

## Использование селективного ингибитора I<sub>f</sub>-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда

С.А. Сайганов\*, Ю.Н. Гришкин

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава.  
Санкт-Петербург, Россия

## Selective I<sub>f</sub>-channel inhibitor ivabradine in the treatment of sinus tachycardia in coronary heart disease patients with acute heart failure and inferior myocardial infarction

S.A. Sayganov\*, Yu.N. Grishkin

St. Petersburg Medical Academy of Post-Diploma Medical Education. St. Petersburg, Russia

**Цель.** Определить эффективность ивабрадина для уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при острой сердечной недостаточности (ОСН).

**Материал и методы.** Обследованы 40 больных инфарктом миокарда (ИМ) нижней локализации и ОСН, лечившихся дофамином. Больные были рандомизированы на группу А (n=21), получавшую 10-20 мг/сут. ивабрадина, и группу Б (n=19) — группу контроля (ГК). Больным измеряли ЧСС и выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование.

**Результаты.** ЧСС в группе А снижалась уже через 12 ч после начала приема ивабрадина со  $106,4 \pm 2,7$  до  $98,5 \pm 2,8$  уд/мин ( $p < 0,05$ ), тогда как в ГК в первые сут. снижение ЧСС не наблюдалось. К 14 дню заболевания ЧСС снизилась в обеих группах, однако у больных группы А она была достоверно ниже —  $81,5 \pm 1,8$  vs  $91,6 \pm 2,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) при примерно одинаковых исходных значениях. По результатам ЭхоКГ в группе А в динамике возрастала фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с  $29,4 \pm 1,7$  до  $34,9 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ) при отсутствии его дилатации, тогда как в ГК к 14 сут. заболевания прироста ФВ ЛЖ не было, а ЛЖ увеличивался с  $56,8 \pm 1,1$  до  $60,5 \pm 1,2$  мм ( $p < 0,005$ ).

**Заключение.** Ивабрадин снижает ЧСС при ОСН, что способствует улучшению сократительной способности ЛЖ и препятствует его дилатации в дальнейшем.

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ивабрадин, синусовая тахикардия.

**Aim.** To assess the effectiveness of ivabradine therapy in heart rate (HR) reduction among patients with acute heart failure (AHF).

**Material and methods.** In total, 40 dopamine-treated patients with inferior myocardial infarction (MI) were examined. All participants were randomised into Groups A (n=21; ivabradine dose 10-20 mg/d) and B (n=19; controls). In all patients, HR was measured, and echocardiography was performed.

**Results.** In Group A, HR decreased as early as 12 hours after the start of ivabradine therapy, from  $106,4 \pm 2,7$  to  $98,5 \pm 2,8$  bpm ( $p < 0,05$ ), while in Group B, no HR reduction was observed in the first 24 hours. By Day 14, HR was reduced in both groups. In Group A, however, it was significantly lower —  $81,5 \pm 1,8$  vs.  $91,6 \pm 2,5$  bpm ( $p < 0,001$ ), despite similar baseline HR levels. According to the echocardiography results, Group A demonstrated an increase in left ventricular ejection fraction (LV EF), from  $29,4 \pm 1,7$  to  $34,9 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ), without LV dilatation. In Group B, no LV EF increase was observed by Day 14, and LV size increased from  $56,8 \pm 1,1$  to  $60,5 \pm 1,2$  mm ( $p < 0,005$ ).

**Conclusion.** Ivabradine reduced HR in AHF, which was associated with improved LV contractility and prevented further LV dilatation.

**Key words:** Acute heart failure, myocardial infarction, ivabradine, sinus tachycardia.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: sergey.sayganov@spbmapo.ru

Тел.: 8 812 948 40 93

[С.А. Сайганов (\* контактное лицо) — ученый секретарь, доцент кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского, Ю.Н. Гришкин — д.м.н.].

Острая сердечная недостаточность (ОН) является одной из главных причин летальности при инфаркте миокарда (ИМ). Развитие ОН связано со значительным объемом поражения миокарда, когда нарушения локальной сократимости (ЛС) приводят к снижению глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Снижение глобальной сократимости закономерно ведет к уменьшению сердечного выброса (СВ) с уменьшением перфузионного давления в тканях [1,2].

Снижение СВ включает компенсаторные механизмы для поддержания перфузии органов и тканей, одним из которых является увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Однако компенсаторное увеличение ЧСС зачастую оказывается избыточным и, вместо повышения перфузионного давления, происходит нарастание сердечной недостаточности (СН).

Борьба с синусовой тахикардией при развитии ОН представляет собой достаточно сложную проблему по причине наличия ИМ. Особенно остро эта проблема встает при назначении препаратов инотропной поддержки — дофамина и добутамина, поскольку их положительный инотропный эффект сочетается с положительным хронотропным воздействием. Основные препараты, используемые при ИМ —  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), однако в случае острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) при ИМ применять их невозможно из-за отрицательного инотропного действия. Что касается дигоксина, то он резко повышает электрическую нестабильность миокарда и способствует возникновению фибрилляции желудочков. Известно, что значимого уменьшения ЧСС на фоне синусового ритма при применении дигиталиса, как правило, не происходит, что также ограничивает его применение при ОЛЖН на фоне ИМ. Таким образом, для устранения тахикардии при ОН у больных ИМ необходим препарат, способный снижать ЧСС без отрицательного инотропного воздействия на миокард. Такими свойствами обладает селективный ингибитор  $I_f$ -каналов ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) [3].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности ивабрадина при синусовой тахикардии у больных ИМ, осложненным ОЛЖН, а также изучение влияния эффекта снижения ЧСС в остром периоде ИМ на сократимость и размеры ЛЖ в подостром периоде.

## Материал и методы

Были обследованы 45 больных острым ИМ (ОИМ) нижней локализации, осложненным ОЛЖН с признаками гипоперфузии органов и тканей — сердечный индекс (СИ)  $< 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>, требующими введения дофамина в дозе  $\geq 5$  мкг/кг/мин. Все больные поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые сут. заболевания. У всех пациентов был синусовый ритм с ЧСС  $\geq 90$  уд/мин. Методом

случайного распределения больные были рандомизированы в группы А и Б. Группы были однородны по возрасту и половому составу. В окончательную статистическую обработку не были включены умершие пациенты: 2 больных, лечившихся ивабрадином, и 3 больных из группы контроля (ГК). Таким образом, в конечном итоге в исследование вошли 40 пациентов. Группа А (n=21) — 11 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $66,5 \pm 1,6$  лет, лечение ивабрадином. ГК (группа Б) состояла из 19 пациентов: 13 мужчин и 6 женщин, средний возраст  $65,2 \pm 1,8$  лет.

Пациенты группы А получали ивабрадин в начальной дозе 5 мг. Если в течение 12 ч ЧСС не снижалась  $< 90$  уд/мин, дозу препарата увеличивали до 10 мг каждые 12 ч. При снижении ЧСС за 12 ч  $< 90$  уд/мин дозировка препарата оставалась прежней — 5 мг каждые 12 ч. Показанием для отмены препарата в период лечения ОЛЖН было снижение ЧСС  $< 80$  уд/мин. После купирования симптомов ОЛЖН в отсутствие противопоказаний больным вместе с ивабрадином назначали  $\beta$ -АБ. Если пациент получал препарат в дозе 10 мг/сут., а ЧСС снижалась  $< 60$  уд/мин, ивабрадин отменяли. Если же на момент снижения ЧСС доза препарата составляла 20 мг/сут., ее снижали до 5 мг 2 раза в сут.

В первые сут. заболевания каждые 6 ч регистрировали частоту синусового ритма, систолическое артериальное давление (САД), а также инвазивным способом измеряли давление в легочной артерии (ДЛА).

Оценивали время стабилизации состояния пациентов обеих групп до момента самостоятельной стабилизации гемодинамики без необходимости инотропной поддержки. Стабильность состояния оценивали каждые 6 ч. кроме первых сут. ЧСС фиксировали на 14 сут. болезни. В обеих группах определяли сроки госпитализации с расчетом среднего количества койко-дней нахождения на стационарном лечении.

Всем пациентам в первые и 14 сут. заболевания выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Определяли размеры левых камер сердца, сократительную способность миокарда ЛЖ, индекс ЛС (ИЛС) и площадь пораженного миокарда ЛЖ в процентном отношении пораженных сегментов к общему количеству сегментов ЛЖ. Глобальную сократимость миокарда ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ), определяемой в двухмерном режиме методом Симпсона. ЛС миокарда определяли путем расчета ИЛС миокарда ЛЖ и площади пораженного миокарда в процентном отношении. Размеры левых камер сердца определяли измерением переднезаднего размера ЛЖ в М-режиме из парастерального доступа по продольной оси на уровне папиллярных мышц в диастолу (ЛЖд) и поперечного размера левого предсердия (ЛП) в том же доступе на уровне аорты в систолу (ЛПс). В том же доступе определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗС). Определения размеров правого желудочка (ПЖ) проводили в М-режиме из парастерального доступа по длинной оси на уровне хорд митрального клапана в диастолу (ПЖд), а поперечный размер правого предсердия в систолу (ППс) измеряли в четырехкамерном доступе.

Для статистической обработки результатов рассчитывали средние величины (М) и стандартную ошибку средних (m). Сравнивали средние величины, используя t-критерий Стьюдента.

Применение ивабрадина у больных с ОН для коррекции избыточной тахикардии было одобрено локальным этическим комитетом СПб ГУЗ “Городская Покровская больница”, на базе которой выполнялось данное исследование.

Таблица 1

Исходные данные пациентов исследуемых групп,  $M \pm m$ 

| Показатель                    | Группа А  | ГК         |
|-------------------------------|-----------|------------|
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup>      | 2,0±0,1   | 1,9±0,2*   |
| ДЛА, мм рт.ст.                | 69,1±2,9  | 63,3±3,0*  |
| АД, мм рт.ст.                 | 103,2±3,1 | 105,4±2,8* |
| ЧСС, в 1 мин                  | 106,4±2,7 | 108,2±2,5* |
| Частота дыхания               | 18,2±1,1* | 17,9±0,9*  |
| ЛЖд, мм                       | 58,8±1,2  | 56,8±1,1*  |
| ФВ, %                         | 29,4±1,7  | 31,5±1,6*  |
| ИЛС                           | 2,1±0,05  | 2,0±0,04*  |
| Объем пораженного миокарда, % | 52,8±1,9  | 53,5±2,1*  |

Примечание: \* — ( $p > 0,05$ ) между исходными показателями в группе А и ГК.

## Результаты

При поступлении в стационар на фоне лечения дофамином клиническая картина ОЛЖН в обеих группах значимо не отличалась (таблица 1). У пациентов группы А и ГК было повышено ДЛА —  $69,1 \pm 2,9$  и  $63,3 \pm 3,0$  мм рт.ст. ( $p > 0,05$ ) и снижен СИ —  $2,0 \pm 0,1$  и  $1,9 \pm 0,2$ , соответственно ( $p > 0,05$ ). Также примерно одинаковыми были морфофункциональные показатели ЛЖ. Различий в его диаметре, ФВ, площади и глубине поражения в группах не наблюдалось (таблица 1). Исходная ЧСС после начала лечения дофамином составила  $106,4$  уд/мин в группе А и  $108,2$  уд/мин в ГК ( $p > 0,05$ ).

Различия между группами по динамике ЧСС появились уже в первые 12 ч от начала наблюдения (рисунок 1). В группе А в первые 6 ч достоверного снижения ЧСС не наблюдалось ( $102,3 \pm 2,9$ ), но к 12 ч заболевания ЧСС у больных, получавших ивабрадин, снизилась с исходных  $106,4 \pm 2,7$  уд/мин до  $98,5 \pm 2,8$  уд/мин ( $p < 0,05$ ) с дальнейшим снижением к 24 ч до  $94,7 \pm 3,1$  уд/мин. ЧСС в ГК в первые сут. заболевания существенно не изменялась и составила в те же временные промежутки:  $108,2 \pm 2,5$ ;  $106,3 \pm 2,4$ ;  $104,8 \pm 2,3$  и  $104,4 \pm 2,5$  уд/мин, соответственно ( $p > 0,05$ ). Снижение ЧСС  $< 90$  уд/мин к 12 ч заболевания было достигнуто только у 5 больных на фоне начальной дозы ивабрадина.

У остальных 16 больных доза препарата была увеличена до 10 мг каждые 12 ч.

Оценка времени стабилизации состояния выявила более короткие сроки необходимости инотропной поддержки у больных группы А. Если у пациентов, лечившихся ивабрадином, среднее время внутривенной (в/в) инфузии дофамина в сочетании с нитратами или без них составило  $52 \pm 4,9$  ч, то в ГК инотропную поддержку и терапию вазодилаторами проводили в среднем  $69,4 \pm 5,3$  часа ( $p < 0,05$ ).

После стабилизации состояния для лечения ХСН в отсутствие противопоказаний пациентам назначали  $\beta$ -АБ, начиная с минимальных дозировок, рекомендуемых как стартовые для каждого препарата. В группе А  $\beta$ -АБ были назначены 17 больным. У 4 пациентов, исходно получавших ивабрадин,  $\beta$ -АБ назначены не были в связи с артериальной гипотензией. На фоне приема  $\beta$ -АБ у 2 из 17 больных было отмечено снижение ЧСС  $< 60$  уд/мин. Один из них получал по 5 мг ивабрадина дважды в сут., и препарат был отменен. Второму пациенту, принимавшему 10 мг ивабрадина дважды в сут., доза препарата была снижена в 2 раза. В ГК после стабилизации состояния 4 из 19 больных  $\beta$ -АБ не получали из-за гипотензии и одышки.

Анализ ЧСС на 14 сут. по сравнению с первыми сут. заболевания показал, что частота синусового ритма снизилась в обеих группах, что, вероятно, было связано

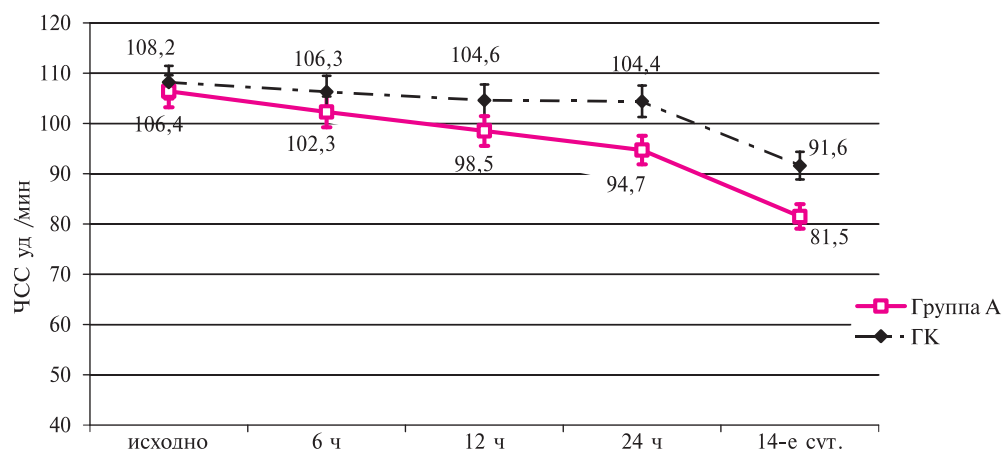


Рис. 1 Динамика ЧСС в группе А и ГК в течение 1 сут. и на 14 сут. заболевания.

Таблица 2

ЭхоКГ показатели больных в группе А и ГК ( $M \pm m$ )

| Показатели                    | Группа А |           | ГК       |           |
|-------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|
|                               | 1 сут.   | 14 сут.   | 1 сут.   | 14 сут.   |
| ЛЖд, мм                       | 58,8±1,2 | 60,2±1,1  | 56,8±1,1 | 60,5±1,2* |
| ТМЖП, мм                      | 11,8±0,4 | 12,0±0,4  | 11,9±0,2 | 11,9±0,2  |
| ТЗС, мм                       | 12,3±0,3 | 11,0±0,3* | 12,0±0,3 | 10,9±0,2* |
| ФВ Симпсон, %                 | 29,4±1,7 | 34,9±1,8* | 31,5±1,6 | 32,8±1,6  |
| ИЛС                           | 2,1±0,05 | 2,2±0,06  | 2,0±0,04 | 2,2±0,06* |
| Объем пораженного миокарда, % | 52,8±1,9 | 51,9±2,0  | 53,5±2,1 | 54,4±1,9  |
| ЛПс, мм                       | 47,1±0,9 | 50,2±1,0* | 45,7±1,2 | 49,5±1,1* |
| ПЖд, мм                       | 24,6±0,7 | 25,1±0,9  | 23,5±1,1 | 24,1±1,2  |
| ППс, мм                       | 43,1±1,5 | 43,0±1,7  | 44,2±1,5 | 44,3±1,3  |

Примечание: \* — достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями у больных в группе А и ГК между 1 и 14 сут. заболевания.

с использованием  $\beta$ -АБ. У пациентов группы А ЧСС в промежутке между 24 ч от начала и 14 сут. заболевания снизилась с  $94,7 \pm 3,1$  до  $81,5 \pm 1,8$  уд/мин ( $p < 0,001$ ). В ГК в этот же промежуток времени ЧСС снижалась со  $104,4 \pm 2,7$  до  $91,6 \pm 2,5$  уд/мин ( $p < 0,005$ ). Сравнение этого показателя в группе в первые сут. заболевания и на 14-е сут. показало, что при примерно одинаковой исходной ЧСС —  $106,4 \pm 2,7$  уд/мин в группе А и  $108,2 \pm 2,5$  уд/мин в ГК ( $p > 0,05$ ) к 14-м сут. болезни в группе А значения ЧСС были существенно ниже —  $81,5 \pm 1,8$  vs  $91,6 \pm 2,5$  уд/мин в группе А и ГК, соответственно ( $p < 0,001$ ).

ЭхоКГ исследование на 14 сут. заболевания значимого ремоделирования ЛЖ в группе А не выявило (таблица 1), тогда как у больных в ГК имело место достоверное расширение полости ЛЖ. Если в первые сут. ИМ в ГК переднезадний размер ЛЖ составлял в среднем  $56,8 \pm 1,1$  мм, то на 14 сут. заболевания он в среднем достоверно увеличился до  $60,5 \pm 1,2$  мм ( $p < 0,005$ ). Динамика показателей сократительной способности ЛЖ в группах тоже была разной. В группе А было отмечено увеличение ФВ ЛЖ с исходных  $29,4 \pm 1,7$  % до  $34,9 \pm 1,8$  % к 14 сут. заболевания ( $p < 0,05$ ). В отличие от пациентов группы А аналогичный показатель в ГК существенно не изменился к 14 сут. —  $31,5 \pm 1,6$  и  $32,8 \pm 1,6$  % в 1 и 14 сут., соответственно ( $p > 0,05$ ). ИЛС ЛЖ в группе А к 14 сут. заболевания существенно не изменился (таблица 2), тогда как в ГК ИЛС к 14 сут. умеренно (но достоверно) увеличился с  $2,0 \pm 0,04$  до  $2,2 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ). Площадь пораженного миокарда в динамике в группе А и ГК существенно не менялась, хотя в ГК тенденция к ее увеличению имела место (таблица 2). В обеих группах в динамике было установлено увеличение размеров ЛП и уменьшение ТЗС ЛЖ. Существенная динамика со стороны размеров правых камер сердца отсутствовала.

Сроки госпитализации были меньше у пациентов, лечившихся ивабрадином. Среднее количество койко-дней в группе А было равно  $19,5 \pm 0,7$  vs  $23,5 \pm 0,8$  в ГК ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

ОН в острой стадии ИМ является одной из основных причин смертности. Традиционное лечение нарушений гемодинамики при снижении сократительной способности ЛЖ заключается во в/в введении нитратов, назначении диуретиков при повышении давления в ЛА и появлении признаков застоя в малом круге кровообращения. При наличии признаков гипоперфузии органов и тканей на фоне гипотензии или появлении симптомов кардиогенного шока используют препараты инотропной поддержки (дофамин, добутамин, норадреналин и др.) [4,5].

Причин тахикардии, развивающейся при ОН в остром периоде ИМ, может быть несколько. Во-первых — компенсаторный механизм, направленный на поддержание минутного объема кровообращения в условиях снижения СВ. Во-вторых — это рефлекторное увеличение ЧСС в ответ на повышение ДЛА. ЧСС может увеличиваться в ответ на снижение парциального давления кислорода крови, это может быть реакцией на увеличение парциального давления углекислого газа; при повышении активности симпатoadренальной системы на фоне стрессового состояния организма. Наконец, ЧСС, как правило, увеличивается при использовании дофамина, добутамина и норадреналина.

Увеличение ЧСС до 80—100 уд/мин компенсаторно повышает СВ, однако тахикардия  $> 90$  уд/мин значительно повышает потребность миокарда в кислороде. Это может вызывать возвратную ишемию миокарда, приводить к расширению зоны ИМ, и, тем самым, усугублять нарушение систолической функции миокарда ЛЖ [6]. Чрезмерная тахикардия, наоборот, уменьшает СВ с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ. Результатом является уменьшение СИ, способствующее развитию кардиогенного шока и повышению ДЛА с нарастанием явлений отека легких [7].

Применение ивабрадина для снижения ЧСС при ХСН уже описано в литературе. При раннем назначении ивабрадина при ХСН был получен эффект сохранения ФВ и предотвращения ремоделирования ЛЖ [8].



Литературные источники, посвященные использованию ивабрадина при ОСН у больных ОИМ, в целом немногочисленны. Есть сведения о положительном опыте применения ивабрадина у больных с острой дисфункцией ЛЖ. Сравнивая ивабрадин с метопрололом, было отмечено увеличение ФВ ЛЖ при применении ивабрадина после первичной коронарной ангиопластики у больных со сниженной сократительной способностью ЛЖ на фоне переднего ИМ [9]. Кроме применения ингибитора  $I_f$ -каналов при остром коронарном синдроме, описано нескольких случаев снижения избыточной ЧСС при лечении ивабрадином больных с ОСН на фоне терапии вазопрессорами [10]. Появились работы теоретического обоснования назначения ивабрадина при ОЛЖН на фоне ИМ, результатом которых был вывод о возможности использования препарата для уменьшения ЧСС и сохранения сократительной способности ЛЖ [7].

Результаты настоящего исследования показали, что с первых сут. заболевания у больных ИМ и ОСН, лечившихся добутамином, ивабрадин заметно снижал ЧСС. Устранение чрезмерной тахикардии при лечении ОСН позволяло у этой группы больных уменьшить время стабилизации состояния по сравнению с пациентами, не получавшими ивабрадин. Вероятно, это связано с возможностью более эффективно реализовать закон Франка-Старлинга на фоне более продолжительной диастолы. Вторым положительным эффектом может служить улучшение кровоснабжения миокарда ЛЖ. Поскольку кровоток в коронарных артериях осуществляется в диастолу, то чем она продолжительней, тем меньше вероятность возвратной ишемии, а, следовательно, и меньше участков с ишемической дисфункцией миокарда ЛЖ.

Продолжение приема ивабрадина во время госпитализации в дозе 5–10 мг каждые 12 ч не препятствовало назначению стартовых доз  $\beta$ -АБ, что предполагает широкое применение комбинации этих препаратов для продолжения лечения после снятия симптомов ОСН.

## Литература

1. И. Е. Ганелина Острый инфаркт миокарда. Основные осложнения. В книге "Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца" под редакцией И. Е. Ганелиной. Санкт-Петербург "Наука" 2004; 248–65.
2. В. В. Руксин Неотложная кардиология. Санкт-Петербург "Невский диалект" 2007; 512 с.
3. Stieber J. Ivabradine: pharmacodynamic aspects of its clinical use. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30(8): 633–41.
4. Iakobishvili Z, Hasdai D. Cardiogenic shock: treatment. *Med Clin North Am* 2007; 91(4): 713–27.
5. Krivokuca M, Werdan K. Therapy of acute heart failure. Emergency therapy. *Internist* 2000; 41(2) Pt.1: 127–36.
6. Д. У. Акашева Частота сердечных сокращений и острый коронарный синдром: механизмы взаимосвязей и возможности медикаментозного воздействия. *Кардиология* 2009; 40(9): 82–9.
7. Post F, Mynzel T. Ivabradine — a new therapeutic option for cardiogenic shock? *Herz* 2009; 34(3): 224–9.
8. Reil JC, Reil GH, Buhm M. Heart rate reduction by  $I_f$  (f)-channel inhibition and its potential role in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19(5): 152–7.
9. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. *J Card Fail* 2009; 15(10): 856–63.
10. Link A, Reil JC, Selejan S, Bohm M. Effect of ivabradine in dobutamine induced sinus tachycardia in a case of acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98(8): 513–5.

Поступила 09/02—2010