

Голосова А. Н., Гацура С. В., Ульянова Е. А., Карамышева Е. И., Дворянчикова Ж. Ю.
 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
 Минздрава РФ, Москва

ИВАБРАДИН В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ключевые слова: ивабрадин, ритмурежающая терапия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, микроциркуляция
 Ссылка для цитирования: Голосова А. Н., Гацура С. В., Ульянова Е. А., Карамышева Е. И., Дворянчикова Ж. Ю. Ивабрадин в современной фармакологии сердечно-сосудистых заболеваний – реалии и перспективы. Кардиология. 2018;58(2):68–76.

Goloso A. N., Gatsura S. V., Ulyanova E. A., Karamysheva E. I., Dvorianchikova Zh. Yu.
 A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

IVABRADINE IN MODERN PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES – REALITIES AND PROSPECTS

Keywords: ivabradine; rhythmic therapy; ischemic heart disease; arterial hypertension; microcirculation.

For citation: Golosova A. N., Gatsura S. V., Ulyanova E. A., Karamysheva E. I., Dvorianchikova Zh. Yu. Ivabradine in Modern Pharmacotherapy of Cardiovascular Diseases – Realities and Prospects. Kardiologiya. 2018;58(2):68–76.

В начале 2000-х годов фармацевтическая компания «Лаборатория Сервье» представила мировому врачебному сообществу препарат брадикардического действия ивабрадин (зарегистрирован в Европе под торговым названием «прокоралан», кораксан – в РФ). К этому времени в терапевтической практике в качестве антиишемических средств, урежающих ритм сердца, применялись β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов L-типа. Однако ряд как общих, так и свойственных каждому из них эффектов не позволял широко назначать эти препараты отдельным категориям больных. Оба класса препаратов с осторожностью применяются у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) и противопоказаны пациентам с артериальной гипотонией [1], а ритмурежающие блокаторы кальциевых каналов не показаны при систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Разработчики ивабрадина постарались учесть данные обстоятельства и предложили лекарство, способное избирательно снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС), не влияя на другие показатели сердечно-сосудистой системы.

Основная мишень ивабрадина – пейсмекерные клетки синусового узла, обладающие феноменом спонтанной диастолической деполяризации. Позволим себе напомнить о формировании потенциала действия в клетках – водителях ритма, к которым также относят атриовентрикулярный узел, волокна Пуркинье и недавно открытые миоциты вокруг легочных вен

[2]. По достижении в фазу реполяризации минимального потенциала (около 60 мВ) в мембране клетки-пейсмекера открываются F-каналы. Медленный смешанный натрий-калиевый ток (If-ток), входящий в клетку по этим каналам, повышает мембранный потенциал до порогового (20–30 мВ). С достижением порога происходит открытие кальциевых каналов с последующим током Ca^{2+} внутрь клетки, что и обуславливает фазу 0 – возбуждение потенциала действия. Таким образом, блокируя входение смешанного натрий-калиевого тока по F-каналам, ивабрадин пролонгирует время достижения порогового потенциала, уменьшая скорость спонтанной диастолической деполяризации, что снижает частоту разрядов синусового узла [3].

В экспериментальных исследованиях ивабрадина на животных были продемонстрированы благоприятные гемодинамические эффекты вследствие существенного урежения ЧСС. Так, в 2003 г. P. Colin и соавт., применяя данный препарат на собаках во время теста с физической нагрузкой, отметили отсутствие отрицательного инотропного и вазоконстрикторного эффектов на фоне дозозависимого снижения ЧСС и уменьшения потребления миокардом кислорода [4]. В работе L. Simon и соавт. были сопоставлены коронарные и гемодинамические эффекты у собак при применении пропранолола и ивабрадина [5]. Полученные результаты показали, что при сходном урежении ЧСС пропранолол значительно снижал инотропную функцию как в покое, так и при физической нагрузке

у животных, одновременно ограничивая прирост физиологической коронарной вазодилатации при возрастании интенсивности тренировки. Напротив, ивабрадин сохранял увеличение диаметра коронарных артерий, существенно не влияя на сократимость миокарда на пике физической нагрузки [5].

Последующее изучение особенностей связывания препарата с F-каналами привело к открытию концепции «зависимой терапевтической полезности», значение которой заключается в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания с ними ивабрадина. Это подразумевало возрастание эффективности ивабрадина при увеличении ЧСС, т. е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо [6].

Выявленные особенности препарата могли бы дать ему дополнительное преимущество в оптимизации фармакотерапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

В 2003 г. было проведено первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией, продемонстрировавшее преимущества ивабрадина по сравнению с плацебо в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки в снижении ЧСС, урежении эпизодов стенокардии и частоты применения нитратов короткого действия при одновременном увеличении толерантности к физической нагрузке и времени до наступления ишемии [7].

Дальнейшие клинические исследования препарата ставили своей целью сравнение антиангинального и антиишемического эффектов ивабрадина с признанными и часто применяемыми в лечении стабильной стенокардии препаратами [8, 9]. J. C. Tardif и соавт. сравнивали антиангинальный эффект ивабрадина (15 и 20 мг/сут) с ателололом (100 мг/сут), обнаружив сопоставимое снижение частоты приступов стенокардии и потребляемых нитропрепаратов при одинаковом увеличении общей продолжительности физической нагрузки, времени начала стенокардии и достижения депрессии сегмента ST до 1 мм [8].

К началу XXI века накопилось достаточно данных о неблагоприятном влиянии повышенной ЧСС покоя у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [10]; более того, существуют убедительные доказательства клинических преимуществ при ее уменьшении [11]. Следует напомнить, что действующими рекомендациями определены оптимальные значения ЧСС покоя у больных ИБС в границе 55–60 уд/мин [12, 13], у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с систолической дисфункцией ЛЖ при наличии синусового ритма <70 уд/мин [13, 14]. Безусловно, β-адреноблокаторы являются препаратами первой линии у больных данных категорий [12, 13]. Однако для достижения требуемой

ЧСС зачастую необходимо применение этих препаратов в целевых дозах, что сопровождается появлением ограничивающих побочных эффектов [15]. Это служит причиной назначения β-адреноблокаторов в меньших дозах, что соответственно отражается в увеличении числа пациентов, имеющих повышенную ЧСС [16, 17].

Было высказано предположение, что добавление ивабрадина к стандартной терапии больным ИБС, включавшей нецелевую дозу β-адреноблокаторов, оптимизирует ЧСС и улучшит клиническую симптоматику. Данная гипотеза была подтверждена в исследованиях ASSOCIATE [18, 19] и ADDITIONS [20].

Обобщая результаты трех немецких наблюдательных исследований по применению ивабрадина как в комбинации с β-адреноблокатором, так и без него у 8 555 больных со стабильной ИБС, К. Werdan и соавт. делают вывод, что ивабрадин – эффективный и хорошо переносимый антиангинальный препарат у широкого круга пациентов, наблюдающихся в повседневной клинической практике, в том числе у пациентов с сахарным диабетом, а также пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) или чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в анамнезе. Отмечено, что антиангинальная эффективность также сохраняется у пожилых людей и больных с сопутствующим приемом β-адреноблокаторов. В дополнение к этому ивабрадин улучшает качество жизни во всех проанализированных субпопуляциях [21].

В 2008 г. в журнале *Lancet* были опубликованы данные исследования BEAUTIFUL, включившего больных ИБС с нарушением насосной функции ЛЖ [22]. Анализ результатов выборки из 1507 пациентов с клиническими проявлениями и синусовым ритмом при ЧСС покоя >70 уд/мин при фракции выброса (ФВ) ЛЖ <35% продемонстрировал, что добавление ивабрадина в дозе от 5 до 7,5 мг 2 раза в сутки к стандартной терапии, включавшей β-адреноблокаторы в оптимальной (или максимально переносимой) дозе, привело к существенному уменьшению риска госпитализации и смерти от ССЗ [23]. Аналогичные результаты получены у 6 500 больных с ХСН и сниженной насосной функцией ишемической и неишемической этиологии при добавлении к медикаментозной терапии ивабрадина в исследовании SHIFT [24]. К. Swedberg и соавт. особенно отмечают, что максимальную пользу от лечения комбинацией β-адреноблокаторов с ивабрадином получают те пациенты, которые по ряду причин не могут принимать целевую дозу β-адреноблокаторов и, соответственно, имеют более высокую ЧСС. Приняв во внимание выводы исследований BEAUTIFUL и SHIFT, эксперты включили ивабрадин в клинические рекомендации по лечению больных с ХСН при наличии определенных, конкретных условий [25, 26]. Приведем действующие

на данный момент времени общепринятые показания к назначению ивабрадина [13, 25].

1. Стабильная стенокардия (только при наличии синусового ритма):

- у пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний к β -адреноблокаторам;
- у пациентов в комбинации с β -адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стенокардии, когда частота синусового ритма превышает 60 уд/мин.

2. ХСН (только при наличии синусового ритма):

- у пациентов с симптоматикой сердечной недостаточности, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин, несмотря на лечение рекомендованными целевыми (или максимально переносимыми) дозами β -адреноблокаторов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов минералокортикоидов (АРМК);
- у пациентов с симптомами сердечной недостаточности, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин, резистентных к лечению β -адреноблокаторами. Пациенты должны получать также ингибитор АПФ и АРМК.

Не вызывает сомнений, что повышенная ЧСС в покое является независимым маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [10, 27–30] и что устранение симптоматики и улучшение прогноза у широкого круга больных с ССЗ обусловлено снижением частоты синусового ритма.

Существуют ли индивидуальные благоприятные свойства у ивабрадина, способные дать ему в перспективе преимущества в лечении больных сердечно-сосудистого профиля?

В доступной литературе мы обратили внимание на несколько интересных, на наш взгляд, исследований с применением ивабрадина у больных ИБС, сочетанием ИБС с артериальной гипертензией (АГ) и хронической неадекватной синусовой тахикардией (ХНСТ). Значительная часть работ посвящена изучению влияния ивабрадина на показатель резерва коронарного кровотока (РКК) у больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла. Напомним, что под РКК понимается способность коронарной сосудистой сети увеличивать объемный кровоток соизмеримо метаболическим потребностям в конкретной гемодинамической ситуации и зависит от проходимости эпикардиальных артерий, вазодилатационных свойств микроциркуляторного русла, перфузионного давления в артериолах и внесосудистого коронарного сопротивления (внутримиокардиального давления) [31, 32]. Согласно определению РКК – это отношение коронарного кровотока во время максимальной коронарной дилатации (гиперемии) к кровотоку в покое. Общепринятым показателем

РКК является его индекс с нормальными значениями более 2 [33], однако несколько позже была предложена в качестве нормы его величина более 4 [34]. В настоящее время основными методиками оценки коронарного резерва выступают трансторакальная доплерэхокардиография передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии [35] и коронарография (КГ), дополненная системой для измерения фракционного коронарного резерва [36], где в качестве гиперемических стимулов используются аденозин, АТФ, дипиридамол, добутамин [37].

Изучая влияние ивабрадина на ЧСС и состояние коронарного кровотока у больных ИБС с использованием КГ, E. I. Skalidis и соавт. обнаружили, что добавление ивабрадина в дозе 10 мг/сут достоверно уменьшает скорость коронарного кровотока в покое и увеличивает ее на фоне гиперемии, что приводит к достоверному приросту РКК с $2,78 \pm 0,61$ до $3,51 \pm 0,81$ на фоне значительного урежения ЧСС (с 78 ± 14 до 65 ± 9 уд/мин) [38].

Другая группа исследователей под руководством E. Tagliamonte, сравнивая брадикардические и коронарные эффекты бисопролола и ивабрадина, выявила статистически значимое преимущество ивабрадина перед бисопрололом в увеличении РКК в ПМЖВ на пике гиперемии, измеряемого при трансторакальной доплерэхокардиографии через 1 мес регулярного приема препаратов при сопоставимом урежении ЧСС у больных со стабильным течением ИБС [39]. Несколько позже E. Tagliamonte и соавт. зафиксировали преимущества ивабрадина перед карведилолом в способности улучшать коронарный кровоток в ПМЖВ левой коронарной артерии как в покое, так и после стресс-теста в аналогичной группе больных [40]. Авторы предполагают наличие у ивабрадина механизма, который, по меньшей мере, частично независим от снижения ЧСС и обуславливает иное влияние на патофизиологию коронарных артерий, нежели β -адреноблокаторы.

Объяснение увеличения показателей объемного коронарного кровотока на фоне гиперемии обе группы исследователей видят в более полноценно осуществляемой сердечной диастоле. Предположены следующие механизмы:

- ивабрадин за счет блокады If-тока уменьшает поступление ионов натрия в кардиомиоциты, что приводит к снижению содержания кальция в цитозоле и улучшению обратного захвата кальция саркоплазматической сетью;
- удлинение продолжительности диастолического заполнения артерий (урежение ЧСС) без стимуляции α -адренергических вазоконстрикторных рецепторов сосудов коронарного русла, свойственной β -адреноблокаторам.

Кумулятивный эффект этих механизмов, как полагают авторы исследований, способствует удлинению диастолической перфузии и полноценному изоволюмическому расслаблению желудочков, что благоприятно влияет на функциональное состояние коронарного микроциркуляторного русла.

С начала 70-х годов прошлого столетия было убедительно доказано существование альтернативного пути кровоснабжения ишемизированного миокарда при выраженных стенозах крупных коронарных артерий, получившего название коллатерального кровотока [41]. Коллатеральные сосуды – мелкие ветви, соединяющие сегменты или одной и той же коронарной артерии, или различных коронарных артерий, выполняют роль шунтов между функционирующими коронарными артериями [42]. Предполагается, что кровотоки по коллатералам, минимальный при непораженных эпикардальных сегментах артерий, существенно возрастает в случае их окклюзии/выраженного стеноза. Основным стимулом его открытия служит повышение трансанастомозного давления, а наиболее точными его показателями полагают CFI (collateral flow index) – индекс коллатерального кровотока, CPI (collateral pressure index) – индекс коллатерального давления дистального русла, RCI (collateral resistant index) – индекс сопротивления коллатеральных сосудов [43].

В 2014 г. опубликовано проспективное исследование, ставившее своей целью сопоставление с плацебо влияния терапии ивабрадином на функцию коллатерального кровотока методом кратковременной окклюзии коронарной артерии у больных со стабильной ИБС. Терапия в течение 6 мес, включавшая ивабрадин, демонстрирует статистически значимое увеличение CFI – индекса коллатерального кровотока с 0,107 до 0,152 при снижении ЧСС в среднем на 8,1 уд/мин. Исследователи делают вывод о благоприятном влиянии урежения ЧСС при применении ивабрадина на коллатеральный кровоток у больных ИБС [44].

Согласно действующим рекомендациям по лечению ИБС, врач должен стремиться к достижению целевых ЧСС 55–60 уд/мин в покое и АД <140/90 мм рт. ст. [12]. Вместе с тем результаты ряда исследований демонстрируют увеличение риска развития ССО у пациентов с АГ при медикаментозном урежении ЧСС, преимущественно β-адреноблокаторами [45, 46]. Возможное объяснение заключается в менее выраженном снижении центрального аортального давления при использовании β-адреноблокаторов по сравнению с другими группами антигипертензивных средств, что, вероятно, способно повлиять на клинические исходы у пациентов с ССЗ [47].

Предположены следующие механизмы влияния β-адреноблокаторов на центральное АД: удлинение систолы и периферическая вазоконстрикция усилива-

ют отраженную пульсовую волну, увеличивая таким образом центральное систолическое и пульсовое давление, что имеет неблагоприятные последствия в виде усугубления ишемии миокарда и головного мозга [48].

Влияет ли терапия ивабрадином, дающая сопоставимый с β-адреноблокаторами брадикардический эффект, на показатели жесткости артериальной стенки у больных ИБС с АГ? J. G. Dillinger и соавт. сравнивали 2 группы больных ИБС с нормальным АД и синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин, получавших β-адреноблокаторы; 1-й группе был добавлен ивабрадин в дозе 15 мг/сут, 2-й группе – плацебо. Через 3 нед терапии оценивались и сопоставлялись ЧСС и показатели апplanationной тонометрии, выполняемой с помощью системы SphygmaCor («Atcormedical», Австралия) [49]. В работе определено, что лечение ивабрадином по сравнению с плацебо ассоциировалось со снижением ЧСС в покое через 3 нед ($-15,8 \pm 7,7$ против $+0,3 \pm 5,8$ уд/мин для плацебо; $p=0,001$), однако существенных различий по изменениям центрального систолического, диастолического и пульсового давлений, а также индекса аугментации не отмечалось. Выявлено, что 3-недельная терапия ивабрадином достоверно удлиняет период диастолической перфузии ($+215,6 \pm 105,3$ мс против $-3,0 \pm 55,8$ мс для плацебо; $p=0,0005$) и увеличивает индекс Бакберга – показателя жизнеспособности миокарда ($+39,3 \pm 27,6\%$ против $-2,5 \pm 13,5\%$ для плацебо; $p=0,0015$). Резюмируя полученные данные, авторы делают вывод об отсутствии негативного влияния ивабрадина на центральное АД, несмотря на урежение ЧСС, отмечая при этом улучшение кровоснабжения миокарда путем удлинения периода диастолической перфузии без уменьшения диастолического давления.

Сходные данные по влиянию на показатели ригидности артериальной стенки у больных ИБС с АГ получены при сравнении действия атенолола и ивабрадина у больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) с АГ в исследовании А. А. Шаварова и соавт. [50]. Все пациенты в начале терапии имели ЧСС >70 уд/мин и получали ацетилсалициловую кислоту, ингибитор АПФ, пролонгированную форму нифедипина, 23% – тиазидные диуретики, 29% – статины. На протяжении всего исследования больные принимали короткодействующие нитропрепараты по требованию. Средняя суточная доза назначаемых ритмуурежающих препаратов составила для ивабрадина 14,4 мг, для атенолола 137,5 мг. Через 6 нед терапии авторы отметили сопоставимое снижение ЧСС в обеих группах до 54 уд/мин, частоты ангинозных приступов, потребности в принимаемом нитроглицерине, каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВкф) с 15,5 до 14,4 м/с ($p=0,002$) в группе атенолола и с 15,9 до 13,9 м/с ($p=0,002$) в группе ива-

брадина. Различия по результатам динамики значений отмечены в тредмил-тесте: продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST или развития ангинозного приступа достоверно выросла в группе больных, получавших ивабрадин, с 548 до 640 с ($p=0,043$) и недостоверно – у пациентов, принимавших атиенолол, с 578 до 640 с ($p=0,18$); в АД, измеряемом на плечевой артерии: значительное снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. ($p=0,001$) и диастолического АД на 4,0 мм рт. ст. ($p=0,007$) в группе атиенолола. Пациенты обеих групп продемонстрировали сопоставимое снижение центральных систолического и диастолического давлений и прирост коэффициента субэндотелиальной жизнеспособности (SEVR, %). Авторы полагают, что возможными причинами положительного влияния лечения на эластические свойства аорты в обеих группах по показателю СРПВкф являются урежение ЧСС у всех больных, дополнительный гипотензивный эффект у пациентов, получивших атиенолол, и эндотелиопротективное действие ивабрадина [51]. Сопоставимость результатов по уменьшению СРПВкф в отсутствие у ивабрадина способности влиять на АД связывается также с вазоконстрикторным эффектом у атиенолола, способным нивелировать снижение АД [51].

Анализируя сдвиги в центральном контуре пульсовой волны в ходе терапии, авторы делают вывод, что значительное увеличение продолжительности времени изгнания в группе атиенолола повышает вероятность наложения центральной и отраженной волн в систолу, что и объясняет отсутствие динамики индекса аугментации. В сопоставляемой группе снижение центрального САД и отсутствие прироста продолжительности систолы позволяют предположить, что антиишемические эффекты ивабрадина обусловлены не только снижением ЧСС, но и благоприятным влиянием на параметры центрального АД и отраженной волны, что оптимизирует метаболические потребности миокарда. По мнению авторов, косвенным подтверждением такого предположения можно считать статистически значимое увеличение коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности на фоне лечения ивабрадином в сравнении с атиенололом (SEVR).

В 2009 г. мы сравнивали сердечно-сосудистые эффекты комбинаций периндоприл/метопролол тартрат и периндоприл/ивабрадин у больных ИБС с АГ через 12 и 24 нед терапии. Через 6 мес лечения мы получили сопоставимые антиишемический и антигипертензивный эффекты в обеих группах пациентов, что сопровождалось уменьшением ФК стабильной стенокардии напряжения, потребности в нитропрепаратах на фоне достижения целевых уровней АД и урежения ЧСС у всех больных, завершивших исследование. Следует

отметить, что средняя доза периндоприла по группам различалась: в группе метопролола она составила 4 мг/сут, ивабрадина – 8 мг/сут. Анализируя динамику вазомоторной функции эндотелия по показателю поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии, к концу исследования мы получили достоверный и сопоставимый его прирост более 60% в обеих группах больных ($p<0,05$), однако только у пациентов, получавших ивабрадин, произошло достоверное увеличение ПЗВД на 37,5% ($p<0,05$) уже к 12-й неделе терапии [52]. Функцию сосудов микроциркуляторного русла у всех больных мы изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии исходно, через 12 и 24 нед терапии. У больных исходно преобладали патологические гемодинамические типы микроциркуляции: доминировал спастический гемодинамический тип микроциркуляции (СГТМ, 36,3%), морфологическим субстратом которого является функциональная разреженность сосудистого русла вследствие спазма прекапиллярных сфинктеров. Регистрировались также гиперемический гемодинамический тип микроциркуляции (ГГТМ, 28,6%) и застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции (ЗСГТМ, 15,6%). Нами отмечено снижение индекса эффективности микроциркуляции на 43% в сравнении со здоровыми добровольцами, что свидетельствовало в первом случае о снижении тканевой перфузии, во втором – о дисбалансе микроциркуляции в пользу преобладания пассивных механизмов над активными. Уже через 12 нед терапии в группе пациентов, получавших периндоприл с ивабрадином, позитивные изменения в микроциркуляторном русле в виде прироста индекса эффективности микроциркуляции на 12,2% были статистически значимыми, в то время как в группе, получавшей периндоприл с метопрололом, наблюдалась лишь тенденция к улучшению. Спустя 6 мес лечения в обеих группах происходят изменения, свидетельствующие о нормализации микроциркуляции и приросте числа больных с нормоциркуляторным гемодинамическим типом микроциркуляции (НГТМ). Однако в группе, принимавшей ивабрадин, перераспределение в пользу НГТМ происходит за счет уменьшения частоты выявления СГТМ и ЗСГТМ, а в группе метопролола – за счет ГГТМ и СГТМ. Таким образом, полученные нами данные свидетельствовали о нормализующем действии на сосуды разного калибра комбинаций периндоприла как с ивабрадином, так и с метопрололом через 24 нед у больных стабильной стенокардией напряжения II ФК с АГ 1–2-й степени [53]. Однако данное улучшение функции эндотелия сосудов среднего калибра и устранение дисбаланса в регуляции вазомоторного тонуса в микроциркуляторном русле при применении комбинации периндоприла с ивабрадином

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹



10 лет
в России

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа***. Антиангинальное средство. **Показания к применению***. *Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом*: при переносимости 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 в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата 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; синотриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон; 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 внутрисердечной 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; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию 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, антибиотиков группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефинавир, 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 автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие***. *Очень часто*: изменения световосприятия (фотопсия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочно-кишечная экстрастилия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. *Нечасто*: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрастилия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. *Очень редко*: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. *Неутраченной частоты*: обмороч, 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 юнгов токов I_с-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сервиз»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/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)

АО «Сервиз». 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.

www.serviz.ru



происходит быстрее и имеет более выраженный характер, возможно, за счет отсутствия негативных свойств β -адреноблокаторов и создания более благоприятного метаболического фона в ходе терапии.

В опубликованной литературе мы обратили внимание на исследование R. Carrato и соавт., способное повлиять на более широкое использование ивабрадина у пациентов, страдающих ХНСТ [54]. ХНСТ определяется как клинический синдром, характеризующийся непароксизмальной тахикардией в покое или при физической нагрузке с приростом ЧСС, не пропорциональным интенсивности нагрузки [55]. Некоторыми качественными параметрами является суточная или дневная ЧСС более 95 уд/мин по данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы или увеличение ЧСС более чем на 25 уд/мин при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное [54], хотя отмечено, что симптомы могут возникать и при меньшей ЧСС [56]. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости трактуют ХНСТ как стойкую синусовую тахикардию в покое или неадекватно большой прирост ЧСС при минимальных физических и эмоциональных нагрузках в отсутствие видимых причин [57]. Клинические проявления данного синдрома крайне variabelны и варьируют от изолированной интермиттирующей тахикардии до мультисистемных симптомов, включая головокружение, предобморочные состояния и синкопе, головные боли, боли в грудной клетке, непереносимость физической нагрузки, одышку, усталость, абдоминальный дискомфорт, тревогу и депрессии [58]. Среди пациентов, страдающих ХНСТ, преобладают женщины молодого возраста. Патогенез ХНСТ изучен недостаточно, в качестве субстратов для этой аритмии были предложены избыточная симпатическая активность, снижение парасимпатического влияния, экто-

пическая активность синусового узла, наличие антител к β -адренорецепторам [59, 60].

В работе R. Carrato и соавт. сравнивались эффекты плацебо и ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в день на симптомы, связанные с ХНСТ. Через 6 нед терапии ивабрадином авторы отметили значительное достоверное снижение ЧСС в покое с 88 до 76 уд/мин, при вставании – с 108 до 92 уд/мин, среднесуточной ЧСС с 89 до 78 уд/мин, среднедневной с 98 до 85 уд/мин и во время физической нагрузки с 177 до 158 уд/мин. Исследуемые пациенты сообщили об устранении 70% симптомов, причем 47% больных отметили их полное прекращение. Несмотря на значительное снижение ЧСС, опосредованное ивабрадином, в группе лечения, у некоторых больных симптомы не уменьшаются или не исчезают; это позволяет предположить, что ускоренная ЧСС может быть не единственной причиной симптомов или пациенты со сходной ЧСС различаются по порогу появления симптомов. R. Carrato и соавт. делают вывод, что ивабрадин может быть важным средством для лечения больных с ХНСТ, так как его применение уменьшает симптоматику и полностью ее устраняет приблизительно у 50% пациентов, отмечая при этом, что отсутствие общего сердечно-сосудистого эффекта делает ивабрадин предпочтительным по сравнению с β -адреноблокаторами.

Не вызывает сомнения, что за недолгую историю применения ивабрадин занял свою нишу в лечении широкого круга больных ССЗ, прогрессирование и исходы которых прямо связаны с повышенной ЧСС. Несмотря на имеющиеся сведения о позитивном действии препарата на сосуды различного калибра, благоприятно влияющего на симптоматику у этих пациентов, механизмы этих воздействий требуют уточнения, так как представляется вполне вероятным, что позитивный эффект ивабрадина обусловлен не исключительно ритмурежающей компонентой лечения.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Карамышева Е. И. – д. м. н., проф., проф. кафедры фармакологии.

Кафедра госпитальной терапии № 1

Голосова А. Н. – к. м. н., доцент кафедры.

Гацура С. В. – д. м. н., проф., проф. кафедры.

Ульянова Е. А. – к. м. н., ассистент кафедры.

Дворянчикова Ж. Ю. – к. м. н., ассистент кафедры.

E-mail: golosovaalla@mail.ru

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Alla N. Golosova – MD., PhD.

E-mail: golosovaalla@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gislason G. H., Rasmussen J. N., Abildstrom S. Z. et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1153–1158.
- Postea O., Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:903–914.
- Ragueneau I., Laveille C., Jochemsen R. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:192–203.
- Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284 (2):676–682.
- Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. et al. Coronary and haemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659–666.
- Di Francesco D., John A. C. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine. A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757–1765.
- Borer J. S., Fox K., Jaillon P. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817–823.
- Tardif J. C., Ford I., Tendera M. et al. for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
- Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., Fox K. M. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393–405.
- Ho J. E., Bittner V., Demicco D. A. et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary artery disease (data from the Treating to New Targets [TNT] trial. *Am J Cardiol* 2010;105:905–911.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–1945.
- Russian guidelines “Management of stable angina”. VNOK: Moscow, 2009. Russian (Российские рекомендации «Диагностика и лечение стабильной стенокардии». ВНОК: Москва, 2009).
- 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;34:2949–3003.
- Fox K., Ford S. P. G., Tendera M. et al. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
- Ried L. D., Tueth M. J., Handberg E. et al. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398–406.
- Mc Alister F. A., Wiebe N., Ezekowitz J. A. et al. Meta-analysis: Beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–794.
- Tendera M., Fox K., Ferrari R. et al. Inadequate Heart Rate Control Despite Widespread Use of Beta-Blockers in Outpatients With Stable CAD: Findings From the International Prospective CLARIFY Registry. *Int J Cardiol* 2014;176 (1):119–124.
- Tardif J. C., Ponikowski P., Kahan T. Study Investigators ASSOCIATE. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–548.
- Tardif J. C., Ponikowski P., Kahan T. Investigators ASSOCIATE. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013;168:789–794.
- Werdan K., Ebelt H., Nuding S. et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012;101:365–373.
- Werdan K., Perings S., Köster R. et al. Efficacy of If Inhibition with Ivabradine in Different Subpopulations with Stable Angina Pectoris. *Cardiology* 2016;135 (3):141–150.
- Fox K., Ford I., Steg P. G. et al., Investigators BEAUTIFUL. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
- Fox K., Ford I., Steg P. G. et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337–2345.
- Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
- U. S. Food and Drug Administration. FDA approves Corlanor to treat heart failure [Web Page]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm442978.htm>
- Diaz A., Bourassa M. G., Guertin M. C., Tardif J. C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
- McAlister F. A., Wiebe N., Ezekowitz J. A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–794.
- Palatini P., Benetos A., Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66 (2):133–144.
- Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260 (14):2088–2093.
- Gould K. L., Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34 (1):48–55.
- Bogren H. G., Buonocore M. H. Blood Flow Measurements in the Aorta and Major Arteries with MR Velocity Mapping. *JMRI* 1994;4:119–130.
- Miller D. D., Donohue T. J., Younis L. T. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89 (5):2150–2160.
- Fearon W. F., Balsam L. B., Farouque H. M. Novel index for noninvasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107 (25):3129–3132.
- Caiati C., Montaldo C., Zedda N. et al. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999;99:771–778.
- Pijls N. H., Van Gelder B., Van der Voort P. et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183–3193.
- Mironov V. M., Merkulov E. V., Samko A. N. Assessment of fractional coronary blood flow reserve. *Kardiologia* 2012;52 (8):66–

71. Russian (Миронов В. М., Меркулов Е. В., Самко А. Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока. Кардиология 2012;8:66–71.)
38. Skalidis E. I., Hamilos M., Chlouverakis G. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Send to Atherosclerosis* 2011;215 (1):160–165.
 39. Tagliamonte 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. *AdvTher* 2015;32 (8):757–767.
 40. Tagliamonte E., Cirillo T., Rigo F. Rest and stress coronary diastolic perfusion time in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine or carvedilol: new insights into their mechanism of actions. *Eur Heart J* 2016;37 (suppl 1):3362.
 41. Levin D. C. Path ways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974;50:831–837.
 42. Cibulski A. A., Lehan P. H., Timmis H. H. Collateral regression following direct coronary revascularization in dogs. *J Cardiovasc Surg* 1973;14:390–394.
 43. Werner G. S., Emig U., Mutschke O. et al. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions: a serial assessment by intracoronary pressure and doppler recordings. *Circulation* 2003;108:2877–2882.
 44. Gloekler S., Traupe T., Stoller M. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart* 2014;100 (2):160–166.
 45. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482–1489.
 46. Law M. R., Morris J. K., Wald N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: b1665.
 47. Williams B., Lacy P. S., Thom S. M. et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
 48. Kobalava Z. D., Kotovskaya Y. V., Moiseev V. S. Arterial Hypertension: the keys to diagnosis and treatment. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR Media 2009; 864. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 864).
 49. Dillinger J. G., Maher V., Vitale C. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Hypertension* 2015;66 (6):1138–1144. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06091. Epub 2015 Sep 21.
 50. Shavarov A. A., Kiyakbaev G. K., Kobalava Z. D. Central blood pressure and arterial stiffness in patients with stable angina and arterial hypertension without left ventricle systolic dysfunction: effects of atenolol and ivabradine. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2015; 16 (3):179–186. Russian (Шаваров А. А., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. Журнал Сердечная Недостаточность 2015;16 (3):179–186.)
 51. Burns J., Mary D. A. S. G., Mackintosh A. F. et al. Arterial pressure lowering effect of chronic atenolol therapy in hypertension and vasoconstrictor sympathetic drive. *Hypertension* 2004;44:454–458.
 52. Kirichenko L. L., Golosova A. N., Gatsura S. V. et al. Comparison of endothelial function in patients with Stage I–II arterial hypertension and stable angina, receiving various bradycardic agents and perindopril. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009;7:25–31. Russian (Кириченко Л. Л., Голосова А. Н., Гацура С. В. и др. Сравнительная оценка состояния эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией I–II степени и стабильной стенокардией при применении различных брадикардических препаратов в сочетании с периндоприлом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;7:25–31).
 53. Golosova A. N., Kirichenko L. L., Gatsura S. V. Comparative study of perindopril/ivabradine and perindopril/metoprolol combinations effect on microcirculatory blood flow in hypertensive patients with coronary heart disease. 20TH European Meeting on Hypertension. Oslo June 18–23, 2010. Abstract book 2010; p 70
 54. Cappato R., Castelvécchio S., Ricci C. et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60 (15):1323–1329.
 55. Krahn A. D., Yee R., Klein G. J., Morillo C. Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6: 1124–1128.
 56. Shen W. K. How to manage patients with inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;1015–1019.
 57. Diagnosis and Management of Cardiac Arrhythmias. National Clinical Guidelines. *Kardiologicheskij Vestnik* 2014;9 (2):3–31. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости. Кардиологический вестник 2014;9 (2):3–31).
 58. Shen W. K., Low P. A., Jahangir A. et al. Is sinus node modification appropriate for inappropriate sinus tachycardia with features of postural orthostatic tachycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:217–230.
 59. Morillo C. A., Klein G. J., Thakur R. K. et al. Mechanisms of inappropriate sinus tachycardia: role of sympathovagal imbalance. *Circulation* 1994;90:873–877.
 60. Chiale P. A., Garro H. A., Schmidberg J. et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006;3:1182–1186.

Поступила 14.10.17 (Received 14.10.17)