

Григорьева Н.Ю., Вилкова О.Е., Самолюк М.О., Колосова К.С.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

Новые возможности в повышении эффективности лечения больных стабильной стенокардией

Цель Изучение антиангинального и пульсурежающего эффектов при переходе с терапии β-адрено-

блокатором (БАБ) метопролола тартратом у больных, не достигших целевого диапазона частоты сердечных сокращений (ЧСС), на комбинацию метопролола тартрата с ивабрадином у больных

стабильной стенокардией (СС).

Материалы и методы В исследование включено 54 пациента со стабильной стенокардией (СС) не выше III функцио-

нального класса (ФК), из них 35 (64,8%) мужчин и 19 (35,2%) женщин в возрасте 59 [48; 77] лет. До начала исследования, через 4 и 8 недель наблюдения у больных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и проводили суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ). Длительность наблюдения составила 8 недель. Антиангинальный и пульсурежающий эффекты назначенной терапии оценивались клинически по снижению частоты приступов стенокардии и потребности пациентов в нитратах, по снижению ЧСС, а также по влиянию на показатели СМЭКГ, характеризующие ишемию миокарда. На первом этапе всем обследованным назначен метопролол тартрат (Эгилок°, «Эгис», Венгрия) в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Больным, у которых через 4 недели лечения ЧСС в покое при осмотре оставалась выше 70 уд/мин, метопролол тартрат был заменен на фиксированную комбинацию ивабрадина/метопролола (Импликор°, «Сервье», Франция) в дозе 5/25 мг 2 раза в сутки. Таким образом, на основании достижения/недостижения целевых уровней ЧСС были сформированы две группы больных. Статистическую обработку результатов осуществляли

с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA 10,0.

Результаты Через 4 недели терапии метопрололом тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки целевая ЧСС

70 уд/мин была достигнута у 18 (33,3%) обследованных (1-я группа), не достигнута – у 36 (66,7%) (2-я группа). С целью дальнейшей коррекции ЧСС у больных 2-й группы метопролол тартрат был заменен на ивабрадин/метопролол 5/25 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели лечения ивабрадином/метопрололом у 31 (86,1%) пациента была достигнута целевая ЧСС, медиана ЧСС в покое при осмотре составила 62 [56; 70] уд/мин. Количество приступов стенокардии уменьшилось с 6 [3; 8] до 2 [1; 3] в неделю (р<0,001). При СМЭКГ средняя дневная ЧСС снизилась с 81 [76; 96] до 66 [56; 76] уд/мин (р<0,001); средняя ночная ЧСС – с 69 [73; 80] до 52 [43; 60] уд/мин

(p=0,012), ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась.

Заключение У больных стабильной стенокардией при терапии метопрололом тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки целевая ЧСС достигается лишь в 33,3% случаев. Добавление ивабрадина к БАБ метопро-

в сутки целевая ЧСС достигается лишь в 33,3% случаев. Добавление иваорадина к БАБ метопрололу тартрату, при сохранении той же дозы БАБ, позволяет достичь целевой ЧСС у 86,1% паци-

ентов и оказывает выраженный антиангинальный эффект.

Ключевые слова Стабильная стенокардия; частота сердечных сокращений; ишемия миокарда; комбинированная

антиангинальная терапия

Для цитирования Grigoryeva N. Yu., Vilkova O.E., Samolyuk M.O., Kolosova K.S. New opportunities to improve

the treatment effectiveness of patients with stable angina. Kardiologiia. 2020;60(6):47–52. [Russian: Григорьева Н.Ю., Вилкова О.Е., Самолюк М.О., Колосова К.С. Новые возможности в повышении эффективности лечения больных стабильной стенокардией. Кардиология. 2020;60(6):47–52]

Автор для переписки Григорьева Наталья Юрьевна. E-mail: grigoreva28@mail.ru

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [1, 2]. В связи с этим в действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов, как по ведению больных с артериальной гипертонией (АГ) [3], так и в рекомендациях по хроническим коронарным синдромам [4], особое внимание уделено ЧСС и лекарственным средствам, которые, кроме антигипертензивного, антиангинального, антиишемического эффектов, обладали бы еще и пульсурежающими свойствами.

В настоящее время центральное место в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями занимают высокоселективные β-адреноблокаторы (БАБ) [5, 6]. Установлено, что их применение при АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, тахиаритмии снижает риск и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияет на клинические проявления заболевания и улучшает качество жизни больных (исследования APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [7], TIBBS (Total



Ischemic Burden Bisoprolol Study) [8], CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Survival Study) [9], MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trialin Chronic HF) [10], COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group) [11], SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Interventionon Outcomes and Rehospitalisation in Seniors) [12] и др.).

Традиционными средствами, обеспечивающими достижение целевого диапазона ЧСС и восстанавливающими баланс между потребностью и доставкой кислорода к миокарду у больных ИБС, являются БАБ. В Европейских рекомендациях по хроническим формам ИБС 2013 года они относятся к антиангинальным препаратам первой линии в лечении стабильной стенокардии (СС). В актуальных Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам 2019 года БАБ не потеряли своего первостепенного значения [4]. Однако далеко не у всех больных только назначением одного БАБ удается достичь полного антиангинального эффекта и целевого диапазона ЧСС. Кроме того, назначение высоких доз БАБ может быть лимитировано сопутствующей патологией, прежде всего наличием у пациента хронических бронхолегочных заболеваний [13]. В последние годы также успешно используются препараты, селективно снижающие частоту синусовой импульсации - препарат ивабрадин, который включен в клинические рекомендации по ведению больных хроническими формами ИБС и сердечной недостаточностью [4, 14, 15].

Антиангинальная и противоишемическая эффективность селективного ингибитора If-каналов ивабрадина установлена у пациентов со СС в монотерапии и в комбинации с другими антиангинальными препаратами, включая БАБ [16, 17]. Результаты исследования BEAUTIFUL [2] показали, что ивабрадин, назначенный в дополнение к стандартной терапии, способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [2], особенно у больных с исходной ЧСС >70 уд/мин и у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии [18].

Особую ценность в последние годы приобретают исследования с использованием фиксированных комбинаций. В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании эффективности фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со СС в повседневной клинической практике показано статистически значимое снижение ЧСС и уменьшение функционального класса (ФК) стенокардии у включенных в исследование пациентов через 4 месяца лечения [19]. Добавление ивабрадина к оптимальной индивидуальной дозе БАБ ассоциировано со снижением ангинозных событий и улучшением качества жизни у боль-

ных со СС и коронарной реваскуляризацией в анамнезе [19, 20].

Нередкая необходимость усиления антиангинального эффекта БАБ с одновременным снижением ЧСС в клинической практике обуславливает актуальность данного исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучить антиангинальный и пульсурежающий эффекты при переходе с терапии БАБ метопролола тартратом у пациентов, не достигших целевого диапазона ЧСС, на комбинацию метопролола тартрата с ивабрадином у больных СС. Исследование оценено как первичное, проспективное; тип дизайна — «сравнение результатов у одного и того же пациента» и «сравнение результатов в параллельных группах».

Материалы и методы

В исследование включено 54 пациента со СС не выше III ФК, из них 35 (64,8%) мужчин и 19 (35,2%) женщин в возрасте 59 [48; 77] лет. Диагноз СС устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с клиническими рекомендациями [4, 21]. Стабильная стенокардия II ФК была у 14 (25,9%) пациентов, III ФК у 40 (74,1%) пациентов. 19 (35,2%) пациентов перенесли инфаркт миокарда без подъема сегмента ST давностью 6–18 месяцев. Этим больным проведена экстренная или ранняя селективная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией в одну коронарную артерию 1 стента у 46 (85,2%) пациентов и 2 стентов у 8 (14,8%) пациентов. Результатом явилась полная реваскуляризация коронарного сосуда. По данным контрольной ангиографии остаточный стеноз был менее 20%, других гемодинамически значимых сужений коронарных артерий выявлено не было. Гемодинамически значимым (стенозирующим коронарным атеросклерозом) считали уменьшение диаметра просвета магистральных коронарных артерий на 50% и более [22]. У 32 (59,2%) пациентов была сопутствующая АГ, у 16 (29,6%) пациентов – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 2-й степени тяжести по классификации GOLD [23], длительностью 5,0 [3,0;7,3] лет, у 6 (11,1%) пациентов – сахарный диабет (СД) 2 типа. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с Европейскими рекомендациями 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [4], в том числе антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гиполипидемические препараты, различные БАБ (бисопролол 2,5 мг/сутки или небиволол 2,5 мг/сутки). Пациенты с ХОБЛ получали ингаляционную комбинированную бронхолитическую терапию, а также БАБ бисопролол в дозе 2,5 мг/сутки или антагонист кальция верапамил в дозе 80 мг/сутки в качестве антиангинальных



препаратов. Пациенты с СД получали сахароснижающую терапию в адекватных дозах.

В исследование включали больных, у которых до начала исследования на предшествующей терапии не был достигнут целевой диапазон ЧСС 70 уд/мин [4]. Длительность наблюдения составила 8 недель. Антиангинальный и пульсурежающие эффекты назначенной терапии оценивались клинически по снижению приступов стенокардии и потребности пациентов в нитратах, по снижению ЧСС, а также по влиянию на показатели СМЭКГ, характеризующие ишемию миокарда.

Не включали больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда давностью менее 6 месяцев; имеющих XOБЛ 3-й и 4-й степеней по классификации GOLD, ХОБЛ в стадии обострения, бронхиальную астму в связи с опасностью развития бронхообструктивного синдрома при назначении БАБ; а также пациентов, у которых на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или при суточном мониторировании (СМЭКГ) регистрировались нарушения атриовентрикулярной и синоатриальной проводимости, пароксизмы устойчивых наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, а также отклонения, препятствующие интерпретации ишемии миокарда, такие как исходная депрессия сегмента ST ≥1 мм, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка при исходной депрессии сегмента ST <1 мм, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом нижегородской медицинской ассоциации (протокол №78-2-2020 от 20.01.2020). У больных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

До начала исследования, через 4 и 8 недель лечения у больных регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценивали частоту приступов стенокардии, прием короткодействующих нитратов. Всем больным проводили СМЭКГ с помощью холтеровской кардиомониторной системы «Миокард-Холтер 2» фирмы ООО «НИМП ECH» (Россия) в 12-канальном режиме, данные интерпретировались с использованием соответствующего компьютерного обеспечения. Оценивали следующие параметры СМЭКГ: средняя ЧСС в дневные и ночные часы, эпизоды брадикардии и тахикардии; количество и морфология наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, наличие пароксизмов наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма; нарушения атриовентрикулярной, синоатриальной проводимости; блокады ножек пучка Гиса; динамика сегмента ST (количество эпизодов депрессии сегмента ST, их продолжительность и максимальная величина). При интерпретации динамики сегмента ST преходящая депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм и более, длительностью 0,08 с

от точки ј и общей продолжительностью не менее 1 мин на фоне физической активности, сопровождающаяся клиникой ангинозного синдрома (по дневнику пациента), оценивалась как болевая ишемия миокарда; а депрессия сегмента ST более 2 мм, не сопровождающаяся симптоматикой, как безболевая ишемия миокарда.

На первом этапе всем обследованным назначен БАБ метопролола тартрат (Эгилок[®], «Эгис», Венгрия) в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Больным, у которых через 4 недели ЧСС оставалась выше 70 уд/мин, метопролола тартрат был заменен на фиксированную комбинацию ивабрадин/метопролол (Импликор[®], «Сервье», Франция) в дозе 5/25 мг 2 раза в сутки. Качество лечения оценивалось лечащим врачом по градациям «очень хорошо», «хорошо», «посредственно», «плохо». Таким образом, группы формировались на основании достижения/недостижения целевых уровней ЧСС. Другая терапия, в том числе сопутствующих заболеваний, на протяжении исследования не менялась.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA 10,0. Характер распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро-Уилка. Если распределение было нормальным, то результаты представляли в виде M±SD, где М – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для сравнения повторных внутригрупповых измерений применяли парный критерий Вилкоксона и критерий Фридмана.

Результаты

Через 4 недели терапии метопролола тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки ЧСС в покое при осмотре менее 70 уд/мин была достигнута у 18 (33,3%) обследованных. Эти больные в дальнейшем составили 1-ю группу обследованных. Клинически число приступов стенокардии в неделю в 1-й группе уменьшилось с 9 [2;6] до 4 [1;6] (p=0,003), потребность в нитроглицерине – с 10 [12;6] до 4 [2;7] таблеток в неделю (p<0,001).

По данным СМЭКГ, в 1-й группе средняя дневная ЧСС снизилась на 12%, средняя ночная ЧСС – на 25% (р=0,018) (табл. 1). Наблюдалось уменьшение общего количества эпизодов депрессии сегмента ST на 66%; продолжительности депрессии – на 50%. Число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) снизилось на 66%, желудочковых экстрасистол (ЖЭ) – на 79% (табл. 1).

Целевой диапазон ЧСС не достигнут у 36 (66,7%) обследованных. Эти пациенты составили 2 группу. Количество приступов стенокардии уменьшилось с 10 [8; 12] до 6 [4;10] в неделю (p<0,005), потребность в нитроглицерине – с 11 [6; 14] до 6 [3; 8] таблеток в неделю (p=0,04)



(рис. 1). Средняя дневная ЧСС снизилась на 21%; средняя ночная ЧСС – на 14% (табл. 1). Количество эпизодов депрессии сегмента ST сократилось на 75%; продолжительность депрессии сегмента ST на 60%. Количество СВЭ уменьшилось на 69%, ЖЭ – на 81%.

Обращало внимание, что пациенты 2-й группы до начала лечения имели большую ЧСС, чем пациенты 1-й группы (p<0,05), а также у них чаще встречались сопутствующие ХОБЛ и СД 2 типа, что, в том числе, могло послужить причиной синусовой тахикардии.

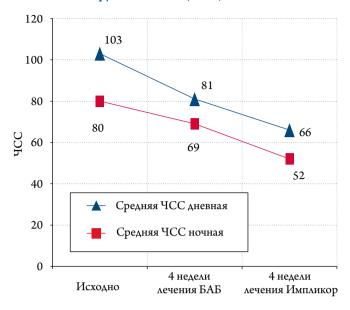
С целью дальнейшей коррекции ЧСС и усиления антиангинального эффекта у больных 2-й группы метопролола тартрат был заменен на фиксированную комбинацию ивабрадин/метопролол 5/25 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели лечения ивабрадином/метопрололом у 31 (86,1%) пациента была достигнута целевая ЧСС, в покое при осмотре ЧСС составила 62 [56; 70] уд/мин. Количество приступов стенокардии уменьшилось на 66% – c 6 [3; 8] до 2 [1;3] в неделю (p<0,001), купировались прекращением нагрузки, нитроглицерин не использовался.

При СМЭКГ средняя дневная ЧСС снизилась с 81 [76; 96] до 66 [56; 76] уд/мин (p<0,001); средняя ночная ЧСС – с 69 [73;80] до 52 [43;60] уд/мин (p=0,012) (рис. 1), ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась, число СВЭ и ЖЭ статистически значимо не изменилось.

К концу исследования у большинства больных улучшился ФК стенокардии: І ФК имели 12 (22,2%) пациентов, ІІ ФК – 36 (66,7%) пациентов, ІІІ ФК – 6 (11,1%) пациентов.

Все пациенты отметили хорошую переносимость комбинированной антиангинальной терапии БАБ метопролола тартратом и ингибитором If-каналов ивабрадином в виде фиксированной комбинации Импликор[®]. Нежелательных лекарственных реакций, в том числе зрительных симптомов, обусловленных действием ивабрадина на родственные к f-каналам h-каналы сетчатки, у обследуемых пациентов не зарегистрировано. Качество лече-

Рисунок 1. Динамика ЧСС по результатам СМЭКГ во 2-й группе больных (n=36)



ния было расценено как «очень хорошо» и «хорошо» у 34 (94,4%) пациентов.

Обсуждение

Несомненно, БАБ метопролола тартрат обладает выраженным антиангинальным, антиишемическим, а также антиаритмическим действием. У пациентов, получающих 50 мг/сут. метопролола тартрата с сохраняющимися приступами стенокардии и высокой ЧСС возможно было увеличение дозы. Однако нередко сопутствующая патология, такая как бронхиальная астма, тяжелая ХОБЛ, периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей, не позволяют назначить больным высокие дозы БАБ или даже вообще отказаться от них. Кроме того, в последние годы появились доказательства того, что включение в лечение пациентов с хронической ИБС ивабрадина сможет оказать более выраженное антиишемическое действие, чем увеличение дозы БАБ [24]. Это связано с тем, что ивабрадин обладает не только свойствами, присущито

Таблица 1. Показатели суточного ЭКГ-мониторирования исходно и через 4 недели лечения метопролола тартратом у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=36)	
	Исходно	Через 4 недели лечения	Исходно	Через 4 недели лечения
Средн. ЧСС день, уд./мин.	82 [72; 91]	72 [67; 76]*	103 [90; 123]#	81 [76; 96]*
Средн. ЧСС ночь, уд./мин.	70 [67; 72]	56 [47; 66]*	80 [76; 85]#	69 [73; 80]*
Общее количество СВЭ	328 [120; 420]	111 [85; 202]*	407 [345; 456]	123 [101; 163]*
Общее количество ЖЭ	104 [32; 125]	21 [12; 35]*	158 [120; 178]	30 [20; 45]*
Количество эпизодов депрессии сегмента ST	6 [2; 8]	2 [1; 4]*	8 [3; 10]	2[1;5]*
Продолжительность депрессии сегмента ST, мин.	24 [16; 30]	12 [4; 14]*	35 [12; 40]#	14 [8; 20]

^{**} p<0,05 достоверность различий в группе 1 и группе 2 исходно и после лечения.

[#] p<0,05 достоверность различий между показателями группы 1 и группы 2 исходно.

ЧСС –частота сердечных сокращений. СВЭ – суправентрикулярная экстрасистола. ЖЭ – желудочковая экстрасистола.



ми БАБ, такими как снижение сократительной способности миокарда и увеличение времени диастолы, но и имеет дополнительные, а именно улучшает коллатеральный кровоток, что может оказать положительное влияние на клиническое течение ИБС. Наше исследование продемонстрировало, что добавление ивабрадина к терапии БАБ действительно позволяет не только достигнуть целевой ЧСС, но и существенно снизить количество приступов стенокардии и улучшить переносимость физических нагрузок, что несомненно улучшит качество жизни пациентов.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования явилось то, что оно было не сравнительным, не рандомизированным, не контролируемым, группы формировались на основании достижения/недостижения целевых уровней ЧСС. Наличие группы сравнения, в которой больным продолжали бы титровать дозу БАБ вместо добавления ивабрадина, позволило бы с полной уверенностью сделать заключение о преимуществах комбинированной антиангинальной терапии над полнодозовой однокомпонентной. Однако в реальной клинической практике, исходя из последних рекомендаций по хроническим коронарным синдромам [4], врач имеет право выбирать стратегию ведения пациента и этапы назначения антиангинальных препаратов.

На наш взгляд, в современных условиях при лечении стенокардии II–III ФК одним из решений может являться комбинированная терапия, состоящая из БАБ и инги-

битора If-каналов ивабрадина, которая приводит к снижению ангинозных приступов, ишемических изменений в покое и при нагрузке, а также способствует достижению целевого уровня ЧСС менее 70 уд/мин, что, по сути, является стратегической задачей лечения больных СС.

Заключение

У больных СС при терапии метопролола тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки целевой диапазон ЧСС достигается лишь в 33,3% случаев, при этом у больных сохраняются приступы стенокардии и потребность в нитроглицерине, что, безусловно, требует дальнейшей коррекции терапии. Наше исследование показало, что добавление ивабрадина к БАБ метопролола тартрату, а именно перевод на фиксированную комбинацию Импликор® при сохранении той же дозы БАБ, решает сразу несколько задач: позволяет достичь целевой ЧСС у 86,1% пациентов, уменьшает частоту приступов стенокардии, снижая ФК стенокардии и улучшая клиническое течение ИБС, при этом не вызывая побочных эффектов.

Таким образом, комбинированная антиангинальная терапия БАБ с ингибитором If-каналов ивабрадином у больных СС оказывает выраженный антиишемический эффект, позволяя достичь оптимальную ЧСС и избежать возможных побочных эффектов, которые могли бы возникнуть при увеличении дозы БАБ.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beautiful Study Group, Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M.
 The BEAUTIFUL Study: Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction Baseline Characteristics of the Study Population. Cardiology. 2008;110(4):271–82. DOI: 10.1159/000112412
- 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2008;372(9641):807–16. DOI: 10.1016/ S0140-6736(08)61170-8
- 3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- 4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- 5. Jones DA, Timmis A, Wragg A. Novel drugs for treating angina. BMJ. 2013;347:f4726. DOI: 10.1136/bmj.f4726
- 6. Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Validity of the use of β-blockers in patients with chronic coronary heart disease: scientific data and clinical practice. Atmosphere. Cardiology news. 2015;3:30–7. [Russian: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Обоснованность применения β-блокаторов у больных с хроническим течением ишемической болезни сердца:

- научные данные и клиническая практика. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015;3:30-7]
- Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Brodin U et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS). European Heart Journal. 2000;21(11):901–10. DOI: 10.1053/euhj.1999.1936
- von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. Journal of the American College of Cardiology. 1995;25(1):231–8. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00345-Q
- 9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9–13
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2001;344(22):1651–8. DOI: 10.1056/ NEJM200105313442201
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in el-



- derly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal. 2005;26(3):215–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
- 13. Rasmussen DB, Bodtger U, Lamberts M, Nicolaisen SK, Sessa M, Capuano A et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. European Heart Journal Quality of Care and Clinical Outcomes. 2020;6(1):23–31. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy063
- 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 15. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A, on Behalf of the Investigators of the Prospective, Noninterventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population with Coronary Artery Disease. Treatment of Stable Angina Pectoris with Ivabradine in Everyday Practice: A Pan-Hellenic, Prospective, Noninterventional Study: The antianginal efficacy of ivabradine. Clinical Cardiology. 2015;38(12):725–32. DOI: 10.1002/clc.22479
- Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, Rudenko U, Ceconi C, Ferrari R. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Uptitration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2011;25(6):531–7. DOI: 10.1007/s10557-011-6327-3
- 17. Kaski JC, Gloekler S, Ferrari R, Fox K, Lévy BI, Komajda M et al. Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles. Open Heart. 2018;5(1):e000725. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000725
- 18. Fox K, Ford I, Steg PhG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R 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. European Heart Journal. 2009;30(19):2337–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp358
- Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, on behalf of the investigators
 of the Prospective, Non-interventional, Observational Study of the
 Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a
 Greek Population with Coronary Artery Disease. Antianginal Efficacy
 of Ivabradine/Metoprolol Combination in Patients with Stable Angina.
 Clinical Cardiology. 2016;39(12):697–702. DOI: 10.1002/clc.22585
- Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A. Antianginal Efficacy of Ivabradine in Patients with History of Coronary Revascularization. Angiology. 2017;68(1):10–8. DOI: 10.1177/0003319716630499
- 21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(7):7–79. [Russian: Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A и др. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(7):7-79]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79
- Rosenthal RL. The 50% Coronary Stenosis. The American Journal of Cardiology. 2015;115(8):1162–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.553
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD).
 Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2019 report). Av. at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf. 2019.
- 24. Sujayeva V.A. Optimal medical therapy of stable angina: the place of an ivabradine modern antianginal medicine. Medical news. 2018;1(280):55–60. [Russian: Суджаева О.А. Оптимальная медикаментозная терапия стабильной стенокардии: место ивабрадина современного антиангинального лекарственного средства. Медицинские новости. 2018;1(280):55–60]