

# Ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца

Д.И.Трухан✉

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют, что назначение ивабрадина в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, эффективность терапии, ивабрадин, Раеном.

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 77–81.

## Inhibitor I<sub>f</sub>-sinus channels ivabradine – a drug, increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

The results of numerous Russian and foreign studies have shown that the application of ivabradine as a part of complex therapy in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure is a real possibility to improve the efficacy of these patients treatment.

**Key words:** ischemic heart disease, chronic heart failure, effective therapy, ivabradine, Raenom.

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

**For citation:** Trukhan D.I. Inhibitor I<sub>f</sub>-sinus channels ivabradine – a drug, increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 77–81.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

В Российской Федерации распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [1]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го (49%) больного, а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [1, 2].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия – АГ (88% случаев) и ишемическая болезнь сердца – ИБС (59% случаев). При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие низкой распространенности перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС. Комбинация ИБС и АГ встречается у 1/2 больных с ХСН [1, 2].

В РФ в 2013 г. по данным Росстата [3] смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце по идее должны быть неизношенными и крепкими [3, 4].

Риск смерти больных с ИБС возрастает при развитии ХСН, формирующейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, ведущими причинами которого являются острые коронарные синдромы и хроническая коронарная недостаточность. При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным с ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов с ИБС сохраняются высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизация [5].

В связи с этим актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС и ХСН.

Результаты Фремингемского исследования показали увеличение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов независимо от пола и возраста при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС). Так, на каждые 40 уд/мин отношение шансов смерти от осложнений ССЗ составляло 1,68 и 1,70, а смерти от любой причины – 2,14 и 2,18 соответственно для мужчин и женщин [6]. Факт взаимосвязи высокой ЧСС со смертностью и другими сердечно-сосудистыми исходами доказан в ряде наблюдательных и эпидемиологических исследований [7–11].

С учетом данных контролируемых исследований, российских и международных рекомендаций, одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС и ХСН является использование ингибитора I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадина.

Открытие в 1980-х годах одной из ключевых детерминант ЧСС – ионных f-каналов – проложило путь к разработке препарата, позволяющего достичь изолированного уменьшения ЧСС. Ивабрадин – первый ингибитор I<sub>f</sub>-кана-

лов селективного и специфического действия. Препарат замедляет ритм сердца в результате ингибирования I<sub>1</sub>-каналов синусового узла, которые контролируют спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулируют ЧСС.

Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков. В отличие от других средств, которые уменьшают ЧСС, ивабрадин сохраняет сократимость миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и диастолическую функцию и при этом не оказывает никакого влияния на электрофизиологические параметры и метаболизм липидов и углеводов. Важно, что ивабрадин не снижает артериальное давление и не изменяет периферическое сосудистое сопротивление [12, 13].

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата 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), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС < 40 уд/мин). При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд/мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Первые исследования ивабрадина (INITIATIVE, ASSOCIATE) были направлены на изучение его возможности снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании INITIATIVE было показано, что ивабрадин и β-адреноблокатор (β-АБ) атенолол в одинаковой степени снижают ЧСС и количество приступов стенокардии на 2/3 в сравнении с исходным. При этом переносимость физической нагрузки в пересчете на 1 удар снижения ЧСС была в 2 раза больше на фоне приема ивабрадина [14].

Разный механизм действия ивабрадина и β-АБ позволяет их комбинировать и ожидать хорошего аддитивного эффекта в предупреждении приступов стенокардии и развития нежелательных эффектов. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASSOCIATE [15] по данным тредмил-теста при добавлении ивабрадина к атенололу у пациентов со стабильной стенокардией увеличивалась переносимость физических нагрузок.

В рандомизированном контролируемом исследовании BEAUTIFUL [16] участвовали почти 11 тыс. пациентов с ИБС и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ < 40%). У пациентов с ЧСС > 70 уд/мин в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо был ниже риск наступления инфаркта миокарда – ИМ (относительный риск – ОР 0,64; 95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,84; *p* = 0,001) и ниже потребность в проведении реваскуляризации миокарда (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,93; *p* = 0,016). Кроме этого, необходимо отметить, что у 88% пациентов, включенных в исследование BEAUTIFUL, в анамнезе уже был ИМ. Таким образом, результаты, полученные в исследовании BEAUTIFUL, обуславливают потенциальную возможность включения ивабрадина в терапию больных после перенесенного ИМ. Это особенно значимо для пациентов, у которых сохраняются приступы стенокардии или ишемия миокарда после проведенного чрескожного коронарного вмешательства, а также для пациентов с противопоказаниями к β-АБ или их плохой переносимостью [17].

В рандомизированное контролируемое исследование SHIFT [18] были включены 6558 пациентов с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ ≤ 35% и ЧСС покоя 70 уд/мин и более. В качестве первичной конечной точки исследования была взята госпитализация из-за ХСН или смерть пациента. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов с ЧСС > 75 уд/мин, получавших ивабрадин, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, было отмечено достоверное снижение риска первичной конечной точки (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,85; *p* < 0,0001), а также смерти от всех причин (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96; *p* = 0,0109) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; *p* = 0,0166) [19].

Результаты исследования SHIFT наглядно продемонстрировали, что при истинной непереносимости β-АБ (10% пациентов, включенных в исследование) именно ивабрадин является средством положительного влияния на заболеваемость и смертность у больных с ХСН II–IV с ФВ ЛЖ < 40% и ЧСС > 70 уд/мин.

В качестве первичной конечной точки в исследовании SIGNIFY были выбраны сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ [20]. В исследование были включены более 19 тыс. пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ ≥ 45% и ЧСС ≥ 70 уд/мин, из них 63% имели стенокардию II ФК и более. Пациенты были разделены на группы, получавшие ивабрадин и плацебо. В группе ивабрадина отмечалось большее число пациентов, у которых уменьшился ФК стенокардии на фоне лечения – 24 и 18,8% соответственно (*p* = 0,01).

В ряде других исследований отмечены и другие преимущества ивабрадина:

- 1) не изменяет интервалы *Q–T*, *P–R* и длительность комплекса *QRS*;
- 2) не обладает проатритмогенным действием;
- 3) препарат хорошо переносится пациентами: при его приеме не отмечено нарушений сексуальной функции и периферического кровотока, отсутствуют эпизоды бронхоспазма;
- 4) не развивается толерантность к препарату и синдром отмены при прекращении его приема [21–24].

Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ИБС и ХСН продемонстрирована в крупных метаанализах [25, 26].

На сегодняшний день к зарегистрированным показаниям ивабрадина относятся:

- 1) симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ИБС у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-АБ или в комбинации с β-АБ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β-АБ;
- 2) терапия ХСН II–IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию β-АБ, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-АБ.

Эти показания ивабрадина закреплены российскими и международными рекомендациями по ИБС и ХСН [1, 27–29].

Ивабрадин был зарегистрирован в Европе и в РФ в ноябре 2005 г. Эффективность и безопасность ивабрадина отмечены в большом числе отечественных исследований и обзоров у больных с ИБС [23, 30–33] и ХСН [12, 34, 35]. Особый интерес представляют работы, свидетельствующие об эффективности ивабрадина у пациентов с ОИМ и, соответственно, открывающие новые перспективы его применения [36, 37]. Отдельно необходимо отметить и исследования, свидетельствующие об эффективности и

безопасности ивабрадина у больных с ИБС и сопутствующей бронхолегочной патологией: бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, хроническим пылевым бронхитом [38–43].

Ивабрадин является одним из наиболее активно изучаемых препаратов в современной кардиологии, что в перспективе позволит расширить показания к его применению. Например, комбинация  $\beta$ -АБ бисопролола и ивабрадина оказалась достоверно более эффективной по сравнению с каждым препаратом в отдельности для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования [44]. В других исследованиях эффективность ивабрадина в составе комплексной терапии отмечена у пациенток с острой периаортальной кардиомиопатией [45], у детей с врожденной узловой эктопической тахикардией в педиатрической практике [46].

Особый интерес представляют дальнейшие исследования противовоспалительного и других плейотропных эффектов ивабрадина [47, 48].

Наиболее обсуждаемым вопросом в рамках рациональной фармакотерапии в последние десятилетия является **выбор между оригинальным препаратом и генериком**, содержащих в своей основе одно и то же действующее вещество [49–51]. Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и генерики (брендированные генерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента [51, 52].

Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [52, 53].

Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. Так, в отчете, опубликованном Ассоциацией производителей и дистрибьюторов генериков США (Generic Pharmaceutical Association – GPhA), отмечено, что с 2005 г. генерики позволили США сэкономить 1,68 трлн дол. США. В 2005 г. применение генериков сократило траты американских пациентов на 87 млрд дол., а в 2014 – более чем на 254 млрд [54].

К одним из актуальных значимых изменений начиная с декабря 2014 г. относится падение покупательской способности рубля и повышение цен на товары и услуги, что не может не привести к изменению привычной модели поведения в кризис врачей, аптечных работников и населения. По результатам исследования компании Synovate Comcon Medi-Q [55], осенью 2015 г. большинство (70,9%) врачей отметили, что пациенты стали чаще обращаться с просьбой выписать более дешевые препараты. При этом по собственной инициативе «значительно чаще» и «чаще» назначают пациентам менее дорогие аналоги 41,7% врачей.

Почти все (86,7%) фармацевтические работники первого стола, участвовавшие в опросе Pharma-Q 2015 г. [55], отметили увеличение обращений покупателей в аптеку с просьбой предложить более дешевые аналоги: 47,2% считают, что таких запросов стало значительно больше, 39,5% – немного больше.

Одним из первых генериков ивабрадина является препарат Раенон® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия) [56]. Раенон® соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [49, 57, 58].

Раеном® выпускается в таблетках по 5 и 7,5 мг. Препарат принимают внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером, во время приема пищи. Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, электрокардиографии. При стабильной стенокардии рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Через 3–4 нед применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). При ХСН рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение следует начинать только у пациентов со стабильной ХСН. После 2 нед применения суточная доза препарата Раеном® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин.

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют, что назначение ивабрадина, в том числе и его генерического препарата Раеном®, в комплексной терапии пациентов с ИБС и ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

#### Литература/References

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhSN (tretiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2010; 11 (57): 1–62. [in Russian]
3. Демографический ежегодник России. 2013. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B13\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm) / Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B13\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm) [in Russian]
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 10 (1): 73–7. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimizatsiya lekarstvennoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa i arterial'noi gipertenzii: vybor ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Systemic Hypertension. 2014; 10 (1): 73–7. [in Russian]
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и соавт. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G. i soavt. Klinicheskaya kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniiu patsientov so stabil'noi stenokardiei v real'noi klinicheskoi praktike. Rossiiskoe issledovanie «PERSPEKTIVA» (ch. I). Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2010; 6: 47–56. [in Russian]
6. 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.
7. 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.
8. Bramah N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6 (4): 313–31.
9. 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.
10. 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.
11. 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;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 issledovaniia. Kardiologiya. 2005;10: 45–50. [in Russian]
12. Лопатин Ю.М. Ингибитор I<sub>1</sub>-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. Рос. кардиол. журн. 2012; 4: 6–11. / Lopatin Iu.M. Ingibitor I<sub>1</sub>-kanalov ivabradin v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu: vremia debatov proshlo, pora deistvovat'. Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 4: 6–11. [in Russian]
13. 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 I<sub>1</sub>-тока. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6: 58–68. / Belousov Iu.B., Maneshina O.A., Erofeeva S.B. Novyi vzgliad na kontrol' chastoty serdechnykh sokrashchenii v snizhenii smertnosti patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniia-mi: vozmozhnosti ivabradina, novogo ingibitora I<sub>1</sub> toka. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2007; 6: 58–68. [in Russian]
14. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26 (23): 2529–36.
15. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 5: 540–8.
16. 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. Lancet 2008; 372: 807–16.
17. Fox K, Ford I, Steg PG et al. 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.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.
19. Böhm M, Borer J, 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; 1: 11–22.
20. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
21. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: 676–82.
22. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N et al. Procoralan, a new selective If current inhibitor. Eur Heart J 2003; 5 (Suppl. G): 26–35.
23. Бубнова М.Г. Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора I<sub>1</sub>-каналов ивабрадина. Кардиосоматика. 2013; 4 (2): 27–36. / Bubnova M.G. Optimizatsiia terapii bol'nogo s ishemicheskoi bolezniu serdtsa v klinicheskoi praktike: dokazannaia effektivnost' selektivnogo ingibitora I<sub>1</sub>-kanalov ivabradina. Cardiosomatics. 2013; 4 (2): 27–36. [in Russian]
24. Davis K, Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. Am Fam Physician 2016; 93 (8): 682–4.
25. Weeda ER, Nguyen E, White CM. The Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease. Ann Pharmacother 2016 Feb 25. pii: 1060028016631571.
26. Foster JL, Bobadilla RV. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. J Am Assoc Nurse Pract 2016 May 24. doi: 10.1002/2327-6924.12371.
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6) (Прил. 4): 33. / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu stabil'noi stenokardii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2008; 7 (6) (Pri. 4): 33. [in Russian]
28. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. URL: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList>.
29. FDA одобряет ивабрадин для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 33. / FDA odobriat ivabradin dlia patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 33. [in Russian]
30. Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 8: 83–9. / Karpov Iu.A., Glezer M.G., Vasiuk Iu.A. i dr. Antianginal'naia effektivnost' i perenosimost' ivabradina v terapii patsientov so stabil'noi stenokardiei: rezul'taty issledovaniia KONTROL'-2. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2011; 8: 83–9. [in Russian]

31. Потапенко А.В., Абдулазизов О.Ш., Дячук Л.И. и др. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении больных с постинфарктной систолической хронической сердечной недостаточностью. *Терапевт. архив.* 2011; 12: 19–26. / Potapenko A.V., Abdulazizov O.Sh., Diachuk L.I. i dr. Effektivnost' ivabradina v kompleksnom lechenii bol'nykh s postinfarktnoi sistolicheckoi khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu. *Terapevt. arkhiv.* 2011; 12: 19–26. [in Russian]
32. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (5). URL:[http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-05-2015/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/) / Kirichenko A.A. Ishemicheskaja bolezn' serdtsa i kontrol' chastoty serdечnykh sokrashchenii. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (5). URL:[http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-05-2015/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/) [in Russian]
33. Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 38–44. / Karpov Ju.A. Khronicheskaja ishemicheskaja bolezn' serdtsa: novosti lecheniia. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 38–44. [in Russian]
34. Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиосоматика.* 2013; 4 (1): 72–6. / Tarlovskaja E.I., Mal'chikova S.V. Kliniko-ekonomicheskaja effektivnost' lecheniia bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu. *Cardiosomatics.* 2013; 4 (1): 72–6. [in Russian]
35. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11: 79–84. / Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pul'surezhaushchaja terapiia v lechenii khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii.* 2015; 11: 79–84. [in Russian]
36. Глезер М.Г. ЛИНКОР: результаты наблюдательной программы лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология.* 2013; 5: 74–82. / Glezer M.G. LINKOR: rezul'taty nabliudatel'noi programmy lecheniia patsientov, perenesshikh infarkt miokarda. *Kardiologiya.* 2013; 5: 74–82. [in Russian]
37. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В. Ивабрадин при остром инфаркте миокарда. *Кардиология.* 2014; 3: 78–81. / Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Kositsyna I.V. Ivabradin pri ostrom infarkte miokarda. *Kardiologiya.* 2014; 3: 78–81. [in Russian]
38. Васюк Ю.А. Новые возможности лечения больных ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (5): 110–5. / Vasiuk Ju.A. Novye vozmozhnosti lecheniia bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i bronkhial'noi astmoi. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (5): 110–5. [in Russian]
39. Варварина Г., Пластинина С., Меньков Н. Клиническая эффективность и безопасность ивабрадина у больных бронхиальной астмой с номотопными нарушениями ритма сердца. *Врач.* 2009; 2: 49–53. / Varvarina G., Plastinina S., Men'kov N. Klinicheskaja effektivnost' i bezopasnost' ivabradina u bol'nykh bronkhial'noi astmoi s nomotopnymi narusheniami ritma serdtsa. *Vrach.* 2009; 2: 49–53. [in Russian]
40. Гарганеева А.А., Багреева С.М. Влияние ивабрадина на клиническое течение, коронарную недостаточность и перфузию миокарда у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких. *Сиб. мед. журн.* 2010; 2 (2): 30–4. / Garganeeva A.A., Bagreeva S.M. Vliianie ivabradina na klinicheskoe techenie, koronarnuiu nedostatochnost' i perfuziiu miokarda u bol'nykh IBS, assotsiirovannoi s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. *Sib. med. zhurn.* 2010; 2 (2): 30–4. [in Russian]
41. Железнякова Н.А., Соколов И.М., Гафанович Е.Я. Применение ивабрадина у пациента с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1: 70–4. / Zhelezniakova N.A., Sokolov I.M., Gafanovich E.Ia. Primenenie ivabradina u patsienta s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 1: 70–4 [in Russian]
42. Вакурова Н.В., Васюкова Г.Ф., Коренченко Н.В. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с ИБС в сочетании с хроническим пылевым бронхитом. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2011; 1: 6–8. / Vakurova N.V., Vasiukova G.F., Korenchenko N.V. Klinicheskaja effektivnost' ivabradina u patsientov s IBS v sochetanii s khronicheskim pyl'evym bronkhitom. *Serdts: zhurnal dlia praktikuioushchikh vrachei.* 2011; 1: 6–8. [in Russian]
43. Кочеткова И.В., Черных Т.М. Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 80–2. / Kochetkova I.V., Chernykh T.M. Opyt primeneniia ivabradina u patsientov s komorbidnoi patologiei. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 80–2. [in Russian]
44. Abdel-Salam Z, Nammias W. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Can Ivabradine Reduce its Occurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016 Mar 23. doi: 10.1111/jce.12974.
45. Haghikia A, Tongers J, Berliner D et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol* 2016; 216: 165–7.
46. Dieks JK, Klehs S, МЯller MJ et al. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone: A novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia. *Heart Rhythm* 2016; 13 (6): 1297–302.
47. Camici PG, Gloekler S, Levy BI et al. Ivabradine in chronic stable angina: Effects by and beyond heart rate reduction. *Int J Cardiol* 2016; 215: 1–6.
48. Luong I, Duckles H, Schenkel T et al. Heart rate reduction with ivabradine promotes shear stress-dependent anti-inflammatory mechanisms in arteries. *Thromb Haemost* 2016; 116 (1).
49. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. *Вестн. Росздравнадзора.* 2009; 4: 48–51. / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii. Mozhno li reshit' problemu vzaimozameniaemosti. *Vestn. Roszdravnadzora.* 2009; 4: 48–51. [in Russian]
50. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. / Rekomendatsii po ratsional'noi farmakoterapii bol'nykh serdечно-sosudistymi zabolevaniiami. VNOK. Sektsiia ratsional'noi farmakoterapii. M., 2009. [in Russian]
51. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справ. поликлин. врача.* 2012; 4: 32–6. / Trukhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Sprav. poliklin. vracha.* 2012; 4: 32–6. [in Russian]
52. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. *Sprav. poliklin. vracha.* 2013; 5: 21–6. [in Russian]
53. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. *Consilium Medicum.* 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
54. Благодаря дженерикам американцы сэкономили \$254 млрд в 2014 году. URL: <http://pharmapactice.ru/121342/> / Blagodaria dzhenerikam amerikantsy sekonomili \$254 mlrd v 2014 godu. URL: <http://pharmapactice.ru/121342/> [in Russian]
55. Дайджест для фармацевтов. Февр. 2016. URL: <http://www.comcon-2.ru/default.asp?trID=693> <http://www.comcon-2.ru/healthcare/> / Daidzhest dlia farmatsevtov. Fevr. 2016. URL: <http://www.comcon-2.ru/default.asp?trID=693> <http://www.comcon-2.ru/healthcare/> [in Russian]
56. 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; 1: 52–7. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ivanchura G.S. Pul'surezhaushchaja farmakoterapiia u patsientov s gipertonicheskoi bolezn'iu i khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu: teoriia i problemy primeneniia v real'noi klinicheskoi praktike. *Systemic Hypertension* 2016; 1: 52–7. [in Russian]
57. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справ. поликлин. врача.* 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Sprav. poliklin. vracha.* 2015; 1: 26–31. [in Russian]
58. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdечно-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2016. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)