

Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки

Н.Б.Пере́печ✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉nikita_perepetch@mail.ru

В статье обсуждаются действующие рекомендации по фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца. Приводятся основные положения «бриллиантового» подхода к персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии с обоснованием выбора антиангинальных лекарственных средств в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов больного. Рассматриваются аспекты комбинированной терапии стабильной стенокардии и фиксированные комбинации антиангинальных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, антиангинальные препараты, фиксированные комбинации, персонализация фармакотерапии.

Для цитирования: Пере́печ Н.Б. Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 8–14. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000052

Journal Article

Symptomatic pharmacotherapy of stable ischemic heart disease: principles of adjustment

N.B.Perepetch✉

Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9

✉nikita_perepetch@mail.ru

Abstract

The article discusses the existing guidelines on stable ischemic heart disease pharmacotherapy. The main principles of approach to personalization of stable angina symptomatic therapy with rationale for antianginal medications choice depending on clinical and pathophysiological phenotypes of the patient are discussed. Aspects of combined therapy for stable angina and use of antianginal medications fixed combinations are presented.

Key words: stable angina, antianginal medications, fixed combinations, pharmacotherapy personalization.

For citation: Perepetch N.B. Symptomatic pharmacotherapy of stable ischemic heart disease: principles of adjustment. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 8–14. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000052

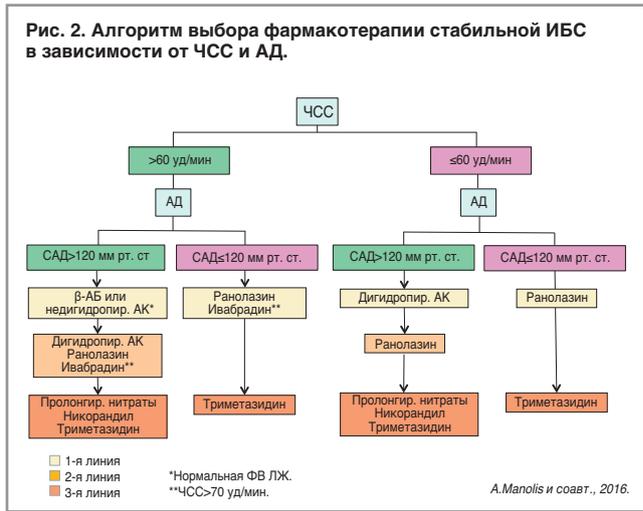
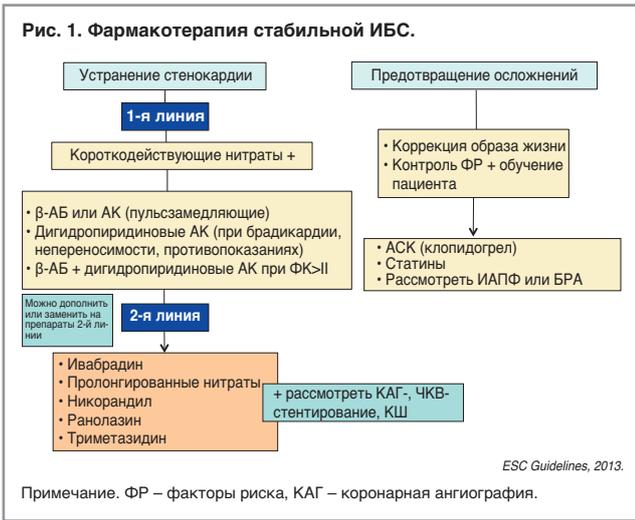
Несмотря на все более широкое применение эндоваскулярных и хирургических методов реваскуляризации миокарда, лекарственная терапия остается основным направлением лечения больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Фармакологические средства применяются для лечения пациентов, у которых отсутствует гемодинамически значимое сужение коронарных артерий или имеются противопоказания к чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) и коронарному шунтированию (КШ), а также с целью улучшения результатов и при недостаточной эффективности механической реваскуляризации миокарда. В ряде рандомизированных клинических исследований, к которым прежде всего следует отнести COURAGE [1] и ORBITA [2], было показано, что оптимальная медикаментозная терапия не отличается от ЧКВ по влиянию на риск сердечно-сосудистых событий, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных со стабильной ИБС.

Общие принципы фармакотерапии стабильной ИБС

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным со стабильной ИБС [3] определены две равнозначные задачи, которые следует решить в процессе лечения: улучшение прогноза и улучшение качества жизни пациентов. С целью улучшения прогноза для всех больных рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), а в случае ее непереносимости – клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) и статинов (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (ИАПФ) или (при их непереносимости) блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) рекомендуется назначать пациентам с наличием других показаний к применению этих препаратов: хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета – СД (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Лекарственные средства, рекомендуемые для устранения стенокардии/ишемии миокарда, разделены на две группы. К препаратам 1-й линии относятся нитраты короткого действия (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), β -адреноблокаторы (β -АБ), недигидропиридиновые и дигидропиридиновые антагонисты кальция – АК (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препаратов 1-й линии в дополнение к ним или вместо них рекомендуется назначать препараты 2-й линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) и триметазидин (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B); рис 1. Антиишемическое действие β -АБ, недигидропиридиновых АК и ивабрадина обусловлено в основном уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), эффект органических нитратов, дигидропиридиновых АК и никорандила связан с их сосудорасширяющим действием, триметазидин и ранолазин повышают резистентность миокарда к ишемии за счет воздействия на метаболизм кардиомиоцитов. Многообразие антиангинальных препаратов (ААП) с различными механизмами действия, с одной стороны, увеличивает вероятность успешного устранения стенокардии, с другой – создает проблему выбора.

Оптимальная медикаментозная терапия стабильной ИБС предусматривает применение препаратов, влияющих



на прогноз, и препаратов, влияющих на качество жизни пациентов. Антиагреганты должны применяться в режиме монотерапии (если пациент в течение последних 6–12 мес не переносил обострения ИБС или ЧКВ) или двойной терапии (если период времени после обострения ИБС или ЧКВ не превышает 6–12 мес). Доза статинов считается адекватной при условии достижения уровня липопротеидов низкой плотности в крови менее 1,8 ммоль/л или его снижения на 50%, если исходное значение содержания липопротеидов низкой плотности в крови составляет 1,8–3,5 ммоль/л [4]. Средства симптоматической терапии должны быть назначены в комбинации и дозах, обеспечивающих полное исчезновение ангинозных болей или как минимум достижение I функционального класса (ФК) стенокардии. Среди многочисленных особенностей пациента со стабильной ИБС для обоснованного выбора ААП наиболее важное значение имеют два фактора – ЧСС и артериальное давление (АД). Основным негативным следствием повышения ЧСС для больных с ИБС является увеличение потребности миокарда в кислороде. Помимо этого при повышении ЧСС в связи с укорочением диастолы возможно уменьшение доставки кислорода к миокарду. Указанные патогенетические механизмы лежат в основе возникновения или усиления ишемии миокарда при тахикардии. Брадикардия, уменьшая потребность миокарда в кислороде, в то же время приводит к развитию или прогрессированию расстройств центральной гемодинамики. Чрезмерное уменьшение ЧСС у больных со стабильной стенокардией ассоциируется с повышением риска основных сердечно-сосудистых событий и фибрилляции предсердий [5]. Поэтому рекомендуемая ЧСС в покое для больных со стабильной ИБС составляет около 60 уд/мин [3]. Связь риска сердечно-сосудистых событий с повышением АД хорошо известна. Но и избыточное снижение АД также сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов. Наличие феномена J-образной кривой было подтверждено данными регистра CLARIFY, который включал результаты наблюдения за 22 672 пациентами со стабильной ИБС: значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий отмечалось при повышении систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) соответственно до значений более 140 и 80 мм рт. ст. и снижении до значений менее 120 и 70 мм рт. ст. [6]. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным АГ [7] определены следующие целевые уровни САД для пациентов с АГ при ее сочетании со стабильной ИБС: в возрасте 18–65 лет – 120–130 мм рт. ст., в возрасте старше 65 лет – 130–139 мм рт. ст. Рекомендуемый диапазон значений ДАД для пациентов всех возрастных групп составляет 70–80 мм рт. ст.

В 2016 г. А. Manolis и соавт. предложили алгоритм выбора ААП с учетом их влияния на ЧСС и АД для больных со ста-

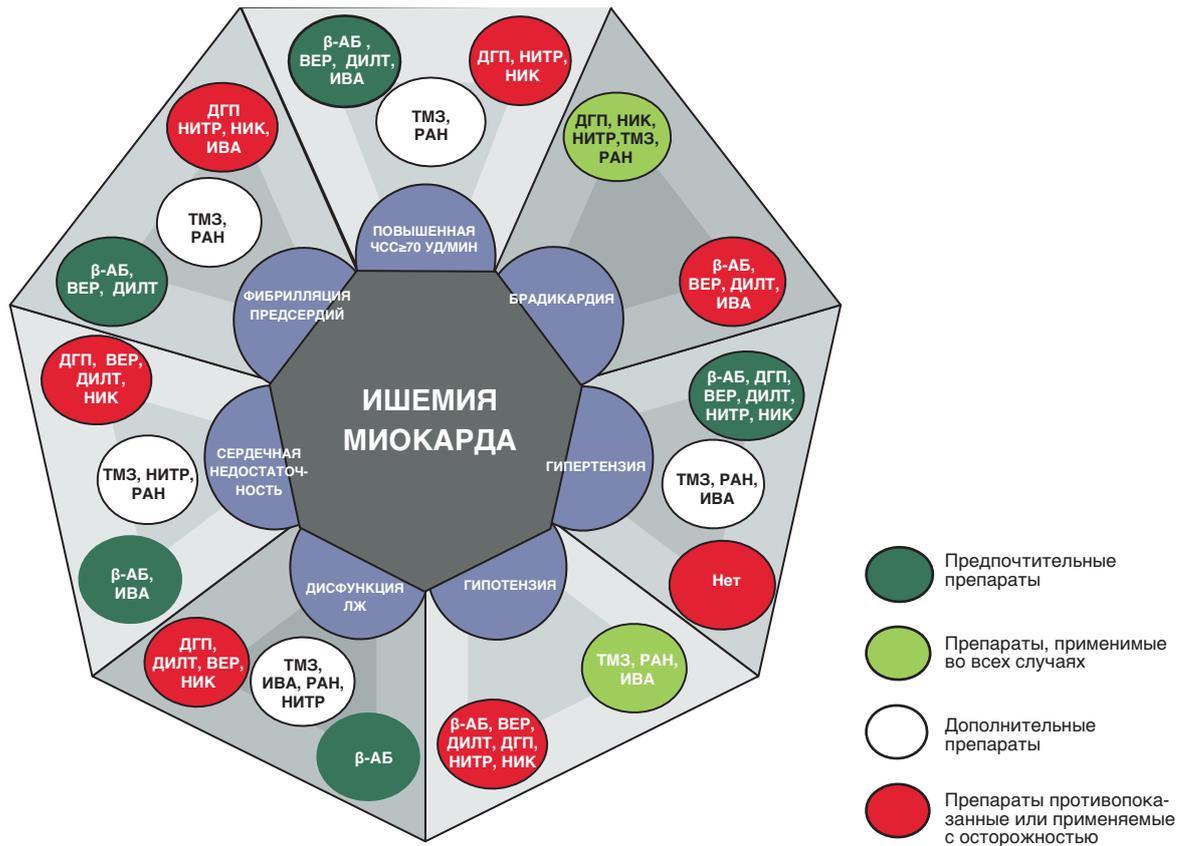
бильной ИБС с различными сочетаниями значений этих параметров (рис. 2) [8]. Согласно данному алгоритму ААП делятся не на две (как в рекомендациях Европейского общества кардиологов), а на три линии. Причем состав препаратов 1, 2 и 3-й линии различается в зависимости от гемодинамических особенностей пациента. Например, для пациентов с ЧСС>60 уд/мин и САД>120 мм рт. ст. к препаратам 1-й линии относятся β-АБ и недигидропиридиновые АК; 2-й линии – дигидропиридиновые АК, ранолазин и ивабрадин; 3-й линии – пролонгированные нитраты, никорандил и триметазидин. Для пациентов с ЧСС<60 уд/мин и САД>120 мм рт. ст. препаратами 1-й линии являются только дигидропиридиновые АК; 2-й линии – ранолазин; 3-й линии – пролонгированные нитраты, никорандил и триметазидин.

«Бриллиантовый» подход к персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии

В своем выступлении на одном из симпозиумов конгресса Европейского общества кардиологов 2017 г. R.Ferrari отметил, что при выборе эффективной симптоматической фармакотерапии стабильной ИБС помимо ЧСС и АД врач должен учесть целый ряд других индивидуальных особенностей пациента: характер сопутствующих заболеваний, наличие нарушений ритма и проводимости, выраженность дисфункции левого желудочка (ЛЖ), наиболее вероятный механизм развития коронарной недостаточности. И именно этими факторами, а не классом рекомендаций и уровнем доказанности эффекта того или иного препарата определяется выбор ААП для конкретного пациента. В связи с этим их деление на препараты 1, 2 и 3-й линии не имеет существенного значения для практики. Позднее, систематизировав клинический опыт, R.Ferrari и соавт. предложили «бриллиантовый» подход к персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии [9]. Название концепции выбора фармакотерапии обусловлено тем, что в графическом отображении она напоминает оgranенный алмаз. Возможные варианты клинического и патофизиологического фенотипов больного со стабильной ИБС представлены в виде двух правильных семиугольников (рис. 3, 4). Определив принадлежность пациента к тому или иному фенотипическому варианту, можно выбрать один или несколько ААП, обладающих наибольшей эффективностью и безопасностью для данного больного. Выделены четыре категории лекарственных средств:

- 1) предпочтительные;
- 2) применимые во всех случаях;
- 3) дополнительные;
- 4) противопоказанные или применяемые с осторожностью.

Рис. 3. «Бриллиантовый» подход к персонализации терапии стенокардии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, наличия и характера сопутствующих заболеваний. Клинический фенотип [9].



R. Ferrari и соавт., 2018.

Примечание. Здесь и далее на рис. 4: ВЕР – верапамил, ДГП – дигидропиридиновые АК, ДИЛТ – дилтиазем, ИВА – ивабрадин, НИТР – нитраты, НИК – никорандил, РАН – ранолазин, ТМЗ – триметазидин.

Определение категории ААП базируется на его механизме действия, клинических эффектах и результатах оценки влияния на качество жизни и прогноз больных со стабильной ИБС, полученных в крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Выбор ААП в зависимости от клинического фенотипа

Фибрилляция предсердий. Основным фактором, способствующим усугублению стенокардии при тахисистолической форме фибрилляции предсердий, является повышение потребности миокарда в кислороде в связи с увеличением ЧСС. Предпочтительные препараты: β-АБ, верапамил, дилтиазем. Дополнительные препараты: триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, нитраты, никорандил, ивабрадин. Последний из перечисленных препаратов отнесен к категории противопоказанных в связи с тем, что оказывает влияние на ЧСС только при синусовом ритме.

Повышенная ЧСС > 70 в уд/мин. Тахикардия способствует усугублению стенокардии за счет повышения потребности миокарда в кислороде и уменьшения его доставки в связи с укорочением диастолы. В связи с негативным влиянием не только на качество жизни, но и на прогноз, у больных со стабильной ИБС рекомендуется поддерживать ЧСС в пределах от 50 до 70 в мин. Предпочтительные препараты: β-АБ, верапамил, дилтиазем, ивабрадин. Дополнительные препараты: триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, нитраты, никорандил.

Брадикардия. Снижение ЧСС до значений менее 50–55 уд/мин может вызывать усугубление стенокардии за счет уменьшения доставки кислорода к миокарду. Препараты, применимые во всех случаях: дигидропиридиновые АК, никорандил, нитраты, триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β-АБ, верапамил, дилтиазем, ивабрадин.

Сердечная недостаточность. Развитие ХСН ухудшает прогноз больных со стабильной ИБС и может способствовать усугублению стенокардии в связи со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и повышением ЧСС. Предпочтительные препараты: β-АБ, ивабрадин. Дополнительные препараты: триметазидин, нитраты, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, никорандил.

Дисфункция ЛЖ. В связи с тем, что дисфункция ЛЖ является патофизиологической основой ХСН, а также по причине того, что принадлежность больного к разным типам левожелудочковой дисфункции не имеет принципиального значения для выбора терапии стабильной стенокардии, рекомендации по лечению пациентов этой группы близки к рекомендациям по лечению больных с ХСН. Предпочтительные препараты: β-АБ. Дополнительные препараты: триметазидин, ивабрадин, ранолазин, нитраты. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, никорандил.

Гипертензия. Повышение АД сопровождается увеличением постнагрузки, что вызывает повышение потребности миокарда в кислороде и за счет этого способствует усугублению стенокардии. Предпочтительные препараты: β-АБ,

дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил. Дополнительные препараты: триметазидин, ранолазин, ивабрадин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: нет.

Гипотензия. Избыточное снижение АД ухудшает прогноз больных со стабильной ИБС и может способствовать усугублению стенокардии за счет уменьшения доставки кислорода к миокарду. Допустимые пределы снижения САД и ДАД составляют соответственно 120 и 70 мм рт. ст. [7]. Препараты, применимые во всех случаях: триметазидин, ранолазин, ивабрадин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ, верапамил, дилтиазем, дигидропиридиновые АК, нитраты, никорандил.

Выбор ААП в зависимости от патофизиологического фенотипа

СД. Способствуя прогрессированию атеросклероза, СД не только ухудшает прогноз при стабильной ИБС, но и влияет на клинические проявления заболевания, часто сочетаясь с безболевого ишемией миокарда. При выборе лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с СД не рекомендуется применять препараты, негативно влияющие на углеводный обмен. Препараты, применимые во всех случаях: ранолазин, верапамил, ивабрадин, триметазидин, дилтиазем, нитраты. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ.

Микроваскулярная стенокардия. В лечении пациентов с признаками ишемии миокарда, но без гемодинамически значимого сужения магистральных коронарных артерий особую роль приобретают препараты, снижающие потребность сердечной мышцы в кислороде за счет непосредственного влияния на метаболизм кардиомиоцитов. Предпочтительные препараты: триметазидин, ранолазин. Препараты, применимые во всех случаях: β -АБ, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил, ивабрадин.

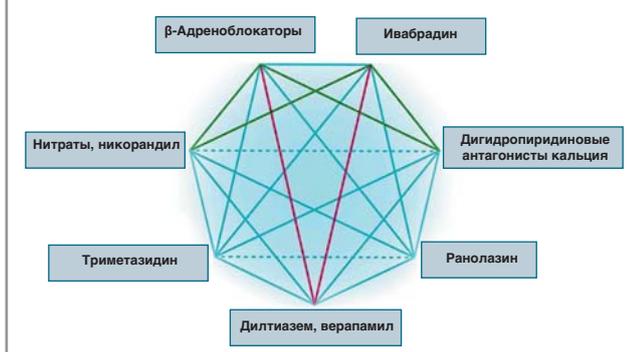
Спазм коронарных артерий. Вазоспастическая стенокардия в большинстве случаев не сочетается с гемодинамически значимым сужением коронарных артерий, поэтому основным направлением лечения этих больных является применение лекарственных препаратов, обладающих вазодилатирующим эффектом и препятствующих сокращению гладкомышечных клеток артериальной стенки. Средства, повышающие сосудистый тонус, не рекомендуются. Предпочтительные препараты: дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил. Дополнительные препараты: ивабрадин, триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ.

Нарушение атриовентрикулярной проводимости. Наличие атриовентрикулярной блокады у пациента со стабильной ИБС исключает или значительно ограничивает возможность применения ААП, обладающих отрицательным дромотропным эффектом. Препараты, применимые во всех случаях: дигидропиридиновые АК, нитраты, ивабрадин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ, верапамил, дилтиазем.

Поражение периферических артерий. Атеросклероз периферических артерий нередко сопутствует стабильной ИБС. При выборе антиангинальной терапии для пациентов такого рода не рекомендуется применять лекарственные средства, повышающие сосудистый тонус, и препараты, обладающие выраженным гипотензивным действием, так как это может привести к значимому ухудшению периферического кровообращения. Препараты, применимые во всех случаях: триметазидин, ивабрадин, ранолазин, верапамил, дилтиазем. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ, дигидропиридиновые АК, нитраты.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для уменьшения риска обострения ХОБЛ в процессе лече-

Рис. 5. Комбинации ААП. Зеленые линии – рациональные комбинации, голубые – возможные комбинации, красные – нереконструируемые комбинации, пунктирные – комбинации препаратов со сходными механизмами действия [9].



(по всем показателям – $p < 0,001$). Позднее, проведя дополнительный анализ данных исследования ASSOCIATE, J.Tardif и соавт. отметили, что добавление ивабрадина к ателололу на всех этапах нагрузочной пробы приводило к достоверному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с исходной ЧСС как более, так и менее 65 уд/мин [13]. В работе E.Amosova и соавт. было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией и умеренной левожелудочковой дисфункцией добавление ивабрадина к бисопрололу при равном снижении ЧСС по сравнению с удвоением дозы бисопролола обеспечивает достоверно более выраженное улучшение переносимости физической нагрузки по данным тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы [14].

Импликор – первая фиксированная комбинация ивабрадина и селективного β -АБ. Препарат выпускается в виде 4 вариантов соотношения доз ивабрадина (5 и 7,5 мг) и метопролола (12,5 и 25 мг). D.Divchev и соавт. [15] провели проспективное многоцентровое обсервационное когортное исследование эффективности фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией в повседневной клинической практике. Препарат назначался в дополнение к базовой терапии (более 70% больных получали АСК, статины, ИАПФ/БРА). Через 4 мес лечения у включенных в исследование пациентов отмечались достоверное снижение ЧСС и уменьшение ФК стенокардии ($p < 0,05$). Важной причиной улучшения самочувствия больных авторы считают повышение приверженности лечению. В соответствии с рекомендациями по выбору антиангинальной терапии в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов Импликор может применяться для лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с повышенной ЧСС, АГ, ХБП, а также пациентов с микроваскулярной стенокардией. Применение препарата для лечения больных с ХСН не в полной мере соответствует действующим рекомендациям, так как при этой патологии предпочтительны β -АБ пролонгированного действия. Импликор может применяться для лечения больных ХОБЛ при условии назначения комбинаций, включающих минимальную дозу метопролола.

Из новых препаратов, предназначенных для лечения больных со стабильной ИБС, следует отметить Престилол, который представляет собой фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла. Бисопролол – селективный амфифильный β -АБ с длительным периодом полувыведения, способность которого уменьшать количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда у больных со стабильной ИБС была продемонстрирована в исследовании TIBBS [16]. Периндоприл – широко применяемый ИАПФ пролонгированного действия с доказанной в исследовании EUROPA способностью улучшать прогноз больных со стабильной ИБС [17]. Престилол выпускается

в виде трех вариантов соотношения доз бисопролола и периндоприла: соответственно 5 и 5 мг, 5 и 10 мг, 10 и 10 мг. С учетом состава препарата его целесообразно в первую очередь применять для лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с АГ и ХСН. Кроме того, Престилол может быть назначен всем больным, имеющим показания к применению ИАПФ и не имеющим абсолютных противопоказаний к применению селективных β -АБ – в частности, пациентам с повышенной ЧСС и тахисистолической формой фибрилляции предсердий без гипотонии, пациентам с микроваскулярной стенокардией и бессимптомной дисфункцией ЛЖ, больным с ХОБЛ и ХБП. К достоинствам препарата следует отнести возможность его применения 1 раз в сутки.

Основное отличие «бриллиантового» подхода к персонализации симптоматической терапии стенокардии от традиционной тактики назначения препаратов, улучшающих качество жизни больных со стабильной ИБС, заключается в том, что он исключает понятие «универсальное средство первого выбора». Наличие у пациента сопутствующих заболеваний и различие патофизиологических механизмов хронической коронарной недостаточности обуславливают неоднозначность представлений о предпочтительном ААП. В каждом конкретном случае эту позицию могут занимать разные лекарственные средства. Важными для повседневной практики являются положения о комбинированной антиангинальной фармакотерапии, которые регламентируют выбор рациональных и возможных сочетаний лекарственных средств в зависимости от фенотипических и патофизиологических характеристик пациента. «Бриллиантовый» подход к персонализации симптоматической терапии стенокардии не является принципиально новым методическим приемом определения оптимальной тактики медикаментозного лечения больного со стабильной ИБС. Однако, дисциплинируя врачебное мышление, данный подход позволяет в полной мере учесть совокупность индивидуальных особенностей такого больного и добиться наилучших результатов его лечения.

Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (15): 1503–16.
2. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10115): 31–40.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
5. 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 (12): 1091–9.
6. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al.; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388 (10056): 2142–52.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force on the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 00: 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445–53.
9. Ferrari R, Camici PG, Crea F et al. Expert consensus document: a “diamond” approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (2): 120–32.
10. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.

11. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Relationship between Ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–45.
12. 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; 30 (5): 540–8.
13. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (2): 789–94.
14. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I et al. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25 (6): 531–7.
15. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Treatment of Stable Angina with a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. *Cardiol Ther* 2017; 6 (2): 239–49.
16. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20 (1): 38–50.
17. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators; Fox KM1; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: nikita_perepech@mail.ru