

Роль препаратов с отрицательным хронотропным эффектом в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью

Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Соколова И. Н.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Минздрава России. Москва, Россия

Цель — оценить важность правильного использования препаратов с отрицательным хронотропным эффектом у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью для изменения течения и прогноза. Обоснованы возможность и целесообразность комбинированного назначения β -адреноблокаторов (β -АБ) и блокатора I_f тока — ивабрадина. Проанализирована ситуация с назначением и титрацией доз этих классов препаратов в реальной российской клинической практике ведения пациентов на амбулаторном этапе. Сделано заключение о необходимости формирования у врачей активной позиции в лечении пациентов, основанной на понимании необходимости

и пользы титрации доз препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, их комбинации для улучшения течения заболевания, качества жизни пациентов с ИБС и уменьшения клинической симптоматики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, блокатор I_f тока, ивабрадин, комбинированная терапия, прогноз, стенокардия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 81-86

Поступила 11/10-2013

Принята к публикации 12/10-2013

Role of medications with negative chronotropic effect in the treatment of patients with coronary heart disease and heart failure

Glezer M.G., Astashkin E.I., Sokolova I.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The study aim was to assess the importance of adequate administration of medications with negative chronotropic effect in the improvement of clinical course and prognosis among patients with coronary heart disease (CHD) and heart failure. The possibility and appropriateness of combination therapy with β -adrenoblockers (β -AB) and an I_f channel blocker ivabradine is justified. The authors analyse current real-world trends in the administration and dose titration of these medications among ambulatory Russian patients. Russian doctors need to be more active in

the treatment of patients with CHD and heart failure and better understand the need for and benefits of dose titration of medications with negative chronotropic effect, as well as the importance of combination therapy for the improvement of clinical course, prognosis, and quality of life.

Key words: coronary heart disease, heart failure, β -adrenoblockers, I_f channel blocker, ivabradine, combination therapy, prognosis, angina.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 81-86

Ишемия миокарда — состояние, которое возникает при несоответствии между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к тканям. В связи с этим существуют классические подходы к лечению — повысить доставку крови к миокарду и снизить потребность. Хорошо известно, что частота сердечных сокращений (ЧСС), является одним из компонентов, который наряду с величиной артериального давления (АД) и сократимостью миокарда, определяет потребность миокарда в кислороде.

Поэтому в рекомендациях по лечению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) научных обществ российских, американских, европейских кардиологов [1–3] предлагается у этих пациентов снижать АД до 140–130/90–80 мм рт.ст. и ЧСС — до 55–60 уд./мин.

К сожалению, как показывает российская практика, результаты лечения пациентов со стенокардией нельзя признать удовлетворительными, т.к. за 10 лет практиче-

ски не произошло существенного изменения в средних значениях АД и ЧСС (рисунок 1) и лишь 7% имеют стенокардию I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, в то время как 28% пациентов имеют III–IV ФК [4–6].

Это свидетельствует о том, что медицинское сообщество ведет себя слишком инертно в плане соблюдения имеющихся рекомендаций и достижения целевых значений некоторых параметров, которые определяют прогноз и качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС.

Несомненно, что для снижения АД в первую очередь следует применять препараты, которые, так или иначе, используют для лечения ИБС, в т.ч. и при сердечной недостаточности (СН). В первую очередь речь идет о назначении β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков (Д), антагонистов кальция (АК).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 287ast@mail.ru

[Глезер М. Г. — профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, зав. лабораторией функциональных методов исследования рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Асташкин Е. И.* — зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ, Соколова И. Н. — в.н.с. лаборатории функциональных методов исследования рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, зав. кард. отделением ГКБ № 59 г. Москвы].

Для снижения ЧСС в арсенале врачей имеется, по крайней мере, три класса лекарственных препаратов: β -АБ, АК недигидропиридинового (ндАК) ряда (верапамил и дилтиазем) и блокатор тока по f-каналам синусного узла (СУ) (ивабрадин). Следует отметить, что все три класса обладают выраженными противоишемическими свойствами — увеличивают время до появления стенокардических болей и ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) при нагрузочных тестах. Исходя из данных сравнительных исследований, их эффективность примерно одинакова [7, 8], отмечают лишь несколько меньшую эффективность и большую частоту побочных эффектов (ПЭ) у АК, особенно дигидропиридиновых (дАК) по сравнению с β -АБ [9]. В связи с этим при создании алгоритма назначения антиангинальных препаратов (рисунок 2) российские эксперты поставили препараты этих трех классов на один уровень, предлагая врачам делать выбор в зависимости от клинической ситуации. Так, например, у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на первый план выходят β -АБ (лучше липофильные), у пациентов

с бронхиальной астмой — ндАК и ивабрадин. У пациентов с хронической СН (ХСН) — β -АБ и ивабрадин, а АК в этом случае противопоказаны.

Очень важный момент, на который следует обратить внимание, это необходимость титрации доз препаратов с отрицательным хронотропным эффектом до достижения целевых значений ЧСС, учитывая, конечно же, их переносимость. Достижение целевых значений ЧСС является одной из наиболее важных составляющих успешного лечения пациентов со стенокардией. Для примера того, что дает снижение ЧСС, можно привести следующий расчет. Если пациент имеет в покое ЧСС 80 уд./мин, а болевой приступ возникает у него при нагрузке, когда ЧСС достигает 110 уд./мин, то его хронотропный резерв составляет $110 - 80 = 30$ уд./мин. Если назначение препарата снизит ЧСС до 50 уд./мин, то хронотропный резерв сердца увеличится вдвое ($110 - 50 = 60$ уд./мин) и соответственно увеличится возможность пациента выполнять физическую нагрузку (ФН).

К сожалению, далеко не всегда удается даже при целенаправленной титрации доз β -АБ достичь целевой ЧСС. Анализ базы данных регистра CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), в который были включены 33245 человек со стабильной ИБС из 45 стран мира, показал, что среди лиц, получающих β -АБ ($n=24910$), лишь незначительно большее число пациентов имеет ЧСС < 70 уд./мин, чем среди тех, кто по тем или иным причинам β -АБ не получают ($n=8251$) — 59% vs 48% [10]. Это подтверждает положение о том, что в реальной клинической практике, во-первых, довольно большой процент пациентов не получает β -АБ и во-вторых, бывает сложно с помощью одних лишь β -АБ достичь целевой ЧСС. В этом случае можно и нужно использовать тактику комбинированной терапии двух препаратов с отрицательным хронотропным эффектом — в частности β -АБ с ивабрадином (рисунок 2). До появления в клинической практике ивабрадина такой возможности не было, т.к. и β -АБ, и ндАК замедляют

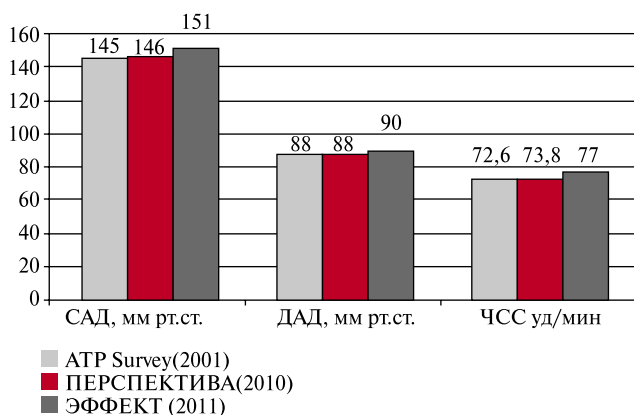


Рис. 1 АД и ЧСС у пациентов с ИБС в российской амбулаторной практике [4–6].



Примечание: * — выбор зависит от клинической ситуации (АГ, ИМ в анамнезе, наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, аритмии, бронхиальной астмы) и переносимости терапии.

Рис. 2 Алгоритм антиангинальной терапии больного стабильной стенокардией с ЧСС > 60 уд./мин.

атриовентрикулярную проводимость и снижают инотропную функцию сердца. Тем самым комбинация препаратов этих двух классов может увеличивать частоту нежелательных ПЭ.

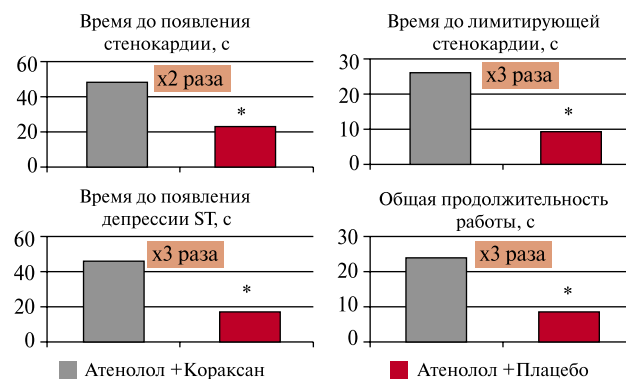
Одновременно во многих исследованиях, в т.ч. и российских, показана целесообразность комбинированного использования β -АБ и ивабрадина (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), т.к. именно эта комбинация обеспечивает более выраженный антиангинальный и противоишемический эффекты. В исследовании ASSOCIATE (Evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a β TablockEr) [11] было показано, что при комбинированной терапии в 2 раза больше увеличивалось время до появления стенокардии во время ФН, в 3 раза больше возрастало время до появления лимитирующей стенокардии, также как и время до появления депрессий ST и общее время ФН (рисунок 3).

В исследовании КОНТРОЛЬ [12] показано, что добавление Кораксана® к терапии β -АБ приводит к уменьшению на $\geq 50\%$ числа людей, которые имеют ≥ 3 приступа стенокардии в нед. (рисунок 4).

В программе ЛИНКОР (Программа оценки эффективности Лечения пациентов, перенесших ИНфаркт миокарда препаратом КОРаксан в клинической практике амбулаторного врача) [13] показано, что добавление Кораксана® к терапии пациентов, перенесших ИМ < 12 мес. назад, значительно увеличивало число пациентов, которые перестали испытывать приступы стенокардии (рисунок 5), и уменьшало число пациентов, вызывавших скорую медицинскую помощь — от 35,6% до 1,5%, и госпитализаций — от 15,4% до 1,2% [13]. Аналогично в исследовании ADDITIONS (PrActical Daily efficacy and safety of Procoralan® In combinaTION with betablockerS) было показано, что добавление Кораксана® к β -АБ в 2,4 раза увеличило число пациентов с 1 ФК стенокардии [14].

Усиление эффекта, наблюдаемое при комбинированной терапии β -АБ с Кораксаном®, объясняется тем, что эти препараты имеют принципиально разный механизм отрицательного хронотропного эффекта (рисунок 6). Так, Кораксан® ингибирует ток по f-каналам СУ (I_f), напрямую связываясь с белком f-канала, и закрывает его, как “пробка закрывает горлышко бутылки”. Ингибиторное действие β -АБ обусловлено снижением уровня цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и его модифицирующим влиянием на структуру белка f-канала [15]. С точки зрения безопасности комбинация также является рациональной, т.к. Кораксан с высокой избирательностью действует на f-каналы и не влияет на другие виды ионных каналов и не оказывает в терапевтических дозах влияния на сократимость и проводимость миокарда. В то время как β -АБ, изменяя внутриклеточный уровень такого фундаментального регулятора, как цАМФ, вызывают многочисленные биологические ответы клеток сердца, в т.ч. — отрицательный инотропный и дромотропный эффекты, влияя на кальциевые и калиевые каналы. Таким образом, в связи с разным механизмом ингибирования I_f тока при комбинированном применении Кораксана® и β -АБ достигается большая эффективность лечения без увеличения потенциально возможных нежелательных ПЭ [15].

Очень важные с идеологической точки зрения результаты были получены в исследовании КОНТРОЛЬ 2 [16], которое ставило своей целью сравнить две тактики



Примечание: * — $p < 0,001$ во всех случаях.

Рис. 3 Исследование ASSOCIATE: Сравнение изменения толерантности к ФН при добавлении Кораксана® или плацебо к терапии атенололом [11].

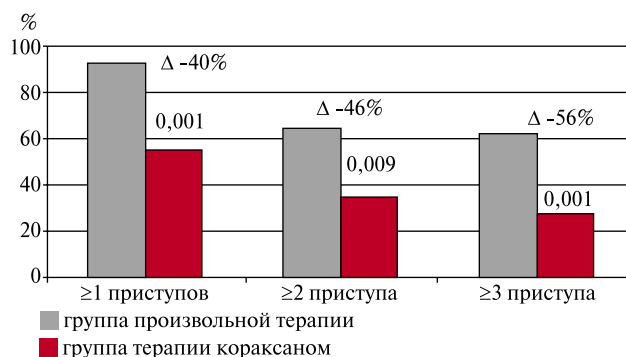


Рис. 4 Исследование КОНТРОЛЬ: число пациентов, у которых в последнюю нед. лечения отмечались приступы стенокардии в зависимости от типа терапии [12].

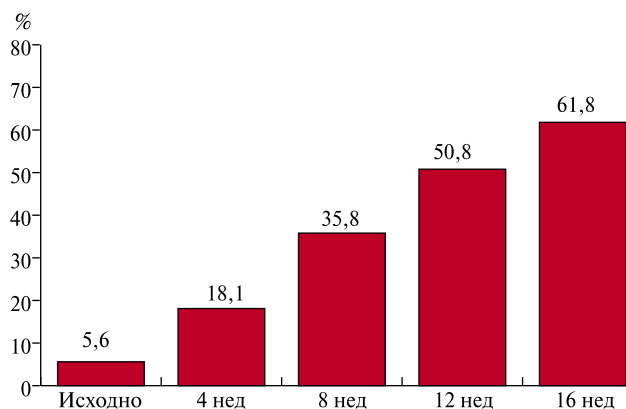


Рис. 5 Исследование ЛИНКОР: Изменение числа пациентов, перенесших ИМ, не имеющих приступов стенокардии при добавлении Кораксана® к терапии β -АБ [13].

ведения пациентов: первая — это титрация доз β -АБ до максимально переносимых или максимально рекомендованных и вторая — тактика раннего добавления Кораксана® к терапии β -АБ. Во-первых, было показано, что у пациентов, рандомизированных на титрацию доз β -АБ, лишь 45% пациентов достигли максимально рекомендованных доз. Во-вторых, в группе комбинированной терапии на 8 и 16 нед. лечения ЧСС была достоверно ниже, чем при титрации β -АБ. И наконец, при комбинированной терапии большее число пациентов стали соответствовать стенокардии 1 ФК и большее число пациентов

Таблица 1

Частота использования различных комбинаций антиангинальных препаратов у пациентов со стабильной ИБС

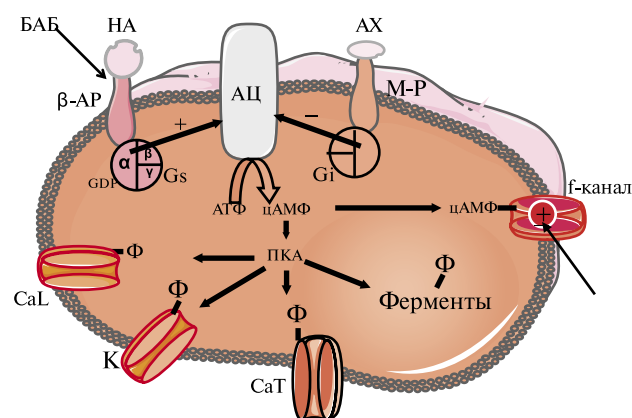
Двухкомпонентная терапия	% пациентов	Трехкомпонентная терапия	% пациентов
Нитраты + Кораксан®	1,4	Нитраты+ метаболические + Кораксан®	0,5
Нитраты + метаболические	0,8	Нитраты + АК + Кораксан®	1,4
АК + Кораксан®	0,6	Нитраты + АК + метаболические	3,8
АК + метаболические	0,4	Нитраты + β-АБ + Кораксан®	5,8
АК + Нитраты	10,6	Нитраты + β-АБ + метаболические	29,3
β-АБ + Кораксан®	0,6	β-АБ + АК + Кораксан®	1,0
β-АБ + метаболические	3,7	β-АБ + АК + метаболические	3,4
β-АБ + Нитраты	71,3	β-АБ + АК + Нитраты	54,8
β-АБ + АК	10,6		

Таблица 2

Частота выявления СН и число приступов стенокардии у пациентов со стабильной ИБС

Исследование	Число включенных пациентов	% пациентов с СН	Среднее число приступов стенокардии в неделю
ПЕРСПЕКТИВА	2785	75,6	7,5
ПАРАЛЛЕЛЬ	905	75	9,7
ПРИМА	948	77	6,9
ЭФФЕКТ	870	86,7	5
АЛЬТЕРНАТИВА	4248	нет данных	7,9
КОНТРОЛЬ	2421	75	5
КОНТРОЛЬ-2	1104	66,8	7
ЛИНКОР	1226	87	8

Примечание: АЛЬТЕРНАТИВА — Антиангинальная эффективность и переносимость кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией; ПАРАЛЛЕЛЬ — Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина-МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии; ПРИМА — Предуктал модифицированного высвобождения в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда; ЭФФЕКТ — Оценка эффективности и безопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики.



Примечание: НА — норадреналин, АХ — ацетилхолин, CaT и CaL — кальциевые каналы Т и L типа, К — калиевые каналы, Gi и Gs — ингибирующие и стимулирующие аденилатциклазу G-белки, Ф — фосфатные группы, αβ — субъединицы гетеротримерного комплекса, формирующего G-белки; АЦ — аденилатциклаза, β-АР — β-адренорецепторы, МР — мускариновые рецепторы.

Рис. 6 Модуляция активности f-каналов цАМФ и фосфорилирование Ca^{2+} , K^{+} и других ионных каналов, а также белков — мишеней протеинкиназой А (PKA).

к 8 и 16 нед. терапии вообще перестали испытывать приступы стенокардии (рисунок 7).

Однако по данным исследования ПЕРСПЕКТИВА (Профилактика сердечно-сосудистого риска у Пациентов с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и гиперлипидемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Российской Федерации) [5] (таблица 1) при двухкомпонентной терапии наиболее часто используют комбинацию нитратов с β-АБ или с АК (рассчитано из 508 чел), частота же назначения рекомендованной комбинации β-АБ с Кораксаном® не достигает 1%. Также как и при трехкомпонентной терапии частота совместного назначения β-АБ с Кораксаном® составляет ~7%. Таким образом, в настоящее время имеет место недостаточное использование современных возможностей в плане уменьшения ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией, несмотря на сохраняющуюся тахикардию.

Следует сказать о том, что высокая ЧСС имеет неблагоприятное прогностическое значение, в отношении риска общей и внезапной смерти (ОС и ВС), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у самых различных категорий людей — в общей популяции, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, СН. Поэтому у всех этих категорий назначаются препараты с отрицательным хронотропным эффектом.

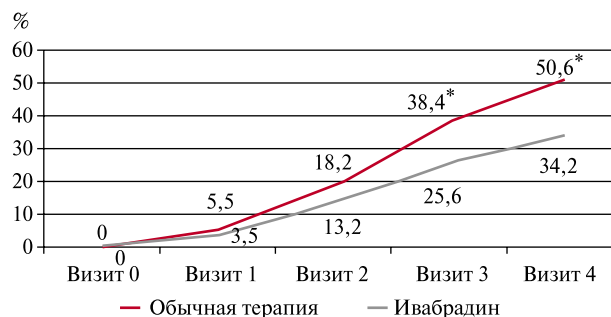
Известно, что назначение β -АБ, особенно липофильных, обеспечивает лучший прогноз, во всяком случае, в течение 1–3 лет после перенесенного ИМ. Улучшается прогноз также у лиц, страдающих СН, у которых прием β -АБ рекомендован на неопределенно длительный срок. Изучение роли добавления Кораксана® для усиления отрицательного хронотропного эффекта у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и СН показало возможность улучшения прогноза у этой тяжелой категории пациентов. Так, в исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [17] добавление Кораксана® у пациентов с дисфункцией ЛЖ улучшало течение заболевания. При этом наиболее выраженный эффект был отмечен у пациентов с ЧСС >70 уд./мин и особенно у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии. В исследовании SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the if inhibitor ivabradine Trial) [18] получены данные о том, что добавление ивабрадина улучшает прогноз при СН, особенно у лиц с исходной ЧСС >75 уд./мин. При этом значимо уменьшается риск ОС на 17% ($p=0,0109$), смерти по сердечно-сосудистым причинами на 17% ($p=0,0166$), смерти вследствие СН — на 39% ($p=0,0006$), риск госпитализаций по любой причине — на 18% ($p<0,0001$), в связи с ССЗ — на 21% ($p<0,0001$), в связи с ухудшением течения СН — на 30% ($p<0,0001$).

Проведенный анализ российских исследований, в которые включали пациентов с ИБС, показал, что очень большой процент этих пациентов имеет признаки СН и в среднем довольно высокую частоту приступов стенокардии (таблица 2). Таким образом, роль контроля ЧСС у пациентов с ИБС и СН становится еще более очевидной.

Анализ данных исследования SHIFT позволил установить важные с практической точки зрения закономерности:

- прогноз у пациентов тем лучше, чем более низкая ЧСС достигнута к 28 дню от начала лечения и, по сути, у пациентов с ХСН также как у пациентов с ИБС, необходимо стремиться к достижению ЧСС близкой к 60 уд./мин (рисунок 8 А) [19]
- лучший прогноз достигается у пациентов, у которых снижение ЧСС составляет >10 ударов от исходной величины (рисунок 8 В) [19]
- выраженность отрицательного хронотропного эффекта ивабрадина не зависит от наличия терапии β -АБ или использованной их дозы, но отчетливо зависит от исходной ЧСС (рисунок 9) [20].

Таким образом, можно полагать, что важное значение имеют как выраженность отрицательного хронотропного эффекта, так и скорость его достижения, а стало быть играет роль не только титрация доз β -АБ, но и титрация доз ивабрадина. В связи с этим следует привести анализ данных о реальной тактике титрации доз ивабрадина, которая была в исследовании ЛИНКОР [13]. К 16 нед. терапии лишь 47% получали рекомендованную дозу ивабрадина 15 мг/сут. и 28% — по сути, стартовую дозу (10 мг), остальные же пациенты получали либо меньшие, либо большие, чем рекомендованные дозы. Следует сказать, что в исследовании КОНТРОЛЬ 2, в котором дизайном было предусмотрено обязательное титрование, максимально рекомендованной дозы Кораксана® достигли 74,8% пациентов [16].



Примечание: * — $p=0,001$ во всех случаях.

Рис. 7 КОНТРОЛЬ 2: число пациентов, у которых за период между визитами отсутствовали приступы стенокардии в зависимости от типа лечения [16].

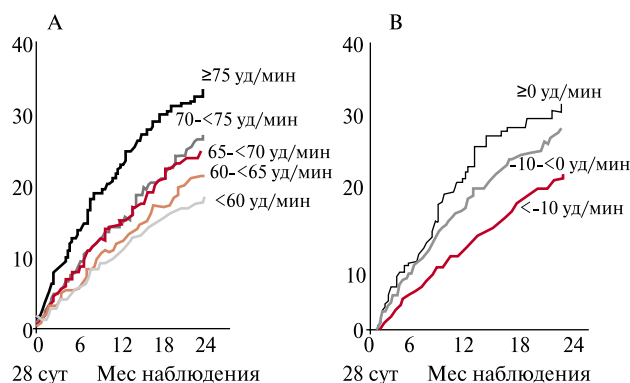


Рис. 8 Влияние ивабрадина на исходы у пациентов с СН в зависимости от ЧСС, достигнутой к 28 дню терапии ивабрадином (А) и от выраженности ее снижения (В) [19].

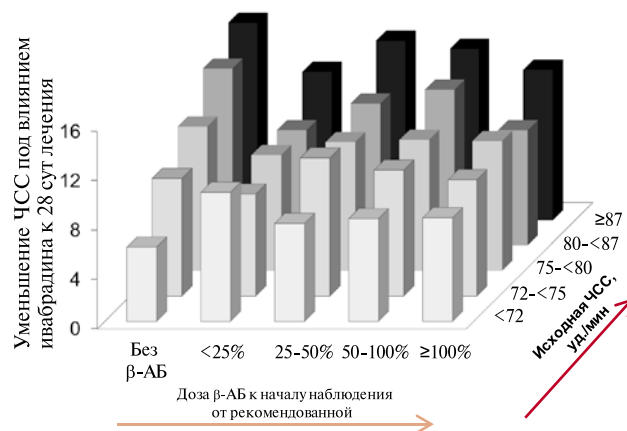


Рис. 9 SHIFT: Влияние ивабрадина на снижение ЧСС в зависимости от ее исходной величины и от дозы β -АБ [20].

Важно также подчеркнуть, что по данным исследования SHIFT добавление ивабрадина уменьшало объемы ЛЖ, увеличивало фракцию выброса [21], т.е. приводило к улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики, определяющих прогноз у пациентов с СН.

Следовательно, нужно формировать у врачей активную позицию в лечении пациентов, основанную на понимании необходимости и пользы титрации доз препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, их комбинации для улучшения течения заболевания, КЖ пациентов с ИБС и уменьшения клинической симптоматики.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6), Annex 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 4).
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. JACC 2012; 60 (24): e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34 (38):2949–3003.
4. Oganov RG, Lepakhin VK, Fitilev SB, et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP — angina treatment pattern). Kardiologiya. 2003; 43 (5):9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP — Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; № 5: 9–15).
5. Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG, et al. (on behalf of the study investigators) Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 6:47–56. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. от имени исследователей. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 6:47–56).
6. Glezer MG, Saigitov RT. Adherence of patients with stable angina to treatment with trimetazidine MR and frequency of emergency medical care: results of the EFFECT study Kardiologiya 2012; 52 (11):4–11. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к лечению триметазидином МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. Кардиология. 2012; 52 (11):4–11).
7. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26 (23):2529–36.
8. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. 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 (3):393–405.
9. Steg PG, Ferrari R, Ford I, et al. CLARIFY Investigators. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. PLoS One. 2012; 7 (5): e36284. doi: 10.1371/journal.pone.0036284.
10. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281 (20):1927–36.
11. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I (f) 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 (5):540–8.
12. Glezer MG, Saigitov RT. Antianginal efficacy and tolerability of ivabradine in the therapy of patients with stable angina: results of the CONTROL study. Kardiologiya 2010; 50 (11):65–75. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. Кардиология 2010; (11): 65–75).
13. Glezer MG. LINKOR: results of observational program in patients with myocardial infarction. Kardiologiya 2013; 53 (5):74–82. Russian (Глезер М.Г. от лица участников программы. ЛИНКОР: результаты наблюдательной программы лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2013; 5:109–17).
14. 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 (5):365–73.
15. Glezer MG, Astashkin EI. Pharmacological correction of heart rate in myocardial ischemia. Ter archive 2012; 4:68–73. Russian (Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Фармакологическая коррекция частоты сердечных сокращений при ишемии миокарда. Тер архив 2012; 4:68–73).
16. Karpov YuA, Glezer MG, Vasyuk YuA, et al. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (8):83–9. Russian (Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (8):83–9).
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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 (9641): 817–21.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9744):875–85.
19. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376 (9744):886–94.
20. Swedberg K, Komajda M, Böhm 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?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I (f) inhibitor ivabradine Trial) study. JACC 2012; 59 (22):1938–45.
21. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J 2011; 32 (20):2507–15.