

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Загидуллин Н. Ш.¹, Гареева Д. Ф.¹, Загидуллин Б. И.², Травникова Е. О.¹, Зулкарнеев Р. Х.¹, Загидуллин Ш. З.¹

Установлено, что высокая частота сердечных сокращений является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при ИБС и хронической сердечной недостаточности. В последние годы в клиническую практику вошли так называемые If-ингибиторы, селективно блокирующие пейсмекерный ток в клетках синоатриального узла, единственным представителем которых является ивабрадин (Кораксан®). Последние крупные рандомизированные клинические исследования, такие как SHIFT, BEAUTIFUL, показали, что ивабрадин при стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности в группе больных с ЧСС > 70 уд/мин способен влиять на некоторые важные конечные точки: частоту развития инфаркта миокарда, внутрисердечные вмешательства, частоту госпитализаций и другие, что позволило включить этот препарат в соответствующие клинические рекомендации.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 61–65

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечная недостаточность, ивабрадин, ишемическая болезнь сердца.

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, ²ГАУ здравоохранения Республики Татарстан — Больница скорой медицинской помощи, Уфа, Россия.

Загидуллин Н. Ш.* — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Гареева Д. Ф. — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Загидуллин Б. И. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Травникова Е. О. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Зулкарнеев Р. Х. — д.м.н., профессор, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, Загидуллин Ш. З. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): znaufal@mail.ru, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

ББ — бета-блокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, If — Ion funny channel.

Рукопись получена 27.06.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Modern opportunities of heart rate regulation in coronary heart disease

Zagidullin N. Sh.¹, Gareeva D. F.¹, Zagidullin B. I.², Travnikova E. O.¹, Zulkarneev R. Kh.¹, Zagidullin Sh. Z.¹

It has been demonstrated that high heart rate (HR) levels are an independent risk factor of cardiovascular events and mortality from coronary heart disease and chronic heart failure (CHF). Recently, the so-called If-inhibitors which selectively block the pacemaker current in sinoatrial node cells (ivabradine, or Coraxan®) have been introduced to clinical practice. The latest large randomised clinical trials, such as SHIFT and BEAUTIFUL, have shown that in patients with stable effort angina, CHF, and HR > 70 bpm, ivabradine reduces the incidence of cardiovascular end-points: myocardial infarction, coronary interventions, hospitalisations, and other events.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ЧСС определяет не только объем крови, перекачиваемый сердцем в 1 минуту, но и количество кислорода, которое оно потребляет. Тахикардия, возникающая компенсаторно в ответ на физиологические и патологические импульсы, во многих случаях, например, при сердечной недостаточности, является неэффективной с точки зрения гемодинамики и доставки кислорода в коронарные сосуды. Учитывая тот факт, что доставка кислорода в коронарные артерии происходит во время диастолы, а тахикардия значительно укорачивает данный период, то результатом высокой ЧСС будет снижение доставки кислорода и питательных веществ в коронарные сосуды, вызывая коронарную недостаточность и жалобы стенокардического характера. Соответственно, снижение ЧСС будет приводить к улучшению соотношения потребление/расход сердцем кислорода двумя путями: уменьшением показателя произведения “расход кислорода на 1

These results justified the inclusion of ivabradine in the international clinical guidelines.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 61–65

Key words: heart rate, heart failure, ivabradine, coronary heart disease.

¹Bashkir State Medical University, ²Urgent Medical Care Hospital, Ufa, Russia.

удар*ЧСС” в минуту и улучшением трафика кислорода в диастолу, что приведет, соответственно, к антиангинальному эффекту (рис. 1).

В крупных клинических исследованиях было установлено, что длительное увеличение ЧСС является независимым фактором риска ССЗ как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2], так и в популяции в целом [3] (рис. 2). В исследованиях Framingham Heart Study [4], NHANES I [5] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью, в некоторых других — даже со степенью развития атеросклероза [6].

Поэтому одной из важнейших целей при стабильной стенокардии напряжения (ССН), помимо купирования приступов болей, улучшения переносимости физической нагрузки, является снижение ЧСС в пределах 55–60 уд/мин, а в некоторых случаях — и до 50 уд/мин [8]. Бета-блокаторы (ББ), являясь наиболее показанным для этой цели классом препаратом, в то же время обладают целым рядом противопоказа-

ний — таких, как хроническая обструктивная болезнь сердца (ХОБЛ), АВ-блокада II и III степени и побочных эффектов: депрессий, негативным влиянием на липидный и гликемический профили и др. Данные факты способствовали интенсивному поиску новых лекарственных веществ, способных регулировать ритм сердца.

Решающую роль в генерации активности пейсмекерных клеток, функционировании синоатриального узла и регуляции ритма сердца играет If-канал [9], активирующийся при гиперполяризации, и часто именуемый “пейсмекерным”. Впервые в журнале “Nature” Brown H. F. et al. [10] дали его подробную кардиофизиологическую характеристику, назвав его *f — funny* (забавный). Пейсмекерные свойства If-канала были подтверждены *in vitro* прямой корреляцией между степенью их экспрессии и частотой сокращений клеток и, наоборот, развитием брадикардии при его блокаде [11]. Наиболее селективным и единственным доступным препаратом из группы If-ингибиторов является ивабрадин (Кораксан®, лаборатории Сервье). Кардиоэлектрофизиологические и клинические исследования показали его высокую эффективность и специфичность действия (рис. 3) [12, 13]. Кроме того, в целом ряде исследований показана значительная экспоненциальная дозозависимая блокирующая активность ивабрадина на ритм сердца в отсутствие вазодилатирующего, инотропного и дромотропного эффектов [14].

Частота побочных эффектов ивабрадина во всех исследованиях оказалась сравнимой с плацебо. В результате основного (отрицательного хронотропного) действия препарата можно было ожидать развитие стойкой брадикардии при его приёме. Однако препарат обладает высокой дозозависимостью, что означает выраженный эффект при его высоких дозировках и менее выраженной — при низких, и существенная брадикардия (менее 40 уд/мин) развивается всего лишь у 0,1% пациентов [16]. Единственным побочным эффектом, выявленным у ивабрадина, было развитие фотопсий (вспышки света в поле зрения), которые развивались в 15% случаев при дозировке 10 мг 2 раза в день и 2% — 5 мг 2 раза в день, что объясняется наличием If-каналов в сетчатке глаз. Эти проявления у 77,5% больных постепенно исчезали и не ограничивали трудоспособность пациентов.

Кораксан® и стабильная стенокардия напряжения

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что у больных с ССН Кораксан® обладал выраженной антиангинальной активностью при сравнении с плацебо [17], атенололом [16] и, что особенно важно, с амлодипином [18], улучшая показатели стресс-тестов, уменьшая количество приступов стенокардии и количество принимаемых нитратов не менее эффективно, чем компараторы. Кроме того, важно что антиангинальная эффек-

тивность ивабрадина была показана не только в общей популяции, но и в различных возрастных, гендерных группах и группах с определёнными сопутствующими заболеваниями [19].

Так, в исследовании Ruzylo W. et al. [18] в двойном слепом рандомизированном исследовании изучена сравнительная антиангинальная эффективность Кораксана® и амлодипина в крупной репрезентативной популяции пациентов — 1195 человек — с ССН. В течение периода лечения у всех пациентов пробы с физической нагрузкой на тредмиле (при рандомизации и далее — через каждый месяц) проводились в конце интервала дозирования и на пике концентрации препарата в плазме крови. Общая продолжительность физической нагрузки в конце интервала дозирования увеличилась во всех группах лечения (Кораксан® 7,5 мг 2 раза в день, Кораксан® 10 мг 2 раза в день, амлодипин 10 мг 1 раз в день), что свидетельствует об антиишемической и антиангинальной эффективности Кораксана®, сопоставимой с амлодипином. Тем не менее, величина ЧСС и двойное произведение снижались в достоверно большей степени в группе Кораксана®, чем в группе амлодипина, причем как в покое, так и при физической нагрузке. Это означает, что Кораксан® вызывает достоверно более выраженное снижение потребности миокарда в кислороде (что крайне важно в лечении пациентов с ССН), нежели амлодипин.

Настоящей революцией в использовании препарата у больных с ССН явилось исследование BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion of the If-inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction), в котором был показан значительный антиангинальный эффект препарата и снижение частоты госпитализаций, инфарктов миокарда и внутрикоронарных вмешательств у больных с ЧСС более 70 уд/мин (рис. 4) [20].

В Российской программе АЛТЕРНАТИВА (АнтиангиГальная эффективность и переносимость Кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентОв со стаБильной стенокардией) у больных с ССН было продемонстрировано выраженное брадикардическое действие Кораксана® в дозе 5 и 7,5 мг 2 раза в сутки. Чем больше была исходная ЧСС, тем в большей степени замедлялся ритм сердца. Значительное снижение ЧСС сопровождалось достоверным урежением количества приступов стенокардии и необходимости в приеме нитратов для их купирования. Препарат хорошо переносился и значительно повышал качество жизни больных [21].

Проведенные исследования позволили в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2006) указать, что If-ингибиторы, а, точнее, ивабрадин, могут быть использованы в терапии ССН, особенно, при противопоказаниях к β-блокаторам [20].

Кораксан® и хроническая сердечная недостаточность

Установлено, что положительные эффекты ББ при ХСН в большей степени связаны с их способностью снижать ЧСС [22]. Однако следует отметить, что, помимо снижения ЧСС, прием ББ оказывает и некоторые нежелательные эффекты, включая отрицательное влияние на сократимость миокарда. У больных с ХСН и ЧСС ≥ 70 уд/мин по сравнению с больными с ЧСС менее 70 уд/мин наблюдалось увеличение риска смерти от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН на 34 и 53%, соответственно [20]. Нередко, даже несмотря на титрацию доз ББ, ЧСС у больных ХСН остаётся повышенной [23], что является дополнительным основанием для поиска новых подходов к терапии. Ранее нами уже проводилось разностороннее сравнение If-ингибиторов и ББ, а также возможностей их совместного использования в клинической практике при разных ССЗ [24].

В исследование SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) были включены больные ИБС с ХСН, у которых исходная ЧСС достигала 70 уд/мин и более [1]. Ранее они уже получали ББ и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы в качестве базовой терапии. Кораксан® или плацебо принимался в дозе по 5 мг 2 раза в день с последующим титрованием до 7,5 мг 2 раза в день. При использовании Кораксана® по сравнению с плацебо частота развития неблагоприятных клинических исходов, включающих в качестве показателей смертность от осложнений ССЗ и частоту госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, снижалась на 18% (рис. 5). У больных с исходной ЧСС 70 уд/мин или более применение ивабрадина приводило к снижению частоты развития ИМ на 36% (p=0,001) и частоты выполнения реваскуляризации миокарда — на 30% (p=0,016). Применение Кораксана® приводило к статистически значимому снижению частоты развития большинства клинических исходов, связанных с осложнениями ССЗ. Таким образом, результаты исследования SHIFT необходимо рассматривать как свидетельство эффективности применения препарата в качестве дополнения к стандартной терапии, применяемой в условиях реальной клинической практики у больных с ХСН и ЧСС 70 уд/мин и более, которые не могут переносить максимальную дозу ББ.

Кроме того, в одном из субисследований SHIFT, в котором изучалась частота госпитализаций пациентов с симптомами ХСН, была показана необходимость титрации дозы препарата до 15 мг в сутки (до 7,5 мг 2 раза в день). В этом случае уже с первого месяца лечения и независимо от проводимой терапии происходило снижение риска госпитализации пациентов

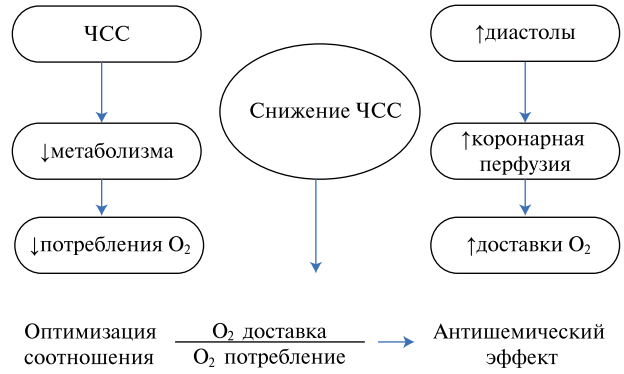


Рис. 1. Оптимизация соотношения O₂ доставка/O₂ потребление при снижении ЧСС.

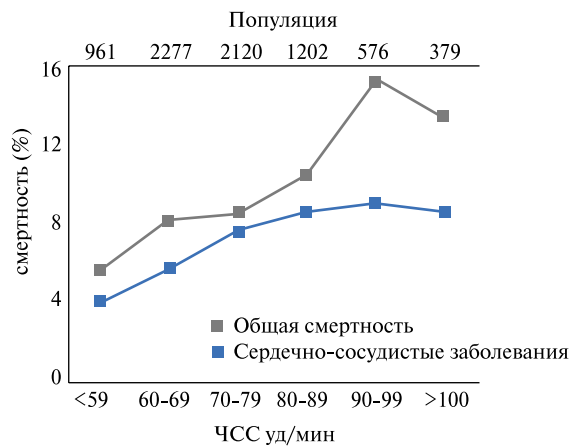


Рис. 2. Зависимость общей и сердечно-сосудистой смертности от ЧСС [10].

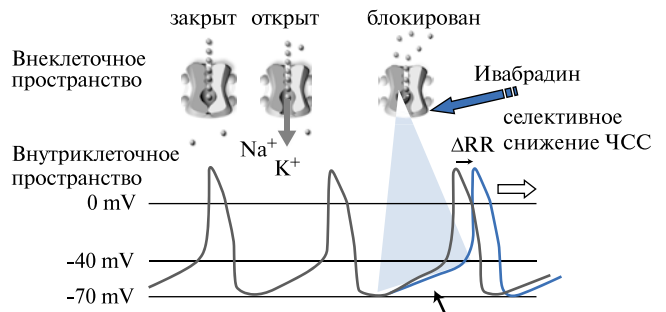


Рис. 3. Функционирование f-канала и снижение ЧСС при селективной блокаде канала ивабрадином [DiFrancesco&Camm, Drugs, 2004;64:1757, с разрешения].

в связи с ХСН на 25–29% [25]. Ещё в одной статье K. Swedberg et al. [26] при анализе данных SHIFT было показано, что у пациентов с ХСН и ЧСС более 70 уд/мин, которые принимали Кораксан®, эффект на конечные точки (госпитализация по причине сердечной недостаточности и смерти от сердечной недостаточности) не зависел от стартовой дозировки ББ и зависел только от степени снижения ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что если больные с данным

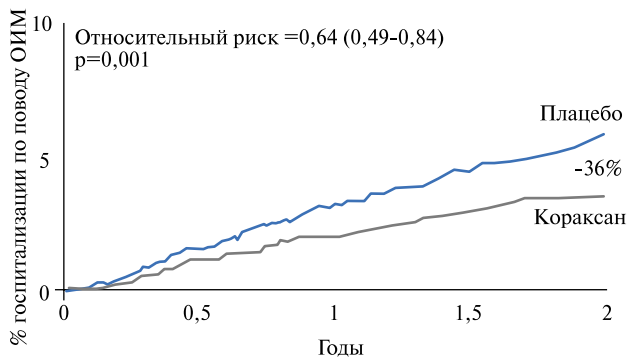


Рис. 4. Кривая Каплан-Мейера влияния Кораксана® на частоту госпитализаций пациентов в стационар в связи с острым инфарктом миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд/мин [27].

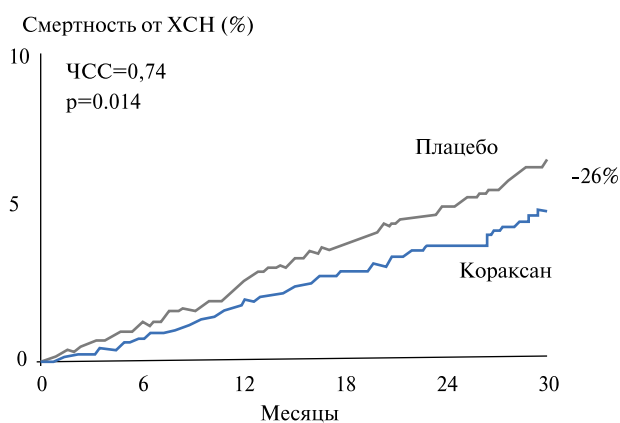


Рис. 5. Снижение смертности от ХСН при добавлении Кораксана® к стандартной терапии в исследовании SHIFT.

диагнозом и ЧСС более 70 уд/мин уже принимают стабильную дозу ББ, то положительные эффекты на вышеназванные конечные точки будут достигаться за счет совместного приёма ивабрадина и ББ без дальнейшей титрации последнего.

Постулируется, что при ХСН Кораксан® должен назначаться при ЧСС более 70 уд/мин на фоне оттитрованной дозы ББ (при отсутствии противопоказаний к последнему). Как в исследовании SHIFT, так и в нескольких других исследованиях, изучалась эффективность и безопасность совместного применения ивабрадина и ББ. В частности, в исследовании REDUCTION оценивали безопасность и эффективность терапии ББ и ивабрадином в реальной клинической практике почти на 5000 пациентов с ХСН. Через 4 месяца от начала терапии определялось достоверное снижение ЧСС, частоты эпизодов ХСН и потребности в нитратах при высокой безопасности лечения [27].

В Российском исследовании Агеева Ф.Т. и соавт. [28] изучалась эффективность и безопасность терапии у больных ИБС и ХОБЛ с применением переносимых доз ББ в комбинации с ингибитором ионных If-кана-

лов ивабрадином по сравнению с монотерапией биспрололом. В исследование были включены 50 больных (88% мужчин, средний возраст- 62,8±7,2 года) с ССН и клиническими признаками обструкции бронхов (84% пациентов с ХОБЛ и 16% — с бронхиальной астмой вне обострения). В результате было показано, что в лечении больных ИБС и ХОБЛ при невозможности назначения ББ в адекватной, урежающей ритм дозе методом выбора может быть добавление ивабрадина.

Обсуждение

Значимость повышенной ЧСС как важного сердечно-сосудистого фактора риска, а также наличие у ББ и антагонистов кальция заметных побочных эффектов привело к созданию высокоселективного If-ингибитора ивабрадина (Кораксана®), который уже нашел и продолжает расширять свою нишу применения в клинической практике. В частности, существуют клинические наблюдения о том, что ивабрадин может быть использован при синусовых тахикардиях различной природы, например при ортостатической тахикардии, так называемой тахикардиомиопатии [30]. Нами описаны клинические наблюдения двух пациенток с синусовой тахикардией и диагнозом “расстройство вегетативной нервной системы” и жалобами на приступы тахикардии, слабость, головокружение на фоне низкого артериального давления [29]. Назначение Кораксана® в дозе 5 мг на 2 раза в день с титрацией до 7,5 мг 2 раза в день значительно снизило ЧСС и улучшило клиническую симптоматику. В нашем исследовании 2012г, опубликованном в журнале “Pharmaceuticals”, было показано, что ивабрадин лимитирует тахикардию, вызванную приёмом ингаляционного бета-агониста Сальбутамола у больных с ИБС и ХОБЛ [30].

Выводы, полученные в крупных исследованиях последнего времени с ивабрадином, и, прежде всего, BEAUTIFUL и SHIFT, у больных с ЧСС более 70 уд/мин показывают его позитивное влияние на конечные точки: при стенокардии — частоту госпитализаций, частоту ИМ и коронарных реваскуляризований, а при ХСН — частоту госпитализаций от обострений ХСН и смертность от данной причины. Тем не менее, следует отметить, что в клинической практике назначение Кораксана® при ИБС и ХСН не должно быть “формальным”. Во многих случаях необходимо титровать дозу от 5 мг 2 раза в день до 7,5 мг 2 раза в день для достижения необходимого снижения ЧСС, тем более, что хороший профиль безопасности препарата позволяет сделать это гораздо легче, чем, например, при титрации ББ при сердечной недостаточности. Кроме того, по нашим наблюдениям, при подборе дозы ББ при ХСН и изначально высокой ЧСС можно добавлять Кораксан® достаточно “рано”, что позволит соответственно и раньше получить эффект от их комби-

нации. Необходимость в назначении If-ингибитора будет возникать, например, при изначально низком или даже нормальном артериальном давлении, когда агрессивная и ускоренная титрация дозы ББ может привести к его дальнейшему падению и соответствующим жалобам.

Таким образом, полученные в последнее время данные в отношении контроля ритма сердца и его фармакологической регуляции у больных с ИБС и ХСН свидетельствуют о значимости ЧСС в разви-

тии и прогрессировании этих состояний. Использование If-ингибитора ивабрадина (Кораксана®) при ИБС и ССН способно снизить частоту госпитализаций, ИМ и коронарных реваскуляризаций, а при ХСН в группе пациентов с ЧСС более 70 уд/мин — частоту госпитализаций при обострении и смертность от данной причины. Таким образом, Кораксан® является эффективным средством лечения ИБС и хронической сердечной недостаточности при повышенной частоте сокращений сердца.

Литература

- Swedberg K., Komajda M., Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376 (9744):847–9.
- Jouven X., Empana J., Schwartz P. Heart Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Cardiac Death. *N Eng J Med*. 2005; 352:1951–8.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G., et al. Heart rate and mortality from cardiovascular diseases in Russian men and women. Results of epidemiological trial. *Kardiologiya*. 2005; 10:45–50. Russian. (Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10:45–50).
- Gilman M., Kannel W., Belanger A., et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham study. *Am H J* 1993; 125:1148–54.
- Gillum R., Makus D., Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121:172–7.
- Cook S. Heart rate, coronary artery disease and plaque rupture — myth, hype, or truth? *Swiss Med Wkly*. 2012 Aug 13; 142: w13661.
- Wilhelmsen L., Berglund H., Elmfeldt D., et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur. Heart J*. 1986; 7:279–288.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. 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; 27:1241–381.
- Zagidullin N. Sh. Cardiac pacemaker channel If and the methods of its modulation. *terapevicheskiy Archiv*. 2006; 4:2–9. Russian (Загидуллин Н. Ш. Кардиальный пейсмекерный канал If и способы его модуляции. *Терапевтический архив*. 2006; 4:2–9).
- Brown H.F., DiFrancesco D., Noble S.J. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*. 1979; Jul 19; 280 (5719):235–6.
- DiFrancesco D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents. 2005. *Current medical research and opinion*. 2005; 21:7, 1115–22.
- Ferrari R., Ceconi C. Selective and specific I (f) inhibition with ivabradine: new perspectives for the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Aug; 9 (8):959–73.
- Cucherat M., Borer J.S. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2012 Jul; 19 (4):269–80.
- Ragueneau I., Laville C., Jochemsen R., et al. Clin Pharmacol Ther. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. 1998; 64:192–203.
- DiFrancesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I (f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004; 64 (16):1757–65.
- 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.
- Borer J.S., Fox K., Jaillon P., et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107:817–23.
- Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., et al. 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; 67:393–405.
- Tendera M., Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of I f Inhibition with Ivabradine in Different Subpopulations with Stable Angina Pectoris. *Cardiology*. 2009; 114 (2):116–25.
- Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. 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. *Lancet* 2008; 372:817–21.
- Karpov U.A., Deev A.D. Programm ALTERNATIVA — study of antianginal efficacy and safety of Koraxan (ivabradine) and quality of life estimation in patients with stable angina: results of epidemiological study. *Kardiologiya*. 2008; 5:30–5. Russian. (Карпов Ю. А., Деев А. Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА — исследование Антиангиальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2008; 5:30–5).
- McAlister F. A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009; 150:784–94.
- Gelbrich G., Edelmann F., Inkrot S., et al. Is target dose the treatment target? Uptitrating beta-blockers for heart failure in the elderly. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 23; 155 (1):160–6.
- Zagidullin N. Sh., Michels G., Hoppe U. C., et al. Decrease of heart rate in stable angina pectoris: β -blockers and If-inhibitors. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2008; 3, 17:1–6. Russian (Загидуллин Н. Ш., Michels G., Hoppe U. C., Загидуллин Ш. З. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения: β -адреноблокаторы и If-ингибиторы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008; 3, 17:1–6).
- Borer J.S., Bohm M., Ford I., et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European Heart J*. 2012. 33 (22):2813–20.
- Swedberg K., Komajda M., Böhm M. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With with the If Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Study Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment inhibitor ivabradine Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:1938–45.
- Koester R., Kaehler J., Ebelt H. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99:665–72.
- Ageev F.T., Makarova G.V., Patrusheva I.F. et al. Efficacy and safety of β -adrenoblocker bisoprolol and If-inhibitor ivabradine in patients with stable angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2010; 10:24–8. Russian (Ареев Ф. Т., Макарова Г. В., Патрушева И. Ф. и др.) Эффективность и безопасность комбинации β -адреноблокатора бисопролола и ингибитора If-каналов ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2010; 10:24–8).
- Zagidullin N. Sh., Zagidullin Sh. Z. Opportunity of If-inhibitors use in sinus tachycardias. *Vrach*. 2011; 12:32–7. Russian (Загидуллин Н. Ш., Загидуллин Ш. З. Возможности применения If ингибитора при синусовых тахикардиях. *Врач*. 2011; 12:32–7).
- Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine Prevents Heart Rate Acceleration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Heart Disease after Salbutamol Inhalation. *Pharmaceuticals*. 2012; 5 (4):398–404.