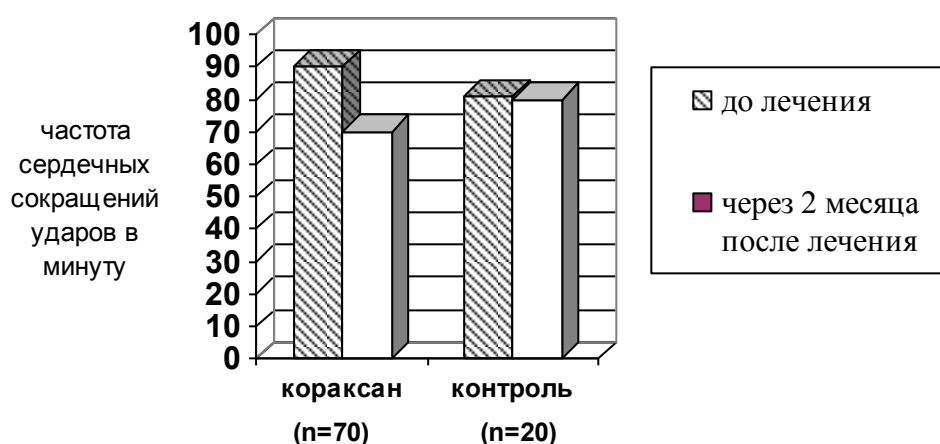


Рис. 1. Влияние кораксана на динамику ЧСС у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ (М+m).



Рис. 2. Влияние кораксана на количество приступов стенокардии при сочетании ИБС и ХОБЛ (М+m).

Анализируя показатели внутрисердечной гемодинамики, мы установили, что в группе больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и ХОБЛ отмечается выраженное увеличение КДО ЛЖ и ПЖ сердца, ЗСЛЖ в систолу и диастолу, более низкие значения функционального класса ХСН в отличие от пациентов с ИБС.

Мы констатировали прямо пропорциональную зависимость гипертрофии правого желудочка от величины СДЛА. Нами установлено, что преобладающим типом нарушения диастолы у пациентов с микст-патологией (ИБС и ХОБЛ) является псевдонормальный диастолический поток, со значительным снижением скорости раннего диастолического наполнения VA ($0,58 \pm 0,04$ м/сек) и ростом скорости позднего диастоли-

ческого наполнения до $0,83 \pm 0,04$ м/сек и снижением их соотношения до $0,63 \pm 0,05$, вероятно, связанным с развитием легочной гипертензии (СДЛА = $35,5 \pm 2,5$ мм рт.ст.) на фоне формирующейся диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. Развитие структурно-геометрических нарушений стенки левого желудочка и правого желудочка при сочетании ИБС и ХОБЛ, БА приводит к бивентрикулярной дисфункции со снижением эффективности его систолического и диастолического сокращения.

При исследовании эндотелиальной дисфункции и анализе плазменного уровня эндотелина-1 у пациентов ИБС в сочетании с ХОБЛ нами получены следующие данные: отмечается достоверно более высокий уровень эндотелина-1 ($1,32 \pm 0,01$ фмоль/мл), в отличие от пациентов с ИБС

без ХОБЛ, у которых уровень эндотелина-1 составил ($1,02 \pm 0,01$ фмоль/мл, $p < 0,05$). Результаты пробы с реактивной гиперемией показали, что прирост диаметра плечевой артерии в группе с микст-патологией был ниже ($1,4 \pm 0,9\%$, против $7,2 \pm 1,1\%$).

Анализируя концентрации эндотелина-1 в плазме больных ИБС и ХОБЛ с патологической вазоконстрикцией ($1,30 \pm 0,03$ фмоль/мл), можно констатировать шестикратное увеличение по сравнению с группой контроля и двукратное увеличение с подгруппой больных с недостаточной вазоконстрикцией ($0,68 \pm 0,02$ фмоль/мл), при норме ($0,25 \pm 0,01$ фмоль/мл).

Сравнивая показатели состояния сонных артерий по данным цветовой дуплексной сонографии, мы видим, что при сочетании ИБС и ХОБЛ толщина комплекса интима-медиа незначительно выше ($1,13 \pm 0,23$ против $1,11 \pm 0,22$ см), но эти показатели не являются достоверно значимыми. Атеросклеротические бляшки были выявлены у 54% пациентов, но процент стеноза у них составил менее 30%.

Особый интерес представляет сравнение гемодинамических параметров и показателей эндотелиальной дисфункции в группе (15 человек) больных при сочетании ИБС, ХОБЛ и БА III степени, смешанной формы. Мы констатировали в этой группе аналогичную динамику показателей, однако у больных с БА мы обнаружили достоверно более выраженную диастолическую дисфункцию правого ($E/A = 0,52 \pm 0,04$) и левого ($E/A = 0,58 \pm 0,03$) желудочков сердца, элевацию легочной гипертензии (СДЛА = $42,3 \pm 4,4$ мм. рт.ст) и стойкую тахикардию до $95 \pm 5,0$ ударов в минуту, в сочетании с артериальной гипертензией (САД = $153 \pm 4,4$ мм. рт.ст, ДАД = $91,2 \pm 3,4$ мм рт.ст). Атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены у 12 из 15 пациентов (80%), уровень эндотелина-1 плазмы был значительно выше и составлял

$1,6 \pm 0,03$ фмоль/мл, что диктует особую необходимость в подборе патогенетической терапии в этой группе больных при микст-патологии (сочетании ИБС, ХОБЛ и БА).

В течение последних лет актуальным является подбор комплексной патогенетической терапии при сочетании ИБС и ХОБЛ, БА. В этой комбинации не следует назначать β -блокаторы, которые могут вызвать и усилить бронхоспазм, с осторожностью следует применять ингибиторы АПФ, чтобы не вызвать усиления кашля. В этом плане особенно актуальным и являются исследования по назначению пульсурежающего препарата кораксана. Наша работа полностью подтвердила многоцентровое масштабное исследование BEAUTIFUL, об эффективности при назначении больным ИБС кораксана, доказавшее снижение риска развития инфаркта миокарда на 36% и повышение реваскуляризации миокарда на 30%. По результатам исследования BEAUTIFUL (2008 г.) частота сердечных сокращений более 70 ударов в минуту у больных ИБС является независимым предиктором ИМ и других сердечно-сосудистых осложнений. При сочетании ИБС с ХОБЛ, БА у всех больных констатируется выраженная тахикардия, в этой связи лучшим препаратом выбора является кораксан, который, согласно нашим исследованиям, нормализует ЧСС, СДЛА, уменьшает число приступов стенокардии в 5-7 раз и не оказывает негативного влияния на функцию внешнего дыхания.

Наше пилотное исследование кораксана в лечении больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, БА является особенно актуальным, так как впервые доказано, что пульсурежающий препарат кораксан (ивабрадин) улучшает легочную гемодинамику, снижает давление в легочной артерии и улучшает показатели функции эндотелия, что способствует профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

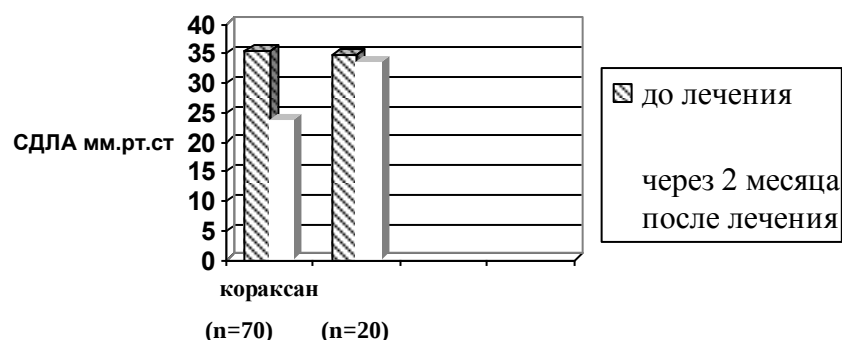


Рис. 3. Влияние кораксана на систолическое давление в легочной артерии у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ (M+m).

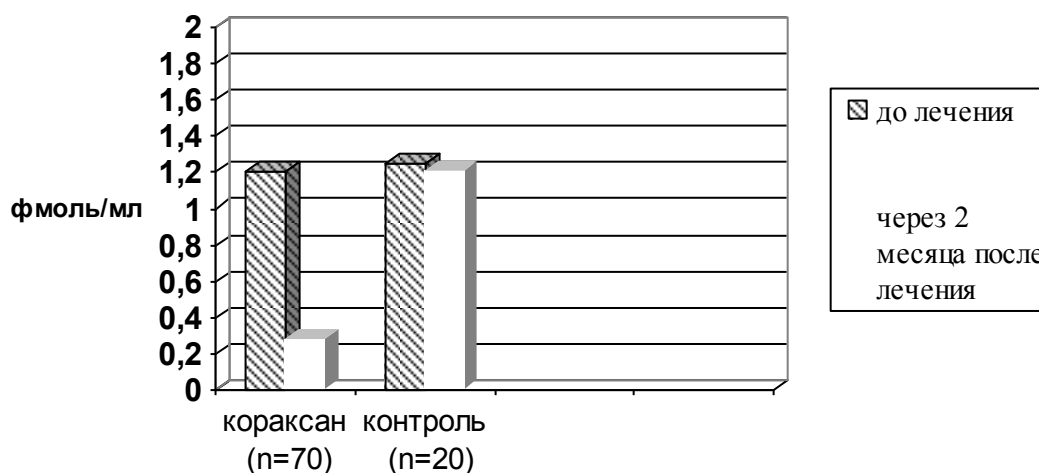


Рис. 4. Влияние кораксана на концентрацию эндотелина-1 у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ (М+m).

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В группе больных ИБС в сочетании с ХОБЛ II-III степени обнаружено нарушение диастолической скорости кровотока в артериях с увеличением толщины комплекса интима-медиа, наличием у 54% больных атеросклеротических бляшек в сонных артериях на фоне эндотелиальной дисфункции II-III степени с преобладанием недостаточной вазодилатации и патологической вазоконстрикции, со значительной элевацией эндотелина-1 в плазме крови, с развитием выраженной легочной гипертензии.

2. Кораксан является эффективным средством лечения больных ИБС с сопутствующей патологией (ХОБЛ). Эффективно контролирует частоту пульса, уменьшает количество ангинозных приступов, снижает потребность пациентов ИБС в приеме нитратов. Улучшает показатели центральной и легочной гемодинамики.

3. Доказано позитивное влияние курсовой и длительной терапии ингибитором if каналов ивабрадина на фоне базисного лечения на эндотелиальную дисфункцию с уменьшением уровня эндотелина-1 в плазме крови и улучшением вазодилатирующей функции плечевой артерии, диастолической дисфункции сердца, легочной гипертензии со снижением систолического давления в легочной артерии, улучшением качества жизни у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А. Новые возможности лечения больных ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой // CONSILIUM-MEDICUM. – 2007. – Т. 9, № 5. – С.110-115.
2. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Пейсмеркерные f-каналы миоцитов синусового узла, как новая терапевтическая мишень для снижения частоты сердечных сокращений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 8. – С. 106-115.
3. Borer JD, Fox K, Jaillon P et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina // Circulation. – 2003. – N 107. – P. 817–823.
4. Lopez-Bescos L. Long-term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina // Eur Heart Journal. – 2004. – N 25. – P. 876.
5. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M et al. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomized, controlled, double-blind, multi-center trial // Eur Heart Journal. – 2004. – N 25. – P. 878.
6. Tardif J, Ford I, Tendera M et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina // Eur Heart Journal. – 2003. – N 24. – P. 186.
7. Zagotta WN, Olivier NB, Black KD et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels // Nature. – 2003. – P. 200–205.
8. BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction). Munich, 2008.