

Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец², Р.М.Линчак², Г.С.Иванчура³

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края. 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2

Цель исследования: выяснение спектра применяемых пульсурежающих лекарственных средств у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в реальной клинической практике и соответствия врачебных назначений современным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. Последовательно сформирована ретроспективная выборка из историй болезни пациентов с ГБ и ХСН. Использовались источники первичной медицинской документации за 2012–2015 гг. (320 пациентов). Оценивались объем и качество пульсурежающей терапии пациентов, имеющих ГБ и ХСН.

Результаты и обсуждение. β-Адреноблокаторы (β-АБ) выписаны для 72,5% пациентов. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда рекомендованы 13,1%. На фоне оптимальных доз β-АБ у пациентов с ГБ и ХСН с фракцией изгнания менее 40 и частотой сердечных сокращений более 70 уд/мин ивабрадин не назначен у 81,3% пациентов, хотя именно в этих ситуациях особую актуальность приобретает этот препарат с учетом его яркого положительного влияния на жесткие конечные точки, доказанного в международных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: пульсурежающая терапия, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ивабрадин.

✉olga_kompaniets1@yandex.ru

Для цитирования: Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Иванчура Г.С. Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 52–57.

Pharmacological therapy, slows the heart rate, in patients with hypertension and chronic heart failure: theory and application in clinical practice

A.I.Ponomareva¹, O.G.Kompaniets², R.M.Linchak², G.S.Ivanchura³

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

²State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

³Regional clinical hospital №2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350012, Russian Federation, Krasnodar, ul. Krasnykh partizan, d. 6/2

The purpose of the study is to determine the spectrum used drugs slows the heart rate in patients with arterial hypertension and chronic heart failure in clinical practice and compliance of prescribing with clinical guidelines.

Materials and methods. Consistently formed a retrospective sample of medical records of patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Used sources of primary medical documentation for 2012–2015 (320 patients). Estimated the amount and quality therapy slows the heart rate in patients with arterial hypertension and chronic heart failure.

Results and discussion. β-blockers prescribed for 72.5% of patients. Calcium antagonists range recommended by 13.1%. On the background of optimal doses of β-blockers in patients with arterial hypertension and chronic heart failure with the ejection fraction of less than 40 and heart rate more than 70 BPM, ivabradine is not assigned in 81.3% of patients, although it is in these situations of particular urgency is the drug given its bright positive effect on hard end points, proved in international multicenter trials.

Key words: therapy slows the heart rate, β-blockers, calcium antagonists, ivabradine.

✉olga_kompaniets1@yandex.ru

For citation: Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ivanchura G.S. Pharmacological therapy, slows the heart rate, in patients with hypertension and chronic heart failure: theory and application in clinical practice. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 52–57.

Согласно современным клиническим рекомендациям ведущих профессиональных сообществ фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводится независимо от основного заболевания, инициирующего это состояние. Основными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) или сочетание этих заболеваний. Результаты Фрамингемского исследования показали увеличение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов с артериальной гипертензией независимо от пола и возраста при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС). Так, на каждые 40 уд/мин отношение шансов смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний составляло 1,68 и 1,70, а смерти от любой причины – 2,14 и 2,18 соответственно для мужчин и женщин [1]. Факт

взаимосвязи высокой ЧСС со смертностью и другими сердечно-сосудистыми исходами доказан в ряде обсервационных и эпидемиологических исследований [2–6]. Дигоксин обладает отрицательным хронотропным эффектом, однако не применяется при ГБ, показан в ряде клинических ситуаций при ХСН [10, 11]. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда урежают ЧСС, имея значимый антигипертензивный эффект в купе с противопоказанием при высоких стадиях ХСН [10, 11]. Блокатор f-каналов синусного узла ивабрадин (Раеном®) не противопоказан при ГБ и имеет уверенную доказательную базу позитивного влияния на течение ХСН, что связывают прежде всего с его способностью урежать ЧСС [12–14].

Цель нашего исследования – выяснение спектра применяемых пульсурежающих лекарственных средств у пациентов с ГБ и ХСН в реальной клинической практике и

соответствия врачебных назначений современным клиническим рекомендациям.

Методы исследования

Последовательно была сформирована ретроспективная выборка из историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ГБ и ХСН. Использовались источники первичной медицинской документации за 2012–2015 гг. (320 пациентов). В данной работе оценивались объем и качество пульсурежающей терапии пациентов, имеющих ГБ и ХСН. Данные получены при выкопировке данных методом сплошной выборки.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов от 36 до 82 лет (средний возраст $59,2 \pm 12,1$ года), из них 102 мужчины и 212 женщин. У 56,3% зарегистрирована ХСН II–IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), средняя длительность анамнеза ГБ составила $12,4 \pm 0,8$ года, средняя длительность анамнеза ХСН составила $5,8 \pm 0,6$ года. В качестве коморбидной сердечно-сосудистой патологии выступали ишемическая болезнь сердца – ИБС (14,4%), фибрилляция предсердий (8,3%), клапанные пороки сердца (5,3%), перенесенный инфаркт (1,6%), атеросклероз периферических артерий (4,4%). У 83,4% имелась сопутствующая некардиальная патология.

β -АБ выписаны для 72,5% пациентов. Приоритеты выбора врачей – бисопролол (39,2%), метопролол (9,4%), карведилол (20,7%), небиволол (15,5%), атенолол (9,5%), бетаксолол (2,6%). Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда рекомендованы 13,1%, из них верапамил – 80,9%, дилтиазем – 7,2%. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что для лечения ХСН и ГБ используется широкий арсенал лекарственных средств разных групп, однако контроль уровней ЧСС и артериального давления (АД) остается недостаточным вследствие отказа от назначения β -АБ или назначения их в низких дозах [2, 15–18].

В нашем исследовании у пациентов с ХСН I ФК β -АБ назначены в 55,7% случаев, у пациентов с II–IV ФК – 85,6%, целевая ЧСС по дневнику врача или ЭКГ зарегистрирована только у 42 (27,3%) пациентов, из них оптимальные дозы β -АБ рекомендованы 38,1%. На фоне оптимальных доз β -АБ у пациентов с ГБ и ХСН с фракцией изгнания менее 40 и ЧСС ≥ 70 уд/мин ивабрадин (Раеном®) не назначен у 81,3% пациентов, хотя именно в этих ситуациях особую актуальность приобретает данный препарат с учетом его яркого положительного влияния на жесткие конечные точки, доказанного в международных многоцентровых исследованиях [19, 21]. В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция и β -АБ ивабрадин (Раеном®) не обладает отрицательным инотропным эффектом [10, 11]. В исследовании SHIFT изучали влияние ивабрадина на смертность у больных с ХСН с ЧСС ≥ 70 уд/мин [22]. В исследование были включены 6558 пациентов с ХСН II–III ФК (ФВ ЛЖ $< 35\%$ и синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 уд/мин). Применение ивабрадина приводило к достоверному (на 18%) снижению первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу обострения ХСН. Снижение частоты развития первичной конечной точки происходило преимущественно за счет снижения риска смерти вследствие сердечной недостаточности, уменьшения госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и госпитализаций по всем причинам. Эффективность ивабрадина имела дозозависимый характер. При увеличении дозы препарата до 15 мг/сут наблюдали значимое снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 25–29% [23]. Европейское общество кардиологов использует в своих руководствах показатели, соответ-

ствующие критериям исследования SHIFT – ФВ $< 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин. Однако в настоящее время мнения экспертов о старте назначения ивабрадина несколько разнятся. В Национальных рекомендациях (2012 г.) ивабрадин рекомендуют назначать пациентам с ХСН при ФВ ЛЖ $< 40\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин. Европейское агентство по контролю за применением лекарственных препаратов, ориентируясь на данные субанализов, рекомендует назначать ивабрадин при ЧСС ≥ 75 уд/мин.

В субисследовании SHIFT в 2013 г. анализ эффективности и безопасности лечения ивабрадином пациентов с тяжелым течением ХСН. У пациентов с ФВ ЛЖ $< 20\%$ и ЧСС ≥ 75 уд/мин ивабрадин приводил к снижению на 25% ($p=0,045$) риска развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу обострения ХСН), риск сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 32% ($p=0,034$) и частота госпитализаций по поводу ХСН – на 30% ($p=0,034$) [17]. Уменьшение индекса конечно-систолического объема ЛЖ на фоне ивабрадина не зависит от применения β -АБ, этиологии ХСН и величины ФВ ЛЖ. Эксперты зарубежных и отечественных профессиональных кардиологических сообществ в клинических рекомендациях по сердечной недостаточности рекомендуют включать ивабрадин в схему лечения ХСН независимо от ее этиологии, с целью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН и уменьшением клинической симптоматики [8, 9]. β -АБ достоверно снижают риск смерти [24], поэтому, согласно отечественным и международным рекомендациям, терапию ХСН следует начинать с этой группы препаратов, увеличивая дозы до максимально переносимых, и при невозможности дальнейшей титрации доз β -АБ присоединять к лечению ивабрадин. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы ивабрадина проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы препарата), это снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС < 40 уд/мин), что отражено в инструкции к препарату [10].

В анализируемой выборке медицинской документации дигоксин назначен 17,8% пациентов, преимущественно с высокими степенями сердечной недостаточности, при этом у большинства лиц старше 65 лет – в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки. Обращает на себя внимание низкий контроль содержания калия в плазме при сочетании дигоксина с диуретиками в амбулаторном звене медицинской помощи. Нет контроля калия в динамике у 2 пациентов с бронхиальной астмой, принимающих β -адреномиметики, не снижена доза у пациента, принимающего дигоксин и верапамил. Комбинацию дигоксина с амиодароном принимали 8 пациентов, у 6 из них не снижена доза дигоксина [8, 11].

Обращает на себя внимание выписка блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, назначенных у 90% пациентов. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) назначены в 67,5% случаев, преимущественно эналаприл (50,0%), лизиноприл (22,2%), периндоприл (16,7%) и рамиприл (11,1%). Сартаны применялись у 22,5% пациентов, лозартан, валсартан и телмисартан – у 52,2, 36,1 и 11,1% пациентов соответственно. Целевой уровень АД достигнут только у 42,5% пациентов. У пациентов с ГБ в условиях стойкой гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы существенно возрастает активность альдостерона, обуславливающего задержку натрия и осмотически связанной воды. Помимо этого избыточная продукция альдостерона всегда обуславливает значительное увеличение скорости ремоделирования органов-мишеней и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Ингибиторы альдостерона (спиронолактон или эплеренон) рекомен-

дованы у 21,3% пациентов с ХСН II–IV ФК. Назначение блокаторов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ГБ особенно рекомендуется экспертами ведущих кардиологических сообществ при наличии симптомной ХСН II–IV ФК на фоне перенесенного инфаркта миокарда со снижением ФВ $\leq 35\%$ или при сохранной систолической функции и неэффективности комбинированной терапии ИАПФ и β -АБ. В то же время одним из недостатков наиболее часто применяемого антиальдостеронового диуретика спиронолактона является его короткое действие, требующее дополнения препаратами, обеспечивающими суточный контроль АД, поэтому необходимо информировать врачей о приоритетности эплеренона.

В нашем исследовании не зафиксировано ни одного случая сочетания препаратов из одной клинико-фармакологической группы, а также β -АБ и недигидропиридинового антагониста кальция. В трех случаях ивабрадин назначен совместно с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, у двух пациентов – с амиодароном. Четыре пациента получали ИАПФ в составе фиксированной комбинации и одномоментно сартан.

Результаты рандомизированного клинического исследования BEAUTIFUL [27] демонстрируют, что у больных с ИБС и дисфункцией ЛЖ повышение ЧСС >70 уд/мин по сравнению с пациентами с ЧСС <70 уд/мин ассоциируется с увеличением риска смерти по сердечно-сосудистой причине на 34% и госпитализациями в связи с обострением ХСН – на 53%. В отечественных и европейских рекомендациях по ведению стенокардии напряжения обозначено предпочтительным значение ЧСС 55–60 уд/мин [26]. В нашем исследовании анализ достижения целевой ЧСС у пациентов в отдельной выборке «ГБ+ИБС+ХСН» свидетельствует о регистрации таких цифр по дневнику врача и/или ЭКГ только у 36,9% пациентов, причем у большинства из них (72,4%) доза β -АБ не титрована до оптимальной, 2 пациента принимали пролонгированный верапамил без указания в медицинской документации о противопоказании и/или непереносимости β -АБ. В ряде случаев, несмотря на отсутствие целевой ЧСС, у пациентов с ИБС не назначен ивабрадин. Известно, что положительное действие ивабрадина (препарата Раеном®) проявляется удлинением диастолы, улучшением наполнения желудочков, увеличением ударного объема и времени коронарной перфузии, снижением потребности миокарда в кислороде [29, 30].

Первые же исследования ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки показали дозозависимое снижение ЧСС в покое и на фоне физической нагрузки на 15 и 14 уд/мин соответственно в сравнении с плацебо. Зарегистрировано увеличение времени до появления 1 мм депрессии сегмента ST по данным ЭКГ и времени до возникновения лимитирующей стенокардии при физической нагрузке на фоне минимального уровня концентрации ивабрадина в крови. Увеличилось время до возникновения приступа стенокардии, общее увеличение объема выполненной работы или снижение величины двойного произведения (ДП) = ЧСС $\times$ АД.

Необходимо отметить, что ивабрадин не снижает значимо АД, являясь по сути единственным препаратом с отрицательным хронотропным эффектом, позволяющим достичь целевой ЧСС при ИБС или ХСН вне рисков гипотензии. Этот факт, вероятно, послужит предметом дальнейшего изучения деталей действия этого препарата. Отсутствие снижения АД у ивабрадина, несмотря на сопоставимое с другими группами препаратов, урежение пульса требует дополнительного изучения, так как не может быть объяснено с позиций закономерностей взаимосвязей ЧСС и АД. Общеизвестно, что среди факторов, формирующих уровень артериального давления, наиболее значимыми являются общее периферическое сопротивление и минутный объем крови, в свою очередь детерминирующийся инотропной характеристикой сердца, ЧСС и объемом циркулирующей

крови. Из закономерностей, определяющих уровень АД, логично вытекает, что клинико-фармакологические группы препаратов с отрицательным хронотропным эффектом должны снижать систолическое артериальное давление. Так, β -АБ за счет пульсурежающего действия снижают АД, даже несмотря на повышение общего периферического сопротивления [10, 11]. Недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают и ЧСС, и АД [10, 11]. Отсутствие снижения давления на дигоксине логично объясняется как его слишком слабым пульсурежающим влиянием на синусный узел, так и усилением сокращения сердца, что компенсаторно поддерживает минутный объем крови и уровень АД [10, 11]. Почему ивабрадин не снижает АД при достаточно выраженном отрицательном хронотропном влиянии, остается загадкой. В отношении ивабрадина в доступной нам литературе фактов целенаправленного изучения и осмысления отсутствия его гипотензивного действия не найдено. Помимо вышеизложенного, представляется, что изучение ивабрадина может продвигаться еще в двух направлениях: поиск тех механизмов действия, которые помимо пульсурежения обеспечивают лучшую выживаемость при ХСН, а также попытки изучения возможностей применения препарата при других сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, нельзя до проведения проспективно спланированных исследований исключить возможность позитивного влияния ивабрадина на прогноз неосложненной ГБ при длительном приеме, несмотря на отсутствие у этого препарата антигипертензивного действия. В настоящее время нет полной уверенности в том, что β -АБ при ГБ без ХСН улучшают прогноз только за счет урежения ЧСС и снижения АД. Проведя параллель с недигидропиридиновыми антагонистами кальция понимаем, что яркое урежение ЧСС и снижение АД блокадой кальциевых каналов не привело к столь существенному снижению смертности и осложнений, как применение β -АБ, при этом логично предположить низкую значимость отрицательного инотропного эффекта антагонистов кальция у пациентов с ГБ без ХСН. Следовательно, самые значимые эффекты пульсурежающей терапии при ГБ определяются не только уменьшением количества потенциалов действия в синусном узле, но и другими механизмами. Какими? Общеизвестно, что при ХСН β -АБ влияют, в частности, на нейрогуморальную составляющую патологического процесса. А при ГБ без ХСН? Возможно, нейрогуморальная модель β -АБ срабатывает «на опережение» до развития признаков ХСН, позволяющих верифицировать клинический диагноз? Не исключены также плеiotропные негемодинамические эффекты и у ивабрадина, что требует дальнейшего изучения.

Предположительно, аналогично ГБ самые значимые эффекты пульсурежающей терапии на конечные точки при ХСН также определяются не только самим уменьшением количества потенциалов действия в синусном узле, но и другими механизмами. В частности, дигоксин урежает ЧСС, но не продлевает жизнь, что показано в исследовании DIG [31]. Результаты исследования AFFIRM свидетельствовали о том, что прием дигоксина сопровождался статистически значимым увеличением риска смерти от любой причины (рассчитанное отношение риска – ОР 1,41 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,19 до 1,67; $p < 0,001$), а также риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (рассчитанное ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,06 до 1,71; $p = 0,016$) и риска смерти от аритмий (рассчитанное ОР 1,61 при 95% ДИ от 1,12 до 2,30; $p = 0,009$); причем общая смертность увеличивалась как у больных без сердечной недостаточности, так и у больных с сердечной недостаточностью. При использовании дигоксина по сравнению с его отсутствием общая смертность увеличивалась на 41% [32]. Таким образом, представляется, что сам факт фармако-

логического пульсурежения, в частности, урежения желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, не является гарантией оптимального влияния на конечные точки. Крайне важно в лекарственных препаратах наличие дополнительных механизмов, улучшающих прогноз и/или отсутствие в фармакодинамике негативных патофизиологических составляющих, сглаживающих позитивный эффект.

Интересно отметить, что при ИБС и ГБ в арсенале врача имеются лекарственные средства, улучшающие прогноз, не влияя непосредственно на целевые параметры-мишени гемодинамики. Так, при ИБС это статины, антитромботические препараты, триметазидин. Ведение пациентов с ХСН любой этиологии также предусматривает обязательное назначение блокаторов альдостерона, ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем, причем приемлемо в дозах, не изменяющих гемодинамические показатели. В фармакотерапии неосложненной ГБ, в отличие от ИБС и ХСН, в настоящее время нет лекарственного средства, улучшающего прогноз без влияния на гемодинамический целевой показатель – уровень АД. Если у пациента нет ХСН и имеется только неосложненная ГБ, будет ли ивабрадин снижать смертность? Известно, что ЧСС является не только маркером тяжести заболевания, но и независимым предиктором фатальных событий при АГ [1, 32, 33], а также у лиц с предгипертонией [1, 34–37].

Факты пульсурежающего действия ивабрадина [10, 11, 38, 39], изменение показателя LF/HF, указывающего на оптимизацию симпато-парасимпатического баланса [40], повышение сократительной способности миокарда при длительном применении благодаря прямому воздействию на кардиомиоциты желудочков и предсердий (длительная адаптация связывания кальция в связи с повышением экспрессии FKBP12/12,6, недостаток которого является потенциальным триггером дисфункции желудочков) [41–43], замедление миокардиального фиброза и увеличение васкуляризации миокарда [44], снижение С-реактивного белка и уровня мозгового натрийуретического пептида [45], способность ивабрадина снижать скорость распространения пульсовой волны [46], возможно, обеспечат влияние на конечные точки и/или отсрочат появление ХСН при длительном приеме у пациентов с неосложненной ГБ, что требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании наряду с достаточно активным назначением ИАПФ и сартанов отмечена инертность врачей в использовании препаратов пульсурежающего действия, прежде всего β-АБ и ивабрадина. Фармакоэкономическая доступность препаратов обеспечивается появлением новых дженериков, в частности, ивабрадина с торговым названием Раеном® в отношении прямой стоимости является доминирующей альтернативой в сравнении с оригинальным. В нашем исследовании не зафиксировано ни одного случая сочетания препаратов из одной клинико-фармакологической группы, а также β-АБ и недигидропиридинового антагониста кальция. В трех случаях ивабрадин назначен совместно с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, у двух пациентов с амиодароном. Четыре пациента получали ИАПФ в составе фиксированной комбинации и одновременно сартан. Таким образом, с точки зрения клинической фармакологии необходима фокусировка внимания врачей практического здравоохранения на параметре ЧСС и назначении лекарственных средств с отрицательным хронотропным эффектом в соответствии с результатами доказательной медицины, клиническими рекомендациями ведущих профессиональных сообществ и актуальными инструкциями к лекарственным средствам, в частности, к информации о взаимодействии с другими группами клинико-фармакологических средств, сроках и методах контроля безопасности их применения.

Литература/References

- Gillman M, Kannel W, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26 (10): 967–74.
- Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172–7.
- Оганов Р.Г., Константинов В.В., Капустина А.В. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 45 (10): 45–50. / Oganov R.G., Konstantinov V.V., Kapustina A.V. i dr. Chastota pul'sa i smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy u rossiiskikh muzhchin i zhenshchin. Rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya. *Kardiologiya*. 2005; 45 (10): 45–50. [in Russian]
- Bramah N, Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (4): 313–31.
- Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 284–5.
- Green SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. *Heart Failure* 2013; 6: 488–96.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. Doi:10.1093/eurheartj/ehf151 (inpress)
- 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyy peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVII. М.: Видокс, 2016. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaya sistema). Vyp. XVII. M.: Vidoks, 2016. [in Russian]
- Лопатин Ю.М. Ингибитор If-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4 (96): 6–11. / Lopatin Yu.M. Ingibitor If-kanalov ivabradin v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti'u: vremya debatov proshlo, pora deistvovat'. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 4 (96): 6–11. [in Russian]
- Белоусов Ю.Б., Манешина О.А., Ерофеева С.Б. Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина, нового ингибитора If тока. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2007; 6 (6): 58–68. / Belousov Yu.B., Maneshina O.A., Erofeeva S.B. Novyy vzgliad na kontrol' chastoty serdechnykh sokrashchenii v snizhenii smertnosti patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: vozmozhnosti ivabradina, novogo ingibitora If toka. *Kardiolog. terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (6): 58–68. [in Russian]
- Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 79–84. / Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pul'surezhaushchaya terapiya v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11 (1): 79–84. [in Russian]
- Daly C, De Stavola B, Sendon J et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332 (7536): 262–7.
- Swedberg K, Komajda M, Bihm M et al. On behalf of the SHIFT investigators ivabradine and outcomes in chronic failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 275: 875–85.
- Фомин И.В., Поляков Д.С. β-Адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения? Системные гипертензии. 2014; 10 (1): 56–63. / Fomin I.V., Polyakov D.S. β-Blockers: the lack of taskimplementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment? *Systemic Hypertension*. 2014; 10 (1): 56–63. [in Russian]
- Валикулова Ф.Ю., Фомин И.В., Поляков Д.С. и др. Анализ контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной амбулаторной практике. *Сердце*. 2016; 15 (2): 111–6. / Valikulova F.Yu., Fomin I.V., Polyakov D.S. i dr. Analiz kontrolya chastoty serdechnykh sokrashchenii u patsientov s sakharным диабетом i serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v real'noi ambulatornoi praktike. *Serdtshe*. 2016; 15 (2): 111–6. [in Russian]
- Согласованное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности. Результаты исследования SHIFT и рекомендации по включению Кораксана в схему лечения пациентов с ХСН и синусовым ритмом. Сердечная недостаточность. 2011; 12 (2): 117–8. / Soglasovannoe mnenie ekspertov Obshchestva spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rezul'taty issledovaniya SHIFT i rekomendatsii po vklucheniiu Koraksana v skhemu lecheniya patsientov s KhSN i sinusovym ritmom. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 12 (2): 117–8. [in Russian]
- Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehf343
- Tardif J-C, O'Meara E, Komajda M et al. On behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehf311
- Borer JS, Bohm M, Ford I et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systole heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2813–20.
- Bohm M, Borer S, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (1): 11–22.
- McAlister FA. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–94.
- Барышников Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 18–23. / Baryshnikova G.A., Averin E.E. Aldosteron pri arterial'noi gipertenzii: novyye terapevticheskie vozmozhnosti. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 18–23. [in Russian]
- Guichard JL, Clark D 3rd, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 321–31.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
- Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 7 (111): 7–79. / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 7 (111): 7–79. [in Russian]
- Колчин Ю.Н., Капранова Ю.С. Клиническая эффективность и влияние ивабрадина на показатели систолической функции и ремоделирования левого желудочка у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией, сохраненной фракцией выброса левого желудочка при жестком контроле ЧСС: результаты 12-месячного наблюдения. *Сердце и сосуды*. 2013; 2 (42): 55–60. / Kolchin Yu.N., Kapranova Yu.S. Klinicheskaya effektivnost' i vlianie ivabradina na pokazateli sistolicheskoi funktsii i remodelirovaniya levogo zheludochka u patsientov s postinfarktym kardiosklerozom v sochetanii s ozhireniem i arterial'noi gipertenziei, sokhranennoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka pri zhestkom kontrole ChSS: rezul'taty 12-mesiachnogo nabludeniya. *Serdtshe i sosudy*. 2013; 2 (42): 55–60. [in Russian]
- Коселева Н.А., Ребров А.П. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии ивабрадином. *Фарматека*. 2012; 13: 96–102. / Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Osobennosti protsessov remodelirovaniya serdtsa i sosudov u bol'nykh stabil'noi stenokardiei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti na fone 6-mesiachnoi terapii ivabradinom. *Farmateka*. 2012; 13: 96–102. [in Russian]
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
- Whitebeck MG, Charnigo RJ, Khairy P et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2012, Nov 27.
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen S et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. American Society of Hypertension 2010 Scientific Meeting; May 1–4, 2010. New York, NY. Abstract LB-OR-01.
- Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertens* 2011; 58: 745–50.

36. King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 796–800.
37. Palatini P, Thijs L, Staessen JA et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2313–21.
38. Rambihar S, Gao P, Teo K et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET / TRANSCEND. *Circulation* 2010; 122: A12667.
39. Абатурова О.В., Кремнева Л.В. Позиции блокаатора if-каналов синусового узла – ивабрадина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Уральский мед. журн.* 2015; 3 (126): 5–10. / Abaturova O.V., Kremneva L.V. Pozitsii blokatora if-kanalov sinusovogo uzla – ivabradina v lechenii serdechno-sosudistyx zabolevaniy. *Ural'skii med. zhurn.* 2015; 3 (126): 5–10. [in Russian]
40. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б. Уменьшение частоты сокращений сердца за счет селективного специфического ингибирования if тока открывает новые возможности в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний. *Эксперим. и клин. фармакология.* 2013; 76 (2). / Chichkanov G.G., Tsorin I.B. Umen'shenie chastoty sokrashchenii serdtsa za schet selektivnogo spetsificheskogo ingibirovaniya if toka otkryvaet novye vozmozhnosti v lechenii osnovnykh serdechno-sosudistyx zabolevaniy. *Ekspirim. i klin. farmakologiya.* 2013; 76 (2). [in Russian]
41. Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З. Сравнение ивабрадина с метопрололом по влиянию на вариабельность ритма сердца в рандомизированном контролируемом исследовании с острой фармакологической пробой у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2014; 13 (S2): 115. / Travnikova E.O., Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z. Sravnenie ivabradina s metoprololom po vlianiyu na variabel'nost' ritma serdtsa v randomizirovannom kontroliruемом issledovanii s ostroy farmakologicheskoy probой u bol'nykh s ishemicheskoy boleznью serdtsa. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2014; 13 (S2): 115. / Travnikova E.O., Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z. Sravnenie ivabradina s metoprololom po vlianiyu na variabel'nost' ritma serdtsa v randomizirovannom kontroliruемом issledovanii s ostroy farmakologicheskoy probой u bol'nykh s ishemicheskoy boleznью serdtsa. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2014; 13 (S2): 115. [in Russian]
42. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I (f) current and its inhibition by heart rate reducing agents. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1115–22.
43. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P et al. The properties of the pacemaker current I(F) in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 441–8.
44. Michels G, Brandt MC, Zagidullin N et al. Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and human native If at physiological calcium concentrations. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 466–75.
45. Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta-blocker atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 216–28.
46. Адамьян К.Г., Тумасян Л.Р., Чилингарян А.Л. Оценка влияния ивабрадина на функциональные параметры правых отделов сердца и прогноз больных с тяжелой систолической хронической сердечной недостаточностью. *Евразийский кардиол. журн.* 2012; 2: 65–72. / Adamian K.G., Tumasian L.R., Chilingarian A.L. Otsenka vliianiya ivabradina na funktsional'nye parametry pravyykh otdelov serdtsa i prognoz bol'nykh s tiazheloy sistolicheskoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostью. *Evraziiskii kardiolog. zhurn.* 2012; 2: 65–72. [in Russian]
47. Шаваров А.А., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. *Сердечная недостаточность.* 2015; 16 (3): 179–86. / Shavarov A.A., Kiyakbaev G.K., Kobalava Zh.D. Tsentral'noe davlenie i arterial'naya zhestkost' u bol'nykh stabil'noi stenokardiei i arterial'noi gipertoniei bez sistolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka: efekty atenolola i ivabradina. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2015; 16 (3): 179–86. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пономарева Ася Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Линчак Руслан Михайлович – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ ГНИЦПМ

Иванчура Галина Сергеевна – Краевая клиническая больница №2