

Пульс-урежающие антиангинальные препараты: что определяет их выбор?

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Heart rate-lowering antianginal medications: what determines their choice?

Yu.M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia

Статья посвящена выбору пульс-урежающих антиангинальных препаратов для лечения больных стабильной стенокардией. Проанализирован алгоритм антиангинальной терапии, предложенный Европейским Обществом Кардиологов (2006).

Ключевые слова: стабильная стенокардия, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибитор I_f каналов ивабрадин

The article is focused on choosing heart rate-lowering antianginal medications for patients with stable angina. Antianginal therapy algorithm by the European Society of Cardiology (2006) is analyzed.

Key words: Stable angina, beta-blockers, calcium antagonists, I_f channel inhibitor ivabradine

Известно, что выбор антиангинальных препаратов для лечения больных стабильной стенокардией (СС) всегда должен быть индивидуальным чтобы в идеале обеспечить полное устранение приступов стенокардии. Действительно, антиангинальную терапию считают эффективной в случаях, если удается стенокардию устранить полностью или перевести пациента в I функциональный класс (ФК), согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов стенокардии, из более высокого ФК при сохранении хорошего качества жизни (КЖ) [1]. Под последним, в частности, подразумеваются хорошая переносимость антиангинальных препаратов и отсутствие побочных эффектов.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по ведению больных СС [2], в настоящее время перечень классов лекарственных препаратов, рекомендуемых в качестве антиангинальных, включает: β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), нитраты, нитратоподобные препараты (молсидамин); активаторы калиевых каналов (основной представитель данного класса никорандил, в России отсутствует); ингибиторы f-каналов синусового узла (СУ) (единственный представитель

этого класса – ивабрадин в России зарегистрирован под маркой Кораксан®, Лаборатории СЕРВЬЕ, Франция); цитопротекторы (для России – это Предуктал® МВ; другой препарат ранолазин пока не зарегистрирован в европейских странах, в т.ч. в России).

При знакомстве с перечнем классов лекарственных средств, предназначенных для лечения СС, легко заметить, что многие из них, а именно β-АБ и некоторые АК (верапамил, дилтиазем) осуществляют свое антиангинальное действие, в частности, благодаря своим пульс-урежающим эффектам, а ингибитор f-каналов СУ Кораксан® исключительно за счет снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Представляется вполне очевидным, что перед практикующим врачом стоят задачи сопоставления различных пульс-урежающих препаратов и в каждой конкретной ситуации выбора наиболее оптимального лекарственного средства.

Что определяет выбор пульс-урежающих препаратов для лечения больных СС?

Для ответа на поставленный вопрос, прежде всего, необходимо определить те критерии, по которым можно было бы осуществлять сравнение различных

пульс-урежающих антиангинальных препаратов. Собственно антиангинальное действие пульс-урежающих препаратов можно оценить по параметрам стресс-теста (более объективные критерии), а также путем регистрации общего количества приступов стенокардии и числа потребляемых доз нитроглицерина. Важной составляющей оценки эффективности лекарственных средств, предназначенных для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. антиангинальных препаратов, является их способность благоприятно влиять на прогноз заболевания. Иными словами, сопоставлять различные пульс-урежающие антиангинальные препараты целесообразно по их собственно антиангинальному действию и по влиянию на прогноз заболевания. Отметим, что обсуждаемые критерии оценки эффективности фактически напрямую перекликаются с целями лечения пациентов с СС: улучшение прогноза путем предупреждения развития инфаркта миокарда (ИМ), смерти и минимизация или устранение симптомов заболевания.

Обратимся к Российским рекомендациям по диагностике и лечению СС. В них четко указано, что при равной эффективности различных терапевтических стратегий в отношении облегчения симптомов заболевания, предпочтение следует отдавать лечению с доказанным или очень вероятным преимуществом в профилактике осложнений и смерти [1]. Другими словами, очевидный приоритет имеет антиангинальная терапия, которая снижает риск осложнений и смерти, а значит улучшает прогноз заболевания.

Должны быть доказательства, свидетельствующие о способности пульс-урежающих антиангинальных препаратов улучшать прогноз больных ИБС.

β -АБ. Эксперты ЕОК в рекомендациях по ведению больных СС [2] ссылаются на известный метаанализ, который продемонстрировал 23 % достоверное снижение риска смерти – 95 % доверительный интервал (ДИ) 15 %-31 % в долгосрочных, рандомизированных, клинических испытаниях (РКИ) при назначении β -АБ больным, перенесшим ИМ; всего 31 исследование, ($n=24974$), продолжительностью 6–48 месяцев [3]. Этот мета-анализ показал меньшие протективные эффекты β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью и выявил слабую доказательную базу у атенолола, одного из наиболее часто назначаемых β -АБ. Основные доказательства позитивного влияния β -АБ на прогноз больных, перенесших ИМ, были получены для пропранолола, тимолола и метопролола. Другим аргументом, подтверждающим способность β -АБ улучшать прогноз, является доказанная эффективность отдельных (!) препаратов – биспролола, карведилола, метопролола, небивола, при хронической сердечной недостаточности (ХСН), в т.ч. ишемической этиологии. Следует особо подчеркнуть, что у больных СС без ИМ в анамнезе никогда не были получены доказательства позитивного влияния β -АБ на прогноз; традиционно на эту категорию пациентов экстраполируются позитивные

эффекты препаратов на прогноз у больных, перенесших ИМ. Весьма интересным представляется утверждение экспертами ЕОК факта выполнения РКИ с β -АБ у больных после ИМ в эпоху, предшествующую исследованиям со статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Как проявят себя β -АБ в отношении прогноза в случае, если они будут включаться в лечение «сверху» к статинам и ИАПФ, остается не ясным; таких РКИ нет, и в ближайшее время не предвидятся.

АК (верапамил, дилтиазем). Эксперты ЕОК в рекомендациях по ведению больных СС [2] подчеркивают, что пульс-урежающие АК верапамил и дилтиазем также способны улучшать прогноз пациентов, перенесших ИМ, как и β -АБ. Аргументами в пользу этой позиции стали результаты исследования DAVIT II (**D**anish **V**erapamil **I**nfarction **T**rial II) с верапамилом и анализ в подгруппе больных без признаков ХСН в исследовании MDPIT (**M**ulticenter **D**iltiazem **P**ost **I**nfarction **T**rial) с дилтиаземом [4,5]. Эти РКИ выполнялись в конце 80-х годов прошлого века. Однако позже появились результаты исследования INTERCEPT (**I**ncomplete infarction **T**rial of **E**uropean **R**esearch **C**ollaborators **E**valuating **P**rognosis post-**T**hrombolysis), в котором было показано, что прием дилтиазема на протяжении 6 месяцев у больных, перенесших острый ИМ и подвергнутых тромболитической терапии, не вызывает достоверного снижения риска развития смерти по кардиальной причине, нефатального повторного ИМ или рефрактерной стенокардии – относительный риск (ОР)=0,79, 95 % ДИ 0,61–1,02 ($p=0,07$) [6]. Если не рассматривать анализ в подгруппе пациентов, перенесших ИМ и участвующих в исследовании INVEST (**I**nternational **V**erapamil **S**R/**T**randolapril study) [7], где сравнивали влияние на прогноз у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) две стратегии лечения, основанных либо на верапамиле SR, либо атенололе, то, как и с β -АБ, приходится констатировать, что новые исследования с пульс-урежающими АК в этом направлении отсутствуют.

Вполне закономерен вопрос о прямом сопоставлении β -АБ с пульс-урежающими АК, тем более что на протяжении многих лет, до появления в клинической практике ингибитора f-каналов СУ ивабрадина, единственной альтернативой β -АБ, например, в случае непереносимости или противопоказаний к их назначению были АК, в частности верапамил и дилтиазем. Следует особо подчеркнуть, что большинство РКИ, в которых сравнивались β -АБ и АК у пациентов со СС, имели перекрестный дизайн и продолжались в среднем не более 8 недель. Например, метаанализ, посвященный оценке эффективности и безопасности β -АБ, АК и нитратов пролонгированного действия у больных СС, включил 72 РКИ, в которых осуществлялось сравнение β -АБ и АК; примечательно, что в 34 из них изучались верапамил и дилтиазем [8]. Заметим, что только одно из 34 РКИ, а именно ис-

следование APISIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [9] продолжалось более 6 месяцев (средний срок наблюдения за пациентами со СС составил 3,4 года). В этом РКИ принимали участие 809 больных СС, у которых проводилось сравнение долгосрочных эффектов верапамила SR (240 мг 2 раза в сутки) и метопролола ZOC (200 мг 1 раз в сутки) на частоту смертельных исходов и не фатальных сердечно-сосудистых событий. В целом ни один из изучаемых пульс-урежающих антиангинальных препаратов не продемонстрировал своего преимущества в отношении снижения риска смерти, частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий и уровня КЖ. Частота прекращения лечения в силу развития побочных эффектов составила в группах метопролола и верапамила 11,1 % и 14,6 % соответственно. Единственное достоверное отличие имело место по более высокой частоте развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном запоры) в группе пациентов, принимавших верапамил SR.

Впрочем, результаты мета-анализа [8], что β -АБ более эффективно, чем АК, уменьшают частоту эпизодов стенокардии, оказывают схожий эффект на толерантность к физической нагрузке (ФН) и проявления ишемии миокарда, лучше переносятся пациентами, вместе с данными о том, что β -АБ улучшают прогноз у больных, перенесших ИМ, а также страдающих ХСН, определили положение β -АБ как препаратов первой линии, естественно при отсутствии противопоказаний к их назначению, в лечении больных СС. Эта позиция нашла свое отражение в последующих международных и отечественных рекомендациях по ведению больных СС [1,2,10]. Вместе с тем, эта, казалось бы, незыблемая позиция β -АБ обсуждается в связи со следующими обстоятельствами: большинство исследований с β -АБ было выполнено в эпоху медикаментозного лечения ИМ, остается неясным позитивный вклад препаратов в эру реперфузии, применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов и аспирина; отсутствие доказательств из РКИ о возможности экстраполяции позитивного влияния β -АБ на прогноз у больных, перенесших ИМ, на пациентов со СС без ИМ в анамнезе; отсутствие положительного эффекта монотерапии β -АБ на прогноз у больных АГ и повышение риска инсультов; достаточно высокая частота побочных эффектов [11].

Ингибитор f-каналов СУ ивабрадин (Кораксан®) недавно появился на фармацевтическом рынке. В России препарат зарегистрирован в конце 2005г, однако уже занял свое место в рекомендациях ЕОК 2006 по ведению больных СС [2]. В силу уникальности механизма действия: на уровне СУ специфически связывается с f-каналами, избирательно подавляет ионные токи I_f , обеспечивает исключительное снижение ЧСС; препарат не взаимодействует с β -рецепторами, а значит, не обладает теми негативными свойствами,

которые присущи β -АБ. В настоящее время Кораксан® рекомендован как альтернативное лекарственное средство для лечения пациентов со СС, у которых отмечается непереносимость β -АБ или противопоказания к их применению. Однако в отличие от β -АБ и АК ивабрадин активно изучается во многих РКИ, в т.ч. в тех, где в качестве конечных точек используются сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность. Одним из примеров таких РКИ является исследование BEAUTIFUL (MorBidity – mortality EvAIUtion of The If inhibitor – ivabradin in patients with CHD and left ventricULar dysfunction); в нем изучается влияние Кораксана® на заболеваемость и смертность у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [12]; результаты ожидаются в 2008г.

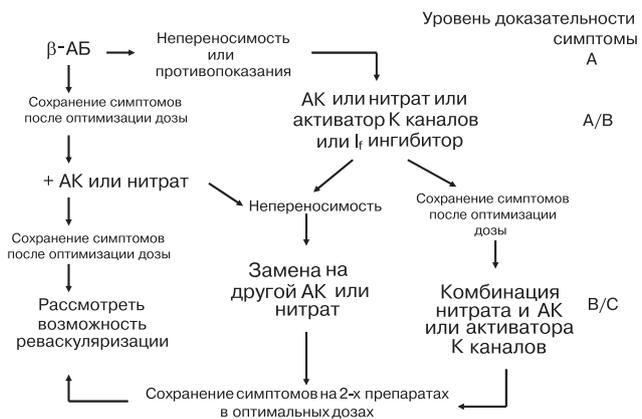
Если в РКИ с ивабрадином будут получены доказательства того, что препарат помимо уже зарекомендовавшего себя антиангинального действия обладает свойством улучшать прогноз больных ИБС, то это может стать основанием для пересмотра алгоритма лечения больных СС. Действительно, в этом случае все три класса пульс-урежающих антиангинальных средств будут иметь в своем распоряжении доказательства позитивного влияния на прогноз, и аргумент о предпочтительности выбора терапевтической стратегии с доказанным или очень вероятным преимуществом в профилактике осложнений и смерти у пациентов со СС будет восприниматься совершенно по-другому.

Более подробно остановимся на алгоритме антиангинальной терапии, предложенном экспертами ЕОК в 2006 [2] (рисунок 1.) Препаратом первого выбора для лечения больных СС являются β -АБ. В европейских рекомендациях по ведению больных СС 2006 [2] подчеркивается преимущество β_1 селективных препаратов, например таких как, метопролол, атенолол и бисопролол, антиангинальная эффективность которых доказана и не вызывает сомнений. При этом указывают на необходимость стремления к целевым дозировкам лекарств, обеспечивающих полный антиангинальный эффект: для бисопролола 10 мг 1 раз в сутки, метопролола CR – 200 мг 1 раз в сутки, атенолола – 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки. Однако предлагаемый путь оптимизации дозы β -АБ при сохранении симптомов заболевания чреват повышением риска развития побочных эффектов. Не случайно в согласительном документе ЕОК, посвященном β -АБ, указывается на повышение риска развития серьезных побочных эффектов, если препараты используются в больших дозах [13]. Перечень этих побочных эффектов достаточно широк и включает брадикардию, артериальную гипотонию, снижение сократимости миокарда, бронхоспазм, похолодание конечностей, вялость и усталость, кошмары и нарушения сна, подавление метаболических и автономных реакций на гипогликемию, импотенцию и снижение сексуальной активности [14]. В этой связи можно предположить, что в реальной клинической

практике часто будут использоваться не целевые дозировки β -АБ, которые должны обеспечивать полный антиангинальный эффект, а субмаксимальные дозы препаратов. Ярким подтверждением этому предположению стали результаты исследования, в котором проанализирована приверженность лечению β -АБ, ИАПФ и статинами 55315 пациентов, перенесших первый ИМ [15]. Интересно, что уже через 30 дней после выписки из стационара только 58,3 % больных (!) получали β -АБ, а через 5 лет наблюдения только 58 % из них продолжили прием препаратов. Примечательно, что приверженность лечению ИАПФ и статинами (лекарственными средствами с более высокой стоимостью!) оказалась выше, чем приверженность лечению β -АБ. Более того, средние суточные дозы метопролола, атенолола и бисопролола составили всего 37,5 %, 50 % и 50 % соответственно, от тех дозировок, которые эксперты ЕОК обозначили, как обеспечивающие полный антиангинальный эффект [2].

Принципиально важно подчеркнуть тот факт, что в РКИ с β -АБ и АК одним из критериев исключения больных из исследования служили противопоказания или ограничения к назначению препаратов. Иными словами, выводы из РКИ, а также мета-анализов, на основании которых определяется уровень доказательности в рекомендациях по ведению больных СС, строятся на изучении пациентов, которые могут отличаться от таковых в реальной клинической практике. Поэтому данные о востребованности другого пути (согласно алгоритму лечения больных СС ЕОК 2006), а именно о назначении АК или нитрата пролонгированного действия, или активатора калиевых каналов, или ингибитора f-каналов ивабрадина при непереносимости β -АБ или противопоказаниях к их применению необходимо искать, прежде всего, в крупных проспективных исследованиях. По результатам международной программы Euro Heart Survey of Stable Angina до осмотра кардиологом из 3779 пациентов со СС только 37 % больных принимали β -АБ. После визита к кардиологу их число выросло практически в 2 раза до 67 %. Однако, треть пациентов со СС даже после посещения кардиолога не получала β -АБ, причем каждый четвертый (!) из них имел противопоказания к применению препаратов [16]. Год спустя опубликованы результаты годового наблюдения за пациентами со СС, участниками программы Euro Heart Survey of Stable Angina [17]. В целом частота назначения β -АБ через 12 месяцев составила только 64 % и лишь у больных с верифицированным диагнозом ИБС или позитивными результатами неинвазивных тестов – 79 % и 74 % соответственно.

Выбор альтернативных β -АБ антиангинальных препаратов для лечения больных СС весьма актуален. Необходимо подчеркнуть, что реализовать стратегию лечения, основанную на урежении ЧСС согласно ал-



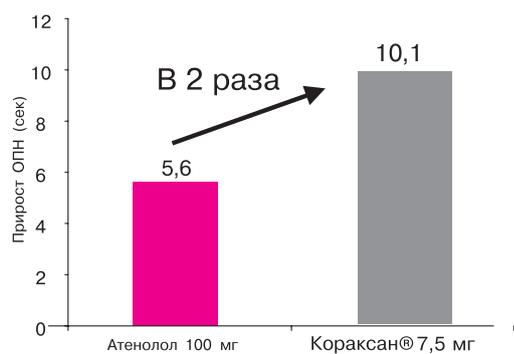
Примечание: уровни доказательности: А – доказательства получены в нескольких РКИ или мета-анализе; В – данные получены в одном РКИ или в больших не рандомизированных исследованиях; С – согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных анализов, регистров.

Рис. 1 Алгоритм антиангинальной терапии ЕОК 2006.

горитму лечения больных СС ЕОК 2006, можно не со всеми рекомендованными альтернативными антиангинальными препаратами, а лишь с помощью пульс-урежающих АК (верапамила, дилтиазема) либо ингибитора f-каналов ивабрадина (Кораксан®).

Еще раз следует напомнить, что на протяжении длительного времени пульс-урежающие АК (верапамил, дилтиазем) были единственной альтернативой β -АБ. В фармакодинамике этих препаратов преобладают отрицательный инотропный и хронотропный эффекты, способность замедлять атриовентрикулярную (АВ) проводимость, что сближает их с β -АБ. Однако насколько эффективно эти АК способны урежать ЧСС? Обратимся к результатам рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового исследования [18]. В этом РКИ сравнивали 8-недельную терапию 56 больных СС дилтиаземом CR 120 мг 2 раза в сутки и метопрололом 100 мг 2 раза в сутки. С точки зрения параметров нагрузочного теста различий между группами получено не было, однако по способности урежать ЧСС метопролол на много превосходил дилтиазем CR – -13,6 уд/мин vs -6,5 уд/мин ($p < 0,0001$).

В свою очередь ивабрадин, подавляя ионные токи f-каналов СУ, обеспечивает исключительное снижение ЧСС, которое напрямую зависит от исходных ее значений. Поскольку Кораксан® не действует на β -адренорецепторы, то в отличие от β -АБ при назначении препарата не наблюдаются отрицательный инотропный эффект, снижение артериального давления, нарушение АВ и внутрижелудочковой проводимости, а также коронарная вазоконстрикция. Примечательно, что во всех РКИ с ивабрадином была отмечена хорошая переносимость препарата; в отличие от β -АБ, прекращение лечения Кораксаном® не сопровождается феноменом отмены [19].



Примечание: увеличение ОПН в расчете на снижение ЧСС на 1 у/мин (через 4 месяца терапии)

Рис. 2 Увеличение общей продолжительности нагрузки [20].

В качестве лишь одного примера высокой эффективности ивабрадина у больных СС можно привести результаты многоцентрового, международного, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого в параллельных группах исследования IN-TIATIVE (INternatIonal TrIal of the AnTI-anginal effects of IVabradin compared to atEnolol) [20]. В этом РКИ принимали участие 939 больных с документированными ИБС и СС, которые использовали либо Кораксан® (стартовая доза 5 мг 2 раза в сутки; через 12 недель назначение более высоких доз препарата – 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки), либо β-АБ атенолол (стартовая доза 50 мг один раз в сутки, через 12 недель – 100 мг 1 раз в сутки). Длительность исследования – 4 месяца; антиангинальные и антиишемические свойства препаратов оценивали с помощью проб с ФН. Примечательно, что урежение ЧСС в группе больных СС, лечившихся Кораксаном® в дозах 5, 7,5 и 10 мг 2 раза в сутки составило -10,3, -14,3 и -14,3 уд/мин соответственно, а в группе пациентов, получавших атенолол в дозах 50 и 100 мг 1 раз в сутки – -12,8 и -15,6 уд/мин соответственно. Позитивное действие двух пульс-урежающих препаратов проявилось в уменьшении на две трети общего числа приступов стенокардии. Анализируя динамику параметров тредмил-теста, авторы пришли к заключению, что Корак-

сан® также эффективен, как и атенолол у больных СС. При этом в расчете на снижение ЧСС на 1 уд/мин ивабрадин обеспечивает в 2 раза больший прирост общей продолжительности ФН (ОПН) (рисунок 2).

Позитивные свойства Кораксана® выгодно отличают его от других пульс-урежающих антиангинальных средств и должны формировать высокую приверженность лечению пациентов со СС. В рамках Российской программы наблюдения за применением Кораксана® у больных СС в условиях стационара (в программе принимали участие 334 практикующих врача, которые включили в исследование 746 пациентов) было установлено, что многие больные не получают β-АБ (n=492 или 65,9 %). В качестве объяснения причин отказа от назначения β-АБ, которые согласно современным рекомендациям рассматривают как препараты первого выбора, были указаны непереносимость (n=98; 19,9 %) или противопоказания к их применению (n=370; 75,2 %). Преобладающее число больных получали Кораксан® в суточной дозе 10 мг (81,2 %) или 15 мг (12,6 %). Закономерное и ожидаемое урежение ЧСС у больных СС на 25,7 % от исходной уже к четвертой неделе лечения обеспечило четырехкратное уменьшение числа приступов стенокардии и принимаемых доз нитроглицерина. Примечательно, что 76,8 % пациентов со СС изъявили желание продолжить терапию Кораксаном® после выписки из стационара.

В заключении следует отметить, что с появлением в реальной клинической практике ингибитора f-каналов СУ ивабрадина значительно расширились возможности по использованию пульс-урежающей стратегии лечения больных СС. Среди других антиангинальных средств Кораксан® – самый изученный и вызывающий большой интерес препарат, именно в связи с ним следует ожидать будущие изменения в алгоритме лечения СС.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, 2004.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
3. Freemantle N, Cleland J, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. Br Med J 1999; 318: 1730–7.
4. The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: 779–85.
5. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 385–92.
6. Boden WE, van Gilst WY, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: A randomized placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355: 1751–6.
7. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al. Verapamil-SR strategy is comparable to atenolol strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. JACC 2007; 49(Suppl. A): 232A.
8. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trial comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927–36.
9. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996; 17: 76–81.
10. Gibbson RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 1999; 33: 2092–197.
11. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers. A critical review of the evidence. JACC 2007; 50: 563–72.

12. Tendera M. What can I_f inhibition contribute to the treatment of left ventricular dysfunction? *Medicographia* 2006; 28: 275–7.
13. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.
14. Purcell Y, Fox K. Selective and specific I_f inhibition: new perspectives. *Medicographia* 2005; 27: 51–5
15. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1153–8.
16. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011–22.
17. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 1298–304.
18. Vliegen HW, van der Wall EE, Niemeyer MG, et al. Long-term efficacy of diltiazem controlled release versus metoprolol in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl. 9): S55–60.
19. Tardif J-C, Fox K, Tendera M, et al. Absence of rebound phenomenon after abrupt discontinuation of ivabradine, a new selective and specific I_f inhibitor, in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 580 (abstract P3496).
20. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.

Поступила 20/09–2007