

РОЛЬ ПУЛЬС-УРЕЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ УЛУЧШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.

Обзор посвящён роли ивабрадина в процедуре чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией. Приводятся данные о том, что реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ в сочетании с современной медикаментозной терапией не оказывает достаточного клинического эффекта. Авторы обосновывают возможность дополнения клинического эффекта ЧКВ или КШ у этих больных назначением им ивабрадина на фоне достаточных (до максимальных) доз бета-адреноблокаторов (БАБ). Ингибирование I_f -каналов кардиомиоцитов с помощью ивабрадина оказывает положительное влияние на основные клинические конечные точки. Сообщается о роли различных плеотропных эффектов ивабрадина, усиливающих эффективность препарата.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 87–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-87-96>

Ключевые слова: коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда, стабильная стенокардия, функциональный класс стенокардии, качество жизни.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Аронов Д. М.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории кардиореабилитации, заслуженный деятель науки РФ, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aronovdm@mail.ru

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДАП — диаметр плечевой артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, НТГ — нитроглицерин, НУП — натрий-уретический пептид, ОР — относительный риск, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 18.04.2018

Рецензия получена 20.04.2018

Принята к публикации 27.04.2018

THE ROLE OF PULSE REDUCTION THERAPY IN ADDITIONAL IMPROVEMENT OF CLINICAL EFFECTS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN CORONARY HEART DISEASE STABLE ANGINA PATIENTS

Aronov D. M., Bubnova M. G.

The review is focused on the role of ivabradine in percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary bypass grafting (CBG) in coronary heart disease patients (CHD) with stable angina. The data provided, on insufficient clinical effect of PCI revascularization with modern medication therapy. Authors argue for improvement of the clinical effect of PCI and CBG by addition of ivabradine together with sufficient (up to maximal) dosages of beta-adrenoblockers (BAB). Inhibition of I_f -channels of cardiomyocytes with ivabradine makes positive influence on the main clinical endpoints. The role of multiple effect of ivabradine is highlighted, that increase efficacy of the drug.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 87–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-87-96>

Key words: coronary bypass, percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, stable angina, angina functional class, life quality.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

В последние два десятилетия выяснились некоторые сложности в применении методов реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией [1]. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) не приводят к снижению числа серьёзных клинических событий — смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, повторных госпитализаций и даже не улучшают качество жизни. Особенно ярко это было обнаружено по результатам шумевшего исследования COURAGE, когда выяснилось, что у двух совершенно идентичных когорт больных со стенозом коронарной артерии более 70% со стабильной стенокардией не было выявлено снижения указанных крайне нежелательных

событий при сравнении группы больных, подвергшихся ЧКВ, и аналогичных больных, получавших только медикаментозную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями [2, 3]. Следует добавить, что при совершенно одинаковом лечении двух групп больных в исследовании COURAGE не присутствовал препарат ивабрадин потому, что к началу исследования этот препарат только начинал свой путь к широкому применению, благодаря своим особым свойствам.

Ивабрадин относится к уникальной по своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам группе лекарственных средств. Он является ингибитором ионных токов в так называемых I_f -ка-

налах синусового узла. Благодаря своему исключительному свойству подавлять токи f -каналов в зависимости от дозировки он может снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в широком диапазоне — от 3-5 уд./мин у больных с ЧСС ниже 65 уд./мин до 30 уд./мин у больных с тахикардией более 80 уд./мин. Его максимальная доза 15 мг/сут. (7,5 мг 2 раза/день). Эффективная терапевтическая доза при тахикардии >80 уд./мин — 10 мг (2 таблетки по 5 мг/день) или 15 мг (2 таблетки по 7,5 мг/день).

История открытия I_f -каналов коротка. В 1979 г они были впервые обнаружены Barbuti AI, et al. [4]. Эти каналы смешанного типа. Они обеспечивают одновременное проведение ионов натрия и калия. Ионный ток I_f определяет развитие спонтанной диастолической деполяризации, частоту потенциалов действия. Ивабрадин специфически связывается с I_f -каналами синусового узла и избирательно подавляет I_f -ток, стимулируя брадикардию [5, 6].

Подавление ионных токов I_f -каналов способствует ивабрадину удлинять потенциал действия синусового узла и вследствие этих реакций создаются условия для более длительного диастолического расслабления миокарда. Это обеспечивает более продолжительный срок перфузии миокарда и, следовательно, большее усвоение кислорода миокардом. При пробе с физической нагрузкой, благодаря этому индуцированному механизму действия ивабрадина, происходит удлинение времени до появления ишемии миокарда даже на фоне применения бета-адреноблокаторов (БАБ) [7].

Различными исследованиями установлено, что ивабрадин обладает высокой антиишемической активностью, сопоставимой с эффектами БАБ и антагонистов кальция. I_f -каналы поддаются контролю со стороны симпатической и парасимпатической нервной системы. Но ивабрадин реагирует на пульс-урежающие стимулы. Поэтому он в начале своего использования воспринимался как запасной препарат при неудачном применении БАБ или их непереносимости.

Перейдём к основной теме статьи — почему при реваскуляризации миокарда терапевтический эффект ЧКВ оказывался недостаточным, и стенокардия, хотя и в меньшей степени, сохранялась?

Исследованиями [8, 9] установлен клинический факт: ивабрадин, вне зависимости от выполнения больному со стабильной стенокардией ЧКВ оказывает весьма важный положительный клинический эффект — он не только значительно уменьшает частоту стенокардии и приём нитропрепаратов быстрого действия, но и значительно улучшает функциональный класс (ФК) стенокардии и качество жизни пациентов, что при отсутствии ивабрадина не обнаруживалось у больных. Типичный больной с выраженной стенокардией и доказанным 70% стенозом

одной или более коронарных артерий получает от применения комплексного медикаментозного лечения в сочетании с ивабрадином больший клинический эффект, чем от ЧКВ в сочетании с БАБ или другими пульс-урежающими препаратами. Можно сказать, что ивабрадин открывает путь к сохранению жизни и к её хорошему качеству. Этот факт подсказывает необходимость добавления ивабрадина у больных стабильной стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.

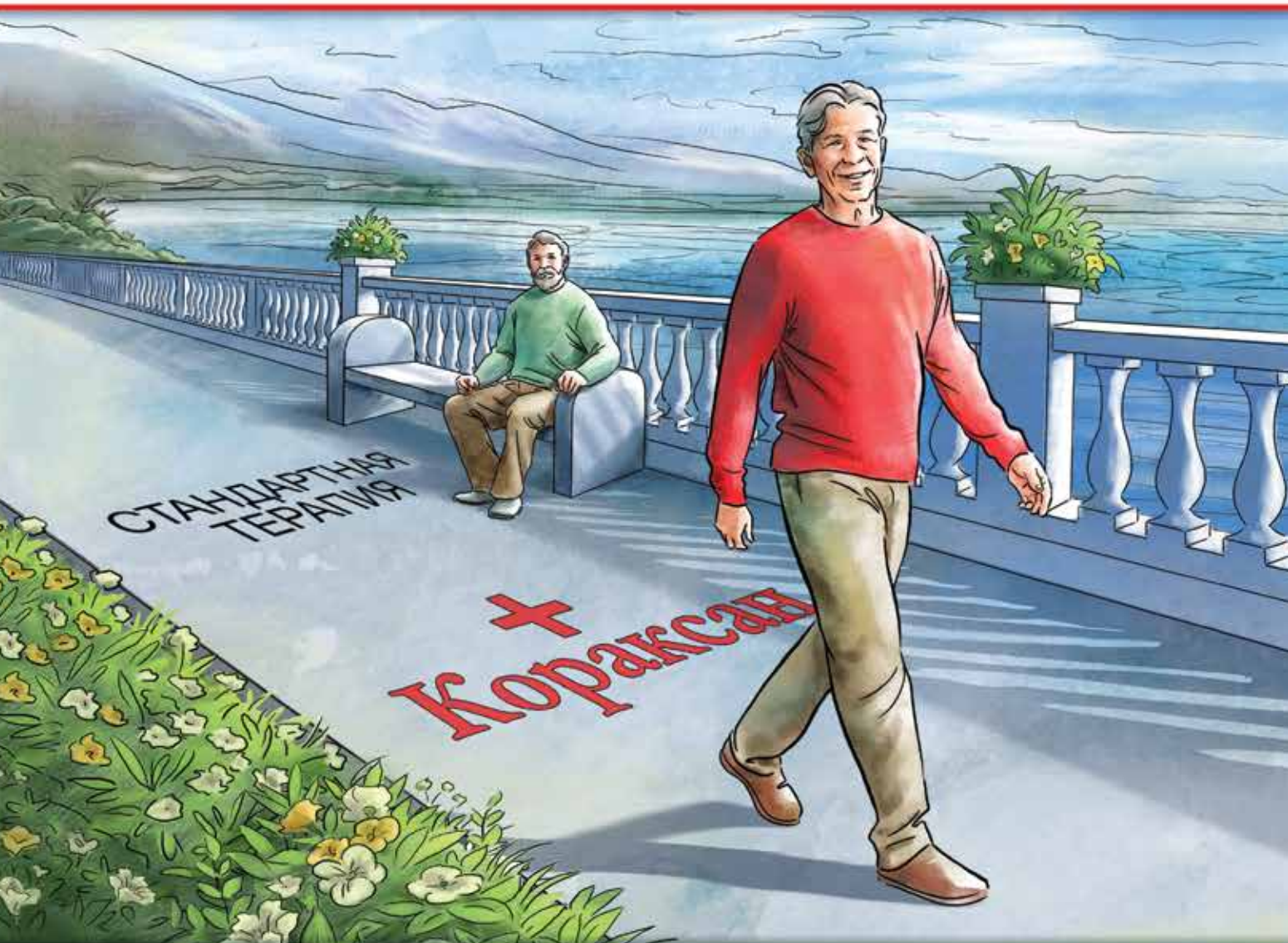
Ивабрадин у больных ИБС со стабильной стенокардией, перенесших процедуру ЧКВ

Было проведено сравнительное изучение ведения больных ($n=2319$) со стабильной стенокардией [8]. Требовалось выяснить эффективность ЧКВ в сравнении с медикаментозной терапией. ЧКВ было выполнено у 51,4% ($n=1193$), а остальные больные ($n=1126$) служили контрольной группой. Больные набирались из 818 центров Германии, обладающих возможностью выполнять инвазивные вмешательства на венечных артериях. Больным обеих групп назначали ивабрадин (Кораксан, АО “Сервье”, Франция) по 5 мг 2 раза/сут. в течение 4 нед.; при необходимости после этого срока дозу препарата доводили до 7,5 мг 2 раза/сут. Больным старше 70 лет с ЧСС <70 уд./мин разрешалось назначать ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза/день.

Констатировали ЧСС, частоту приступов стенокардии, приём короткодействующих нитратов, качество жизни по новой европейской методике (EQ-5 D index score) при включении больных в исследование, через 1 и 4 мес. Качество лечения оценивалось лечащим врачом по градациям “очень хорошо”, “хорошо”, “посредственно”, “плохо”. Больные разделялись на подгруппы с ЧСС менее 70 и более 70 уд./мин. У перенесших ЧКВ к завершению исследования ЧСС сократилась в среднем с 83,1 до 69,4 уд./мин., т.е. на 14 уд./мин, в то время как у больных без ЧКВ она снизилась с 87,0 до 72,5 уд./мин., т.е. оставалась на нежелательном уровне более 70 уд./мин. Обнаруженная у больных без ЧКВ умеренная тахикардия (ЧСС 72,5 уд./мин), по современным представлениям, является показателем недостаточности целевого уровня ЧСС у этих больных.

Большее снижение ЧСС наблюдалось у больных, прошедших вмешательство с ЧКВ (69 уд./мин). Видимо, это способствовало существенному улучшению ФК стенокардии по канадской классификации. Так, после ЧКВ число людей с I ФК возросло с 19,5% до 65,2% (увеличение на 45,7%), а в группе без ЧКВ с 39,7% до 71,1% (повышение на 31,1%). Соответственно этим изменениям после ЧКВ резко сократилось число пациентов с III и IV ФК — на 21,2%, а у больных без ЧКВ только на 11,1% ($P<0,0001$).

По результатам работы Werdan K, et al. вполне обоснованно можно сделать вывод, что в данном



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹

Улучшает прогноз при ХСН¹



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиагрегантное средство. **Показания к применению.** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов, в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада II степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефдинавир, ритонавир) и нефазодонем; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла, во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; гипертония; дегенеративная сетчатка глаза (telinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрокардиографию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотик группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефдинавир, ритонавир) и нефазодон. Не рекомендуется: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменения световосприятия (фотопии). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, АВ-блокада I степени, желудочно-кишечная диспепсия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неутраченной частоты: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка.** **Фармакологическое действие.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиагрегантную эффективность. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПБХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сервье» по 14 таблеток в блистер (ПБХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин).

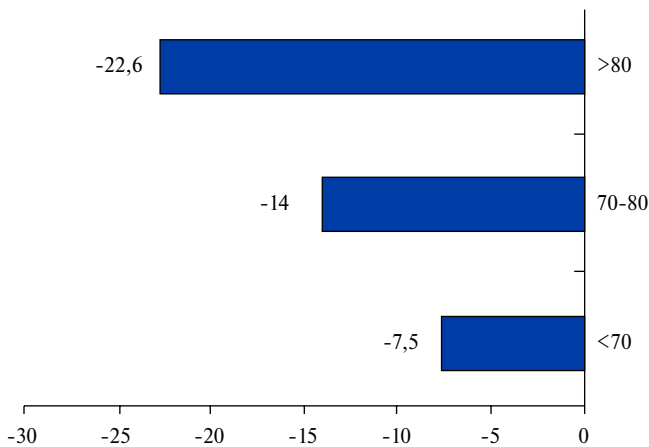


Рис. 1. Динамика ЧСС покоя (%) между первым и третьим визитами в зависимости от исходной ЧСС [9].

исследовании в отличие от исследования COURAGE большее значение для улучшения состояния больных со стабильной стенокардией имел факт достижения у них значений ЧСС ниже 70 уд./мин [8]. Следует, однако, сделать оговорку. В исследовании COURAGE для объективной оценки результатов не хватало данных о динамике ЧСС и численности больных с ЧСС >70 и >80 уд./мин. Медикаментозное лечение у стентированных больных предусматривало препараты, снижающие ЧСС — БАБ (85% и 86%) и антагонисты кальция (40% и 52%), соответственно, у больных основной и контрольной групп ($p>0,05$). В исследовании COURAGE отмечалось, что на первом году после ЧКВ у больных было меньше приступов стенокардии, чем у больных без стентирования, но в последующем разница между группами исчезла. К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовала у 74% больных группы ЧКВ и у 72% больных группы медикаментозной терапии ($p=0,35$). Иначе говоря, разница в исходах и течении болезни между двумя группами оказалось недостоверной. Кроме того, в исследовании COURAGE больные наблюдались 5 лет, а в исследовании [8] — только 4 мес. Нельзя не прийти к выводу о преимуществах применения ивабрадина: то, что достигнуто у больных без ЧКВ за 5 лет, у больных на ивабрадине достигнуто за 4 мес. Таким образом, Werdan K, et al. одними из первых использовали ивабрадин при реваскуляризации больных со стабильной стенокардией. Углублённое знакомство с применением ивабрадина в обсуждаемых исследованиях Werdan K, et al. даёт основание заключить, что недостаточная эффективность ЧКВ в исследовании COURAGE объясняется тем, что авторы не могли использовать ивабрадин, возможно, из-за того, что препарат в то время просто не был известен или игнорировался учёными.

Ивабрадин при коронарном шунтировании

Одним из важных исследований по применению ивабрадина при коронарном шунтировании (КШ)

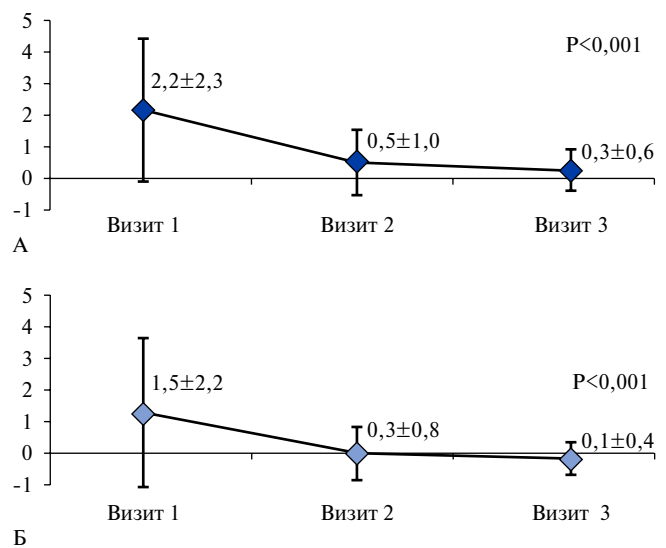


Рис. 2. Динамика приступов стенокардии (А график) и приёма таблеток НТГ (Б график) [9].

является работа Giannoglou GD, et al. [9]. Речь идёт о 926 больных ИБС, которым произведена операция КШ или ЧКВ. В исследование включались больные через 3 мес. после коронарной реваскуляризации. Авторы считают своё исследование соответствующим критериям этического научного комитета, Good Pharmacoepidemiology Practice Guidelines и Good Clinical Practice. Для исследования качества жизни больных авторы обратились к разработчикам нового метода изучения качества жизни — к Европейскому обществу кардиологов. Исследование наблюдательное, проспективное, без наличия контрольной группы. 78,6% имели гиперхолестеринемию (ГХС) и 71,9% — артериальную гипертензию (АГ). 77% больных составляли мужчины. Средний возраст больных — $66,9 \pm 10,5$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) равнялся в среднем $28,4 \pm 4,0$ кг/м². Все больные получали БАБ как антиангинальное/антиишемическое средство первой линии. При оценке принимаемых БАБ учитывалась оптимальность дозы назначенного лечащим врачом БАБ: атенолол должен был назначаться в дозе не менее 100 мг/день, бетаксолол — 10 мг/день, бисопролол — 10 мг/день, карведилол — 100 мг/день, целипролол — 200 мг/день, метопролол — 200 мг/день, небиволол — 10 мг/день, пропранолол — 160 мг/день, соталол — 160 мг/день.

Больные обследовались и контролировались в течение четырёх месяцев. Начальные результаты обследования сопоставлялись с данными, полученными через 1 мес. и 4 мес. В процессе наблюдения 70 больных выбыли из исследования (непереносимость лекарственных средств у 30 человек, гипотензия у 6 человек, другие причины у 38 человек). Всем больным к их терапии добавляли ивабрадин (Кораксан, АО «Сервье», Франция) в дозе 5 мг 2 раза/день. При недостаточном брадикардическом эффекте на втором визите доза пре-

Таблица 1
Динамика качества жизни больных обеих групп [9]

Качество жизни п		Визит 1 (n=884)		Визит 3 (n=884)	
		%	n	%	n
Мобильность	Без проблем	470	53,2	701	79,3
	Некоторые проблемы	403	45,6	182	20,6
	Неспособность	11	1,2	1	0,1
Полное самообслуживание	Без проблем	702	79,4	803	90,8
	Некоторые проблемы	174	19,7	78	8,8
	Неспособность	8	0,9	3	0,3
Обычная активность	Без проблем	457	51,7	697	78,8
	Некоторые проблемы	411	46,5	185	20,9
	Неспособность	16	1,8	2	0,2
Боль/дискомфорт	Нет болей	177	20,0	655	74,1
	Средняя боль	666	75,3	227	25,7
	Усиливающиеся боли	41	4,6	2	0,2
Стресс/дисстресс	Нет стрессов	320	36,2	499	56,4
	Умеренные стрессы	460	52,0	361	40,8
	Усиление, учащение стрессов	104	11,8	24	2,7

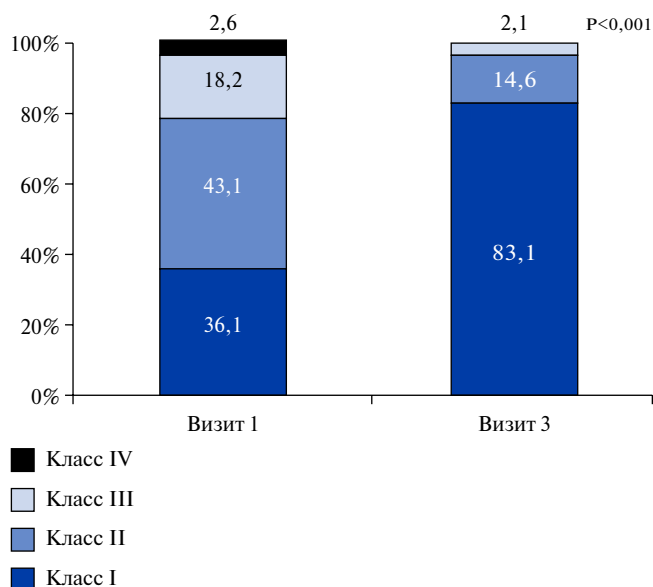


Рис. 3. Динамика ФК стенокардии под влиянием ивабрадина у больных после КШ [10].

парата увеличивалась до 7,5 мг 2 раза/день. Исходно у 85,2% больных ЧСС была на уровне более 70 уд./мин. Через 4 мес. произошло снижение ЧСС до уровня 67,8 уд./мин. У больных за период наблюдения снижение ЧСС зависело от исходной величины ЧСС: при исходной ЧСС >80 уд./мин её среднее снижение составило 22,6 уд./мин и при ЧСС <70 уд./мин — 7,5 уд./мин ($p<0,001$) (рис. 1) [9].

Как видно из рисунка 2, кроме значительного снижения уровня ЧСС, отмечается выраженное снижение приступов стенокардии и принимаемых для его купирования таблеток нитроглицерина (НТГ) (снижение почти до нулевой линии). Это свидетельствует о мощном антиангинальном эффекте ивабрадина по сравнению с периодом, когда больные находились только на максимальных дозах БАБ. Значительное снижение частоты приступов стенокардии и уменьшение приёма таблеток НТГ положительно коррелировали с сокращением ЧСС ($p=0,046$ и $p=0,006$, соответственно).

В таблице 1 представлены результаты изучения качества жизни больных. Как указывалось, авторы использовали Европейскую методику изучения качества жизни (включая ED-5D questionnaire (вопросник), EQ-5D index (индекс) и visual analogue scale (визуальная аналоговая шкала — VAS). Она имеет 5 блоков: 1 — вопросы, относящиеся к мобильности человека; 2 — самостоятельность в самообслуживании; 3 — обычная активность; 4 — наличие болевых/дискомфортных состояний и 5 — наличие стресса/дисстресса. К концу периода наблюдения основные показатели качества жизни ($n=884$) (мобильность

в быту, способность к полному самообслуживанию, повседневная активность) возросли у 80–90% больных. Такой показатель качества жизни как “боль/дискомфорт” перестал ощущаться у 74,1% (исходно этот признак равнялся 20,0%; произошло снижение почти в 4 раза!).

Изменения, произошедшие в организме больных после операций КШ или ЧКВ, выполненных на фоне ивабрадина, весьма значимы. У подавляющего большинства больных повысилась мобильность, т.е. способность быстро собраться и выполнить какую-то задачу, возможно, важную для больного. Он стал полностью независимым от других лиц при обслуживании самого себя. У него пропали болевые ощущения из-за отсутствия приступов стенокардии и, возможно, связанные с психологическими проблемами. Больного перестали беспокоить так называемые стрессовые состояния, свидетельствующие о неустойчивости настроения, возможно, невротического или депрессивного характера. Иначе говоря, больной в практическом плане стал почти здоровым человеком. Эта перемена физического и душевного состояния больного, несомненно, свидетельствовала о серьёзных изменениях в функциональных возможностях человека.

Произошло поразительное изменение ФК стенокардии (рис. 3). К конечному, третьему визиту, число больных с I ФК увеличилось с 36,1% до 83,7%. У 14,6% оказался II ФК, III ФК наблюдался только у 2,1% больных ($p<0,001$).

Одной из наиболее серьёзных работ по изучению эффективности и безопасности ивабрадина при

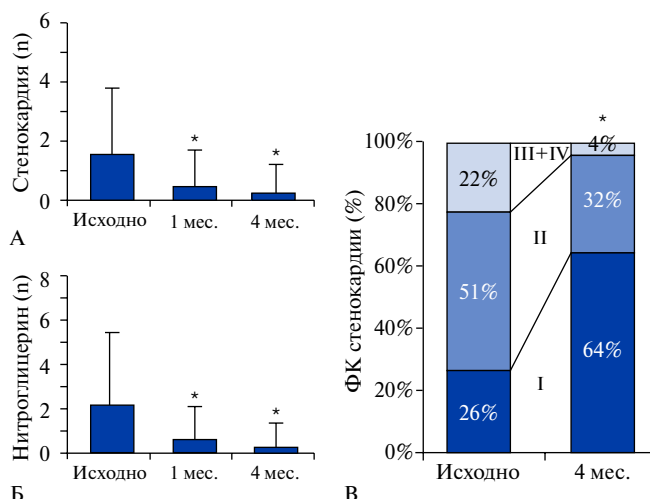


Рис. 4. Клиническая эффективность ивабрадина на фоне метопролола у больных ИБС различных групп (n=8555).

Примечание: * —

реваскуляризации миокарда у больных со стабильной стенокардией является мета-анализ Werdan K, et al. [10]. Материалы этой работы совпадают с изложенными выше данными Giannoglou GD, et al. [9]. На рисунке 4 представлены основные результаты этого исследования. Методология рассматриваемых исследований была одинаковой, так же, как и сроки наблюдения за больными. Поражает почти полное совпадение показателей антиангинальной эффективности ивабрадина (число приступов стенокардии и число принимаемых таблеток НТГ к концу исследования, т.е. через 4 мес.). Их значения приближаются к нулевой точке рисунка. Особое внимание привлекает фрагмент рисунка, посвящённый динамике ФК стенокардии. Число больных с I ФК стенокардии возросло с 26% до 64%, а число больных со II ФК уменьшилось с 51% до 32% и с III-IV ФК стенокардии — с 26% до 4%. Причём, речь идёт о больных стабильной стенокардией, лечившихся обязательно высокими дозами БАБ. Добавление ивабрадина к терапии БАБ сильнейшим образом улучшило эффект лечения БАБ [10].

В исследовании Marazia S, et al. с трёхмесячным наблюдением у больных после КШ, получавших ивабрадин (n=38) vs получавших бисопролол (n=43) были выявлены такие же изменения ЧСС, числа принимаемых таблеток НТГ и качества жизни [11]. Изучали ещё результаты пробы с шестиминутной ходьбой. Проходимое расстояние увеличилось в обеих группах: с 215 ± 53 м до 347 ± 42 м в группе бисопролола и со 180 ± 91 м до 370 ± 50 м у больных группы ивабрадина. В группе ивабрадина возросло число больных с нормализовавшейся диастолической функцией левого желудочка (ЛЖ) сердца с 24% до 79% к концу исследования. В группе, получавших БАБ число лиц с нормальной диастолической функ-

цией уменьшилось с 23% до 16%. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у них осталась без изменений. Исходно она равнялась 57%, к концу исследования — 59%.

В другом исследовании изучалась роль внутривенного введения ивабрадина при остром ИМ с подъемом сегмента ST [12]. Это было пилотное исследование с двойным-слепым методом рандомизации и с плацебо-контролем. В исследование включались больные в возрасте 40–80 лет. В первые 6 ч поступления в стационар всем больным производилось первичное ЧКВ и во всех случаях оно было эффективным. В исследование включались больные с синусовым ритмом, ЧСС >80 уд./мин и уровнем систолического артериального давления (АД) >90 мм рт.ст. Рандомизация производилась в соотношении 2 больных основной группы (n=82) vs 1 больного на плацебо (n=42). При поступлении в стационар больным основной группы сразу начинали внутривенное болюсное введение ивабрадина (5 мг) и далее капельное — еще 5 мг в течение 8 ч. Больные контрольной группы получали в/в плацебо. Первичными конечными точками наблюдения служили ЧСС и АД.

Установлено, что ЧСС к восьмому часу снижалась более быстро и выраженно у больных, получавших внутривенно ивабрадин ($22,2 \pm 1,3$ уд./мин vs $8,9 \pm 1,8$ уд./мин на плацебо; $p < 0,0001$). Не обнаружено разницы между группами по уровням АД, показателям гемодинамики, ФВ ЛЖ и параметрам креатинфосфокиназы, тропонина Т и I. Исследование показывает, что ивабрадин, вводимый внутривенно в остром периоде ИМ, достаточно быстро и существенно снижает ЧСС, не влияя на другие параметры гемодинамики.

В исследовании не оценивались конечные клинические точки, поскольку преследовалась цель установить безопасность внутривенного использования ивабрадина при остром ИМ и влияние препарата на ЧСС. Показано, у больных с ЧСС >80 уд./мин при поступлении её снижение составило в среднем 22 уд./мин (т.е. дошло до 58 уд./мин, а в контрольной группе — до 71 уд./мин). По данным многочисленных исследований, такая разница в ЧСС, в том числе при ИМ, позволяет значительно повысить выживаемость и сократить число серьезных сердечно-сосудистых событий. Следует напомнить, что больным в этом исследовании применялось первичное ЧКВ в пределах 6 ч от начала болезни [12].

Итак, впервые в большой группе больных была изучена эффективность препарата группы ингибиторов I_f -каналов синусового узла при коронарной реваскуляризации. Наиболее важные выводы касаются, в первую очередь, низкой эффективности БАБ при ЧКВ и КШ. Напомним, что каждый назначаемый БАБ был на уровне максимальной дозы, т.е. на пределе клинических возможностей. Тем не менее, достигнутое снижение ЧСС оказалось недостаточ-

ным и малоэффективным. Разительное улучшение антиангинальных и антиишемических эффектов, достигнутых ивабрадином, объясняется его дополнительным и решающим снижением ЧСС. Большая пульс-урежающая способность ивабрадина — главный фактор успеха этого препарата.

В исследовании “Euro Heart Survey Investigators” [13] ставилась цель изучить отношение врачей к ЧСС покоя у когорты больных со стабильной стенокардией и ЧСС при применении фармакологических препаратов. Это исследование проспективное обсервационное с включением в его состав 3779 больных со стабильной стенокардией. Средняя ЧСС покоя равнялась 73 уд./мин. 52,3% больных имели исходно ЧСС >70 уд./мин. Половина больных не получали хронотропную лекарственную терапию. Особенно сложная ситуация наблюдалась у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. При ХОБЛ и СД 2 типа использовались антагонисты кальция. У кардиологов БАБ были наиболее используемыми препаратами. Больным с другими заболеваниями редко назначались БАБ, а если и назначались, то в дозах явно неадекватных (метопролол в средней дозе 75 мг, бисопролол — 6 мг, карведилол — 19 мг, атенолол в дозе 55 мг/день). Авторы считают, что врачи при лечении стабильной стенокардии с помощью пульс-корректирующей терапии подходят к вопросу неадекватно; причём не только терапевты, но и кардиологи. Они не обращают внимания на необходимость недопущения у больных со стенокардией ЧСС >70 уд./мин. Высокая ЧСС сопровождалась высокой летальностью и госпитализациями в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). К сожалению, в этом исследовании ивабрадин не применялся. Приведённые примеры доказывают, что хронотропная терапия в европейском масштабе пока используется недостаточно не только в отношении ивабрадина, но и, как только что мы видели, — БАБ. Особенно неудовлетворительная ситуация с более широким применением ингибиторов I_f -каналов (ивабрадином). Препарат явно недооценён в практической деятельности врачей, в частности, после кардиологических оперативных вмешательств и коронарных интервенций.

В Российских рекомендациях “Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная

профилактика” 2016 года в разделе медикаментозная терапия ивабрадин следует рассмотреть к применению у больных после КШ, имеющих стабильную стенокардию, при синусовом ритме и ЧСС ≥ 60 уд./мин в качестве антиангинальной монотерапии при непереносимости БАБ или антагонистов кальция (или противопоказаниях к их применению), а также в комбинации с оптимальными дозами БАБ при сохранении приступов стенокардии [14].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии ивабрадину отводится роль средства для лечения рефрактерной стенокардии у больных с синусовым ритмом сердца, при непереносимости БАБ, при комбинированной терапии у больных с плохо контролируемой стенокардией [15]. Кроме того, ивабрадин предлагается для лечения больных, резистентных к медикаментозному лечению и которым невозможно использовать реваскуляризацию миокарда или результаты такого лечения недостаточно эффективны [16].

По результатам крупного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования BEAUTIFUL (10917 больных, 781 медицинский центр в 33 странах) ивабрадин показал эффективность в снижении числа фатальных и нефатальных ИМ (снижение риска на 36%; $p < 0,001$) и предотвращении операций КШ (снижение риска на 26%; $p < 0,016$) [17].

Исследование Werdan K, et al. [18] состояло из 3 частей. Все они были обсервационными, проспективными. Фрагмент ADDITIONS предусматривал добавление ивабрадина к БАБ ($n=2330$). Фрагмент REDUCTION посвящён применению ивабрадина при наличии противопоказаний или непереносимости БАБ ($n=4954$). Фрагмент RESPONSIVE посвящён лечению ИБС ивабрадином с БАБ или без них ($n=1250$). Продолжительность каждого фрагмента исследования — 4 мес. Средняя доза принимаемого больными ивабрадина соответственно названиям фрагментов составляла: 12,3 мг/день, 10,5 мг/день и 11,1 мг/день, т.е. дозировки лекарства у всех групп больных были субмаксимальными (допустимая максимальная доза — 15 мг/день). В таблице 2 представлены конечные клинические результаты исследования в трёх когортах.

У всех групп больных к концу исследования (4 мес.) произошло существенное сокращение ЧСС;

Таблица 2

Конечные результаты исследования

Показатели	ADDITIONS	REDUCTION	RESPONSIVE
Снижение ЧСС к концу исследования (уд./мин)	-19,4	-12,4	-15,4
ФК стенокардии (канадская классификация):			
I ФК (увеличение числа лиц)	Увеличение с 29% до 68%	Не применимо	Увеличение с 24% до 66%
II или III ФК (уменьшение числа лиц)	Снижение с 70% до 32%	Не применимо	Снижение с 76% до 34%

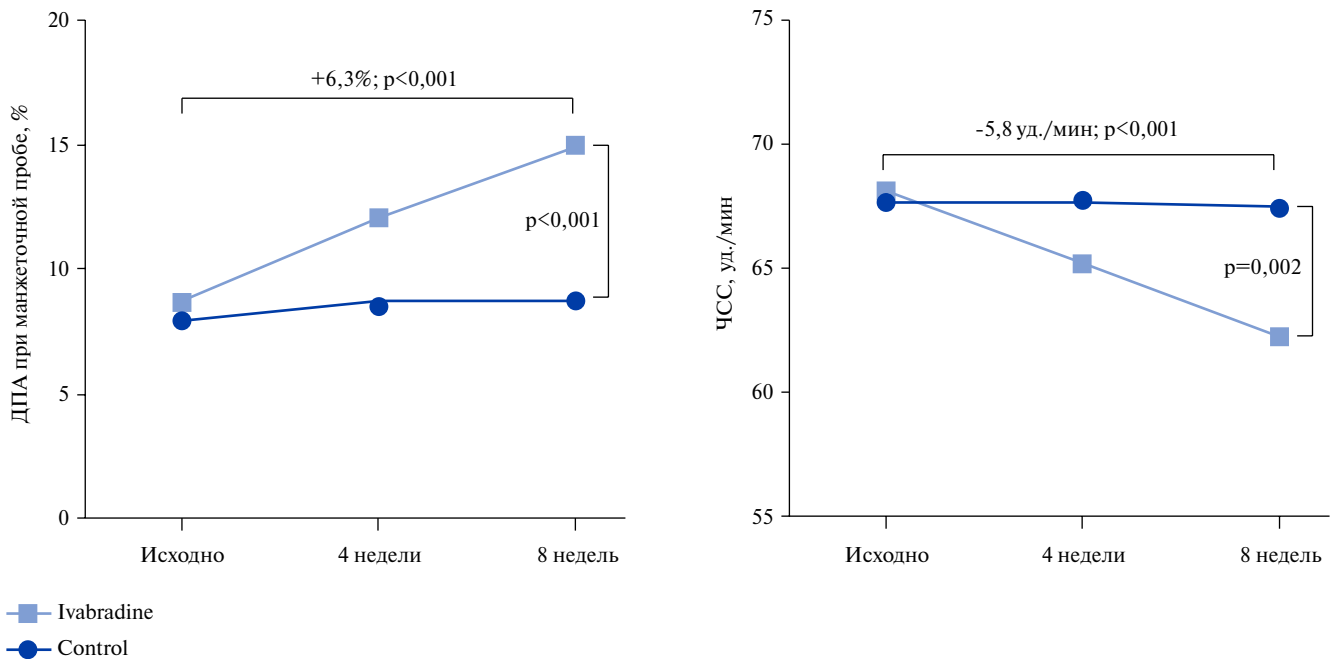


Рис. 5. Влияние ивабрадина на потокзависимую дилатацию плечевой артерии и ЧСС [25].

в группах ADDITION и RESPONSIVE значительно выросло число больных, относящихся к I ФК стенокардии, соответственно, с 29% до 68% и с 24% до 66%. В такой же степени снизилось число больных с II и III ФК стенокардии. Последние исследования дают основание использовать ивабрадин на фоне БАБ у больных со стабильной стенокардией, перенесших КШ или ЧКВ [8, 18–20].

После исследования SIGNIFY тахикардию из ряда факторов риска определили маркером развития ИБС [21]. Следует добавить, что в определённых группах больных (тяжёлая стабильная стенокардия, не поддающаяся или трудно поддающаяся лечению) с помощью ЧКВ и лечения эффективными современными лекарствами, но без пульс-урежающей терапии ивабрадином не удаётся достичь такого клинического эффекта, какой был достигнут в последних исследованиях с ивабрадином.

В России в последние годы резко увеличивается число операций КШ и ЧКВ. Следует ознакомиться с особенностями эффективности двух методических подходов к реваскуляризации миокарда. Представим результаты мета-анализа статистических данных за 1986–2003г [22]. В мета-анализ включены данные по выживаемости после КШ и ЧКВ у 3283 больных. Установлено, что выживаемость при КШ и ЧКВ за 28 мес. была сопоставима в обеих группах: относительный риск (ОР) при КШ 0,87; ОР при ЧКВ — 0,48. Хотя на первый взгляд выживаемость выше при КШ, но при статистическом анализе $p=0,6$, т.е. различия не достоверны. Комбинированная конечная точка (смерть, нефатальные ИМ и инсульт) равнялись 8,3%

при ЧКВ, 10,8 — при КШ ($p=0,3$). Повторная реваскуляризация потребовалась у 19% больных после ЧКВ и 4,7% после КШ ($P<0,00001$). Разница между группами значительная. Возобновление грудной жабы отмечалось у 18% после ЧКВ и 8,9% — после КШ ($p<0,00001$).

Последние исследования в этом направлении свидетельствуют о том, что летальность при КШ и ЧКВ примерно одинакова, по многим другим конечным точкам операция КШ достоверно опережает результаты ЧКВ [23, 24].

Плеотропный эффект ивабрадина

Установлено, что ивабрадин имеет ряд важных эффектов. Можно полагать, что эти эффекты существенно влияют на клиническую эффективность препарата. На рисунке 5 представлены (левая часть) величина диаметра плечевой артерии (ДПА) при манжеточной пробе у больных, получавших ивабрадин. Увеличение ДПА в ответ на прием НТГ значительно меньше, чем при манжеточной пробе, что свидетельствует о нивелировании дисфункции эндотелия. Правая часть рисунка показывает снижение ЧСС под влиянием лечения ивабрадином [25].

В этой ситуации возрастает значение ивабрадина как средства, восполняющего неполноценность проведённой процедуры реваскуляризации миокарда. Ивабрадин за счёт достигаемой брадикардии не только уменьшает механическую работу ЛЖ сердца и потребность миокарда в кислороде, но оказывает также плеотропное воздействие по восстановлению нарушенной функции артериального эндотелия [25].

Установлено также, что у больных ИБС под влиянием ивабрадина резервная скорость коронарного кровотока возрастает в большей степени, чем при применении бисопролола [26]. Антиишемические/антиангинальные механизмы терапевтического действия ивабрадина представлены в работах [27–29] с включением в исследования различных клинических групп больных. Антиишемические/антиангинальные эффекты ивабрадина достигаются как за счёт возрастания резервной скорости коронарного кровообращения и восстановления нарушенной функции эндотелия [26, 30], так и за счёт увеличения коллатерального коронарного кровотока при физической нагрузке [29].

Сообщается, что ивабрадин у больных с ХСН оказывает благоприятное влияние на течение этой болезни через подавление мозгового Na-уретического пептида (НУП) [31]. Речь идёт о 1956 больных ХСН, получавших ивабрадин на фоне комплексной медикаментозной терапии. 83% пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 77,8% — БАБ, 61% — диуретики, 18% — антагонисты альдостерона, 8% — сердечные гликозиды. Больные были преимущественно пожилого возраста (средний возраст — $67 \pm 11,7$ лет), мужчины составляли 56,9%. Средняя ЧСС равнялась $85 \pm 11,8$ уд./мин. У 51,1% больных был II ФК и у 37,2% — III ФК по NYHA. Признаки декомпенсации выявлены у 22,7% больных. Содержание мозгового НУП в крови у 53,9% больных было выше 400 пг/мл. Средний индекс качества жизни по методике EQ-5D QOL равнялся $0,64 \pm 0,28$. Через 4 мес. лечения ивабрадином ЧСС снизилась с $85 \pm 11,8$ уд./мин до $67 \pm 8,9$ уд./мин. Число больных с клиникой декомпенсации СН сократилось с 22,7% до 5,4%, с высокой концентрацией мозгового НУП с 53,9% до 26,7%. Число больных с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) уменьшилось до 26,7%. Показатели индекса качества жизни достоверно возросли с $0,64 \pm 0,28$ до $0,79 \pm 0,21$.

Изменения, произошедшие за 4 мес. лечения ивабрадином, на фоне достаточно полноценного комплекса препаратов, применяемых при выраженной ХСН, действительно показывают тесную связь подавления активности мозгового НУП со значительным улучшением клинического состояния больных ХСН. Результаты эффективности лечения ХСН ивабрадином приводятся и в другом исследовании [32].

Исследованиями Werdan K, et al. [8, 9] установлен важный клинический факт: ивабрадин вне зависимости от выполнения больному со стабильной стенокардией ЧКВ оказывает весьма важный положительный клинический эффект — он не только значительно уменьшает частоту стенокардии и приём таблеток НТГ, он улучшает также ФК стенокардии и качество жизни пациентов. Типичный больной с выраженной стенокардией и доказанным стенозом одной или более артерий с 70% стенозом её просвета получает от применения ивабрадина больший клинический эффект, чем от КШ и ЧКВ. Можно сказать, что ивабрадин дополняет клинические эффекты ЧКВ. Этот факт подсказывает нам необходимость добавления ивабрадина в состав медикаментозной терапии при проведении КШ и ЧКВ у больных стабильной стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.

Рассмотрим другой вопрос, посвящённый этой важной теме. В России проблема применения процедур реваскуляризации становится одной из важных. Дело в том, что до начала нового века в России кардиохирургия при ИБС очень мало применялась из-за отсутствия соответствующих возможностей. Число больных, которым производили КШ, не превышало 3–4 тыс. человек в год, ЧКВ выполнялись не более, чем у 7–8 тыс. больных в год. Ситуация с кардиохирургией коренным образом изменилась в последние 15 лет по мере выполнения проекта по созданию в стране сосудистых центров. В настоящее время в стране работают 108 кардиохирургических стационаров, выполнивших в 2015г 35861 операцию КШ. При этом в 31987 случаях хирурги использовали более прогрессивную методику реваскуляризации с помощью артериальных шунтов [33]. Быстрыми темпами увеличивается число производимых в стране ЧКВ. В 2015г эта процедура была выполнена у 149969 больных [33].

Эти данные важны в практическом плане. И ивабрадин, и кардиореабилитационные программы, основу которых составляют специальные физические тренировки, оказывают приблизительно одинаковый положительный клинический эффект. Поскольку реабилитационные методы в настоящее время имеют широкое распространение во многих странах, было бы интересно узнать, повышается ли суммарная эффективность этих двух самостоятельных методов? Этот вопрос нуждается в специальных исследованиях.

Литература

1. Aronov DM, Bubnova MG. Ivabradine supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 35–43. (In Russ.) Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиосомастика*, 2017, 8 (2): 35–43.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2007; 99 (2): 208–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.082.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no 424. *Am Heart J*. 2006; 15 (6): 1173–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.08.015.
4. Barbuti A, DiFrancesco D. Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1123: 213–23. DOI: 10.1196/annals.1420.024.

5. Borer JS, Heuzey JY. Haracterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I (f) current inhibitor. *Am J Ther.* 2008; 15 (5): 461-73. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181758855.
6. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 118 (4): 1051-7. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15505.x.
7. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine — the first selective sinus node I (f) channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (2): 222-8. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00817.x.
8. Werdan K, Ebelt H, Huding S, Hopfner F, et al. Ivabradine in combination with beta-blokers in patients with chronic stable angina after percutaneous coronary intervention. *Adv. Ther.* 2015; 32 (2): 120-37. DOI: 10.1007/s12325-015-0182-8.
9. Giannoglou GD, Giannopoulos AA, Chatzizisis YS. Lowering Heart Rate Post Revascularization: Angina and Quality of Life Improvement. *Angiology.* 2017; 68 (1): 5-7. DOI: 10.1177/0003319716632088.
10. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with Metoprolol improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: a post hoc analysis from the ADDITIONS trial. *Cardiology* 2016; 133: 83-90. DOI: 10.1159/000439584.
11. Marazia S, Urso L, Contini M, et al. The role of ivabradin in cardiac rehabilitation in patients with recent coronary artery bypass graft. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (6): 547-53. DOI: 10.1177/1074248415575963.
12. Steg P, Lopez-de-Sa E, Schiele F, et al. VIVIFY (eValuation of the Intra Venous If inhibitor ivabradine after ST-segment elevation mYocardial infarction) investigators. Safety of intravenous ivabradine in acute ST- segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary invention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur. Heart J: Acute Cardiovc Care.* 2013; 2 (3): 270-9. DOI: 10.1177/2048872613489305.
13. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J.* 2010; 86 (1014): 212-7. DOI: 10.1136/pgmj.2009.084384.
14. Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. *Cardiosomatics.* 2016; 7 (3-4): 5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. *CardioСоматика*, 2016; 3-4: 5-71.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
16. Godino C, Colombo A, Margonato A. Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Rationale for Use in Addition to and Beyond Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Drug Investig.* 2017; 37 (2): 105-20. DOI: 10.1007/s40261-016-0472-1.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 807-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
18. Werdan K, Perings S, Köster R, et al. Effectiveness of Ivabradine Treatment in Different Subpopulations with Stable Angina in Clinical Practice: A Pooled Analysis of Observational Studies. *Cardiology* 2016; 135: 141-50. DOI: 10.1159/000447443.
19. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A. Antianginal Efficacy of Ivabradine in Patients With History of Coronary Revascularization. *Angiology.* 2017; 68 (1): 10-18. DOI: 10.1177/0003319716630499.
20. Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther.* 2016; 161: 118-131. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.008.
21. Perna GP, Battistoni I, Angelini L. Heart rate modulation in stable ischemic heart disease: what we have learned from the SIGNIFY study? *G Ital Cardiol (Rome).* 2015; 16 (3): 155-60. DOI: 10.1016/j.conctc.2016.06.003.
22. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al. Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital Heart J.* 2003; 4 (4): 271-80. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2215.
23. Moreyra AE, Maniatis GA, Gu H, et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 28) Study Group. Frequency of After Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting (from an Eleven-Year Statewide Analysis). *Am J Cardiol.* 2017; 119 (2): 197-202.
24. Chang M, Lee CW, Ahn JM, et al. Outcomes of Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Drug-Eluting Stents in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65 (3): 625-30. DOI: 10.1111/jgs.14780.
25. Mangiacapra F, Colaiori, Ricottini E, et al. Heart Rate reduction by Ivabradine improvement of ENDothELial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106 (1): 69-75. DOI: 10.1007/s00392-016-1024-7.
26. Taglimonte E, Cirillo T, Rigo F, et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary artery disease: beyond the heart rate. *Adv.Ther.* 2015; DOI: 10.1007/s12325-015-0237-x.
27. Borer JS, Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I (f) current inhibitor. *Am. J Ther.* 2008; 15 (5): 461-73.
28. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine patients with chronic stable angina receiving beta-bloker therapy at 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009; 30 (5): 540-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn571.
29. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, et al. The effect of heart rate reduction by Ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart.* 2014 Jan; 100 (2): 160-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880.
30. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2011. Mar., 215 (1): 160-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.035.
31. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Ady Ther.* 2014 Sep; 31 (9): 961-74. DOI: 10.1007/s12325-014-0147-3.
32. Sagrento L, Satendra M, Longo S, Lousada N. Palma dos Reis R. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2013 Nov; 36 (11): 677-82. DOI: 10.1002/clc.22183.
33. Bokeriya LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery — 2015. Disease and congenital anomaly of circulation system. 2016, p.208. (In Russ.) Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. 2016, стр. 208. DOI: 10.24022/0236-2791-2017-59-3-181-190.