

Эффективность контроля частоты сердечных сокращений у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца: возможно ли изменить ситуацию?

Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Е.В.Гурвич

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Сочетание сахарного диабета (СД) и ишемической болезни сердца (ИБС) заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений как за счет самого СД, так и за счет ИБС. В мировых и Российских рекомендациях отработаны стратегические мероприятия по наиболее эффективной медикаментозной профилактике микро- и макрососудистых поражений за счет достижения целевых уровней артериального давления, дислипидемии и углеводного обмена. Контроль данных показателей значительно снижает риски формирования крупнососудистых осложнений (острого инфаркта миокарда – ОИМ – и инсульта), хронической сердечной недостаточности, периферических сосудистых заболеваний, диабетической нефропатии, что в последующем способствует снижению сердечно-сосудистой смертности [1, 2].

Все чаще поднимается вопрос в исследованиях и рекомендациях о необходимости наиболее эффективного контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) [1, 2]. С тахикардией связывают частоту приступов стенокардии, безболевой ишемии (ББИ), жизнеугрожающих нарушений ритма. Наличие СД приводит к повышению риска увеличения числа приступов ББИ за счет диабетической автономной нейропатии, которая выявляется довольно часто среди пациентов с нарушением углеводного обмена [3, 4]. Это становится отдельным риском развития ОИМ и внезапной коронарной смерти. В реальной клинической практике в репрезентативной выборке РФ нами был выявлен очень низкий уровень контроля ЧСС как среди больных с ИБС, так и среди больных СД [5], что определило проведение данного исследования.

Целью исследования было выявление уровня эффективного контроля ЧСС у больных СД и ИБС в реальной клинической практике и возможности достижения целевого показателя ЧСС при использовании двух стратегий: монотерапии β -блокаторами (БАБ) или в комбинации с ивабрадином.

Материалы и методы

В одном из лечебно-профилактических учреждений Нижнего Новгорода была создана выборка больных СД типа 1 и 2 числом 718 человек. По данным амбулаторных карт анализировались показатели наличия сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в популяции больных СД типа 1 и 2 (от 18 до 90 лет), выделена выборка пациентов с подтвержденной ИБС. ИБС диагностировалась на основании данных анамнеза, электрокардиографии (ЭКГ), клинического и биохимического исследований в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [6]. Диагноз верифицировался также данными эхокардиографии, мониторирования ЭКГ и нагрузочных проб. В группе была проанализирована эффективность контроля ЧСС среди пациентов с СД и ИБС, имеющих синусовый ритм.

Вся выборка больных СД и ИБС была разделена на две подгруппы: больные с перенесенным ОИМ и без наличия в анамнезе ОИМ. За эффективный контроль ЧСС принимался показатель менее 60 уд/мин [6, 7] у больных СД с перенесенным ОИМ, для пациентов с ИБС без осложнений – 50–70 уд/мин [8].

Во второй части исследования из двух подгрупп с неэффективным контролем ЧСС случайным методом были рандомизированы и созданы две группы пациентов по 40 человек, в которых в течение 3 визитов титровались дозы БАБ или ивабрадина. Дизайн проведения исследования представлен был ранее [9]. В 1-й группе пациентов с СД и ИБС титровались БАБ до целевой ЧСС при осмотре на 2 или 3-м визите. Во 2-й группе к получаемой дозе БАБ добавлялся ивабрадин (Кораксан®) от 10 до 15 мг и титровался также до целевого уровня ЧСС в сутки на этих же визитах.

На 14-й день терапии больному назначалось суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ в целях определения средней ЧСС за сутки, максимального пульса при физической нагрузке, разных нарушений ритма, изучения числа и продолжительности болевых эпизодов ишемии миокарда и ББИ, интенсивности депрессии сегмента ST. Повторное исследование ХМ ЭКГ проводилось через 0,5 года терапии по аналогичному протоколу 1-го визита.

Обработка данных осуществлялась в среде Windows XP с использованием приложений MS Office 2002 (MS Access, MX Excel). Также использовались статистические программные продукты: Statistica 6.0 и SPSS 13.0. Для определения достоверности различий непараметрических показателей использовался тест χ^2 (хи-квадрат) по методу Мак Немара. За статистически значимое принималось $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования было выявлено, что в выборке больных СД (718 человек) диагноз ИБС встречался достоверно чаще, чем все другие сердечно-сосудистые заболевания. У 64,2% пациентов с СД в амбулаторных картах был выставлен диагноз ИБС: у мужчин – в 22,7% случаев, у женщин – в 77,3%. Среди всех мужчин, имеющих СД, диагноз ИБС значился у 45,4%, среди всех женщин – у 68,0% ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание, что классические приступы стабильной стенокардии имелись у 30,2% пациентов с СД и ИБС. Среди мужчин, имеющих СД и ИБС, этот диагноз был установлен у 27,1% респондентов, среди женщин – у 31,4% ($p = 0,01$). Пациенты с СД, имеющие ранее перенесенный ОИМ (постинфарктный кардиосклероз – ПИКС), составили 9,7% всей выборки больных. Гендерные различия показали, что мужчины имели в анамнезе ОИМ достоверно чаще (14,0%), чем женщины (7,9%; $p = 0,01$). Пациенты, имеющие СД и ПИКС с классическими приступами стенокардии, составили всего 1,3%, что позволяет эту катего-

рию пациентов из-за малочисленности включить в группу с ПИКС. У 58,8% пациентов с СД выставленный диагноз клинической ИБС не подтвердился, что позволяет предполагать гипердиагностику ИБС у больных СД, которые на самом деле имели артериальную гипертензию или атеросклеротический кардиосклероз.

Эффективный контроль ЧСС в выборке пациентов с СД достигал 24,6% случаев. Среди мужчин эффективным контроль ЧСС оказался в 36,7%, среди женщин – в 19,3% случаев ($p=0,001$). Контроль ЧСС достигался за счет назначений больным БАБ, частота которых составила 34,4%. Среди мужчин частота назначений БАБ оказалась выше, чем среди женщин. К сожалению, назначаемые дозы БАБ не соответствовали дозам, принятым по международным рекомендациям.

Больные СД и ИБС имели меньший уровень эффективного контроля ЧСС (12,3%): из них мужчин было 12,5%, женщин – 12,3% ($p=0,97$). Достижение целевого уровня ЧСС в подгруппе больных с ИБС и ПИКС достигало всего лишь 2,5%: среди мужчин уровень контроля составил 4,2%, среди женщин – 2,0% ($p=0,3$). Большая частота контроля ЧСС у больных СД и ИБС связана только с тем, что в рекомендациях требования целевой ЧСС у больных СД и ИБС более мягкие, чем у больных после перенесенного ОИМ. Ни частота назначений БАБ, ни дозы препаратов никак не отличались в группах пациентов с СД и разными формами ИБС. Обращает на себя внимание, что во всех случаях число мужчин с эффективным контролем ЧСС было несколько больше, чем женщин, что связано с большей частотой назначений БАБ.

Во второй части исследования после титрации БАБ в 1-й группе пациентов с СД и ИБС и Кораксана во 2-й группе через 14 дней проведено ХМ, которое было повторено через 6 мес лечения. Данные представлены в таблице.

В группе 1 доза БАБ (метопролола тартрат) была оттитрована до постоянно принимаемой дозы $74,9 \pm 10,3$ мг/сут до $120,1 \pm 13,4$ мг/сут в течение 2 нед. В группе 2 доза метопролола тартрата была в течение всего периода неизменна и составила $78,6 \pm 12,4$ мг/сут, а доза Кораксана была оттитрована до $13,6 \pm 1,1$ мг/сут. Через 2 нед титрации дозы препаратов не менялись в течение последующих 6 мес. По окончании титрационного периода проведено ХМ. Оказалось, что, несмотря на увеличение дозы метопролола тартрата в течение 2 нед, сохранялась тахикардия в дневное время, особенно за счет резкого увеличения ЧСС при физической нагрузке. Тахикардия на фоне физической нагрузки часто проявлялась болевыми и безболевыми приступами ишемии. Через 6 мес терапии особенной динамики ЧСС как днем, так и в ночное время на фоне БАБ не произошло. Достоверно снизилось число желудочковых экстрасистол, и наметилась тенденция к снижению числа, длительности приступов стенокардии.

В группе комбинированной терапии БАБ и Кораксана получено снижение ЧСС, особенно за счет ночного времени и значительного урежения ритма при физической нагрузке. Это повлекло за собой достоверное снижение числа и интенсивности приступов стенокардии и ББИ.

Длительность болевого приступа и депрессии сегмента ST достоверно не изменилась в двух группах, что может быть показателем тяжести атеросклеротического сосудистого повреждения.

Обращает на себя внимание отсутствие динамики ЧСС в ночное время в группе больных, принимающих БАБ. При анализе данных результатов оказалось, что пациенты в основном принимали вечернюю дозу метопролола тартрата с 18.00 до 19.00. Это формировало больший перерыв в приеме лекарственных средств до 15 ч. В ранние утренние часы ЧСС значительно увеличивалась.

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



● в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}

● в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³

● при хронической сердечной недостаточности⁶

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС, благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_с синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполаризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.

на правах рекламы

1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line*, 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885.

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

Основные показатели ХМ больных СД и с ИБС после 6 мес терапии БАБ или комбинации БАБ и препарата Кораксан®

Показатель	БАБ – 14-й день	БАБ – 6 мес (р)	Кораксан® – 14-й день	Кораксан® – 6 мес (р)	р 14-й день: БАБ/К	р 6 мес: БАБ/К
ЧСС днем	88,5±12,0	85,4±10,1 (0,26)	83,1±11,4	66,9±10,3 (0,01)	0,19	0,01
ЧСС ночью	71,6±13,1	72,4±9,5 (0,75)	68,4±9,4	58,6±6,7 (0,0007)	0,43	0,01
Пульс максимальный	147,6±14,7	142,1±18,0 (0,44)	141,3±20,0	115,9±19,2 (0,0005)	0,31	0,02
Желудочковая экстрасистола	40,9±27,5	6,2±7,5 (0,04)	82,2±40,8	4,6±7,4 (0,04)	0,17	0,27
Наджелудочковая экстрасистола	3,9±4,3	1,8±3,9 (0,33)	4,6±7,9	4,7±4,3 (0,99)	0,53	0,48
Число приступов	4,7±3,7	3,6±3,1 (0,51)	7,3±6,4	1,3±0,8 (0,002)	0,13	0,002
Длительность приступа, мин	3,2±3,0	1,9±1,4 (0,29)	3,5±2,1	1,6±1,3 (0,02)	0,61	0,30
Число ББИ	3,1±1,2	2,7±3,0 (0,64)	4,6±2,7	0,7±0,4 (0,0001)	0,06	0,01
Глубина депрессии ST	2,2±0,7	2,0±1,1 (0,41)	2,9±0,4	1,1±0,9 (0,0001)	0,01	0,01
Длительность депрессии ST	2,5±2,3	1,9±1,4 (0,42)	2,6±1,9	1,6±1,5 (0,1)	0,88	0,65

Примечание. К – Кораксан®.

Число случаев наджелудочковой экстрасистолии достоверно не изменилось в течение 6-месячного периода лечения в двух группах. При увеличении дозы БАБ число наджелудочковых экстрасистол уменьшилось в два раза, но за счет большого доверительного интервала достоверность не была достигнута. Число желудочковых экстрасистол снизилось в течение 6 мес терапии достоверно в двух группах. Этот факт невозможно связать с изменением ЧСС.

Таким образом, комбинация БАБ и Кораксана у больных СД и ИБС эффективно контролирует ЧСС, особенно за счет предупреждения формирования выраженной тахикардии при физической нагрузке. Это становится основой антиангинального и антиишемического действия препарата Кораксан® у пациентов с СД и ИБС.

Обсуждение

Впервые о совместном влиянии высоких уровней глюкозы в крови и тахикардии на патологическую вариабельность ритма у больных СД и ИБС заговорили после результатов Framingham Study. Сделано предположение, что усиление тахикардии на фоне гипергликемии может увеличивать риск внезапной коронарной смерти [10] за счет снижения вариабельности ритма у больных СД. С другой стороны, применение инсулина стабилизировало коронарный кровоток и снижало ЧСС [11, 12].

В исследовании ARIC у респондентов с впервые выявленным преддиабетом была обнаружена нарушенная вариабельность ритма и диагностировалась автономная нейропатия [13]. Позднее в исследовании Rochester diabetic neuropathy study не было выявлено достоверной закономерности между вариабельностью ритма и риском внезапной смерти у больных СД, но при аутопсии пациентов, умерших внезапно, в 100% случаев был обнаружен выраженный коронарный атеросклероз [14]. Параллельно Group Health Cooperative установила при анализе смертей 5840 пациентов, что СД является агрессивным фактором внезапной коронарной смерти [15], что связано с нестабильностью уровня глюкозы в периферической крови и выраженной автономной нейропатией [16].

Причинами риска внезапной и сердечно-сосудистой смерти при СД являются:

- ранний атеросклероз;
- микроваскулярные поражения, повышающие риск ишемических изменений в миокарде;
- диабетическая автономная нейропатия, нарушающая адекватное прохождение импульса в миокарде и увеличивающая риск изменений ритма, что подтверждается нарушением процессов реполяризации, удлинением интервала QT и изменений зубца T.

У пациентов с СД и ИБС эти патофизиологические изменения более выражены, что требует более активного влияния на ритм в целях профилактики эпизодов ишемии в миокарде и приступов жизнеугрожающих нарушений.

С другой стороны, результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС в виде тахикардии является независимым фактором риска, увеличивающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Эта зависимость сохраняется как в общей популяции, так и в отдельных субпопуляциях: у пожилых больных, пациентов с гипертонической болезнью, ИМ, СД, после реваскуляризации [18]. У больных СД было показано, что ЧСС является самостоятельным предиктором смертности при наличии у них ИБС [19].

Урежение ЧСС у больных с ИБС позволяет получить не только антиишемический, но и антиаритмический эффекты терапии [20]. Неизвестно, влияет ли урежение ритма на атеросклероз или нет, хотя в исследовании BEAUTIFUL применение урежающих лекарственных средств (Кораксан® и БАБ) приводило к снижению потребности в реваскуляризации и предупреждению ОИМ [21, 22]. В исследовании было показано, что пациенты с СД имели на 7% лучшие результаты в общей группе по конечной точке по сравнению с группой больных без СД.

Метаанализ по применению БАБ и хрононегативных антагонистов кальция у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью показал, что, несмотря на урежение ритма в обоих случаях, только БАБ профилактировали сердечно-сосудистую смертность [23–25]. При этом влияние БАБ на прогноз больных со стабильным течением ИБС и асимптоматической ИБС противоречиво [26]. Последние результаты анализа исследования REACH на 21 860 больных со стабильной ИБС показали, что в течение 4 лет БАБ не изменили прогноз в отношении смертности и формирования ОИМ [26]. Напротив, максимальные дозы БАБ, используемые в исследованиях, подтвердили снижение риска смертности, но приверженность к большим дозам препаратов была более низкой [27].

Достижение целевой ЧСС среди больных с ИБС в реальной клинической практике имеет большую трудность. При наличии у пациентов СД врачи значительно занижают дозы БАБ. При анализе эффективности контроля ЧСС в репрезентативной выборке РФ по данным ЭПОХА выявлено, что распространенность тахикардии (более 70 уд/мин) составила 81,4% среди больных с ИБС, что оказалось достоверно ($p=0,048$) реже по сравнению с группой больных с ИБС и СД, где распро-

страненность ЧСС > 70 уд/мин отмечалась среди 85,7% больных. Брадикардия у пациентов с СД и ИБС (50–60 уд/мин) отмечалась всего лишь в 5,1% случаев с такой же частотой, как и в выборке больных с ИМ (4,8%). Больные СД и ИБС имели ЧСС 61–70 уд/мин в 9,2% случаев, что достоверно реже по сравнению с выборкой больных после ОИМ (17,3%) и пациентов с ИБС (19,0%) [5]. Интересно, что среди пациентов с СД и ИБС в отдельной поликлинике города распространенность тахикардии оказалась идентичной показателю в репрезентативной выборке: 85,2%. Отсутствие эффективного контроля ритма приводит к повышению риска приступов ишемии в миокарде и жизнеугрожающих нарушений ритма.

По данным международной реальной клинической практики было показано, что на фоне БАБ не достигается целевой уровень ЧСС. Это происходит за счет низкого охвата назначений БАБ и низких доз препаратов, что не соответствует результатам, полученным в рандомизированных исследованиях [28–31]. В исследовании HOOPS больные, имеющие ИБС и СД на фоне хронической сердечной недостаточности, получали БАБ только в 62% случаев. Среди больных со стабильной стенокардией в исследовании CLARIFY БАБ применялись в 75% случаев [31]. При этом дозы используемых препаратов оказались чаще всего на 50% меньше стандартных доз, изученных в исследовании [27, 29, 32]. В исследовании HOOPS средняя доза метопролола тартрата составила 84,4 мг/сут [28]. При сравнении в Российском исследовании ЭПОХА доза метопролола тартрата в среднем была 56,3 мг/сут у больных с ИБС и СД [5].

Полученные результаты дают основание говорить, что применение других хрононегативных средств позволяет изменить ситуацию. В подисследовании BEAUTIFUL Angina [33, 34] получено снижение риска формирования ОИМ на 73% у больных с ИБС и систолической дисфункцией при ЧСС > 70 уд/мин и на 31% – первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу ОИМ и прогрессирования хронической сердечной недостаточности). Это исследование подтвердило предположение, что ЧСС детерминирует риски ишемии. При проведении ХМ у больных СД и ИБС на фоне комбинированной терапии позволило снизить число болевых и безболевых приступов ишемии миокарда, что ассоциировалось со значительным снижением ЧСС, особенно при физических нагрузках. Короткодействующие БАБ не смогли создать эффективный контроль ЧСС в течение суток за счет синдрома отмены и менее эффективного контроля ЧСС.

Таким образом, применение комбинации Кораксана и БАБ оправдано, так как данная комбинация позволяет максимально контролировать ритм и снижать риски ишемии в миокарде.

Литература

1. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. *Endocrine practice* 2007; 13 (Suppl. 1): 3–68.
2. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GS. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 168–74.
3. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ruden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–8.
4. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A et al. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 248–53.
5. Фомин ИВ, Поляков ДС. Бета-адреноблокаторы вчера, сегодня, завтра: смогут ли они остаться в группе основных лекарственных средств? *Системные гипертензии*. 2011; 2: 36–42.
6. Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией (2006 г.). Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007; 2: 1–9.

7. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G et al. Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1375–7.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (8): 803–69.
9. Фомин ИВ, Валиулова ФЮ. Антиангинальный эффект длительного применения Ивабрадина у больных ИБС и СД в условиях амбулаторной практики. *Кардиология*. 2009; 3: 5–15.
10. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur H J* 2007; 28: 88–136.
11. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 668–74.
12. O'Brien IA, O'Hara JP, Lewin IG et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986; 61: 957–67.
13. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ et al. Association of hyperglycaemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 309–12.
14. Suarez GA, Clark VM, Norell JE et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 240–5.
15. Forsen A, Kangro M, Sterner G et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med* 2004; 21: 852–8.
16. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2142–7.
17. Braman N, Singh. Morbidity in Cardiovascular Disorders; Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (4): 313–31.
18. Di Francesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64 (16): 1757–65.
19. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl. 2): E1–E40.
20. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49–55.
21. Reil JC, Bohm M. BEAUTIFUL results – the slower, the better? *Lancet* 2008; DOI: 10.1016/S0140-6736 (08) 61172–1.
22. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–45.
23. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. b-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.
24. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. b-Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550–60.
25. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F–49F.
26. Bangalore S et al. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308 (13): 1340–9.
27. Cleland JGF, Coletta AP, Freemantle N et al. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2009: HEAL, FAIR-HF, J-CHF, HeartMate II, PACE and a meta-analysis of dose-ranging studies of beta-blockers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 197–201.
28. Lourié R, Mair FS, Greenlaw N et al. The Heart failure and Optimal Outcomes from Pharmacy Study (HOOPS): rationale, design, and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (8): 917–24.

29. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M et al. Resting heart rate and incident heart failure in apparently healthy men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2507–15.
30. Sarraf M, Francis GS. It Is All About Heart Rate. Or Is It? *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (22): 1946–7.
31. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC et al on behalf of the CLARIFY Registry Investigators. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012; 33: 2831–40.
32. Tardif J, 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.
33. Fox K, Ford I, Steg PG et al. 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 (96410): 807–16.
34. 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 randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 372 (9641): 817–21.

Индекс лекарственных препаратов:
Ивабрадин: КОРАКСАН® (Лаборатории Сервье)