

УМЕНЬШЕНИЕ ЧАСТОТЫ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЦА ЗА СЧЕТ СЕЛЕКТИВНОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИНГИБИРОВАНИЯ I_f ТОКА ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ОСНОВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин¹

Показано, что ЧСС является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности. Ингибитор I_f тока ивабрадин за счет селективного уменьшения ЧСС оказывает положительное влияние на течение основных сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза и др. Ивабрадин — эффективный антиишемический и антиангинальный препарат, который действует путем селективного снижения ЧСС. Он хорошо переносится и может быть использован как в монотерапии, так и в комбинации с β -адреноблокаторами. Ивабрадин улучшает функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности, увеличивает систолический объем, поддерживает на более высоком уровне сердечный выброс. Он оптимизирует потребление энергии миокардом и устраняет электрофизиологическое и структурное ремоделирование сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. Препарат оказывает выраженное антиатерогенное действие.

Ключевые слова: ЧСС; I_f -ток; ивабрадин; ишемия; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность

Контроль ЧСС — одно из важных направлений в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, следствием чего стал активный поиск средств, избирательно уменьшающих этот показатель. При обследовании больных кардиологи уделяют частоте пульса особое внимание и связано это с тем, что в последние годы появилось огромное количество работ, свидетельствующих о тесной корреляции между ЧСС и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Как показали 14 эпидемиологических исследований, выполненных за последние 25 лет, существует прямая связь между подъемом ЧСС в покое и увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности у больных гипертониями, коронарной болезнью, хронической сердечной недостаточностью и др. [4]. Несколько исследований на здоровых добровольцах показали, что увеличение ЧСС в покое является независимым предиктором риска внезапной смерти. У пациентов с острым инфарктом миокарда прослежена прямая корреляция между уровнем летальности и величиной ЧСС. Общая смертность составила 15 % у поступивших в клинику, когда ЧСС колебалась между 50 и 60 уд/мин, 41 % — для ЧСС 90 уд/мин и 48 % — для ЧСС в 110 и выше уд/мин [24]. Прогностическое значение ЧСС было также подтверждено в исследовании GISSI-2 на 8915 пациентах с острым инфарктом миокарда [58]. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что на фоне приема препаратов, снижающих ЧСС, достоверно повышается выживаемость

больных после перенесенного инфаркта миокарда [25].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали также, что увеличение ЧСС является независимым фактором риска заболеваемости и смертности у больных, страдающих сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [32]. Установлено, что подъем ЧСС является более достоверным предиктором поздней смерти, чем угнетение функции левого желудочка сердца. Так же как и при артериальной гипертензии, при застойной сердечной недостаточности лечение должно начинаться с уменьшения ЧСС до нормального уровня [23, 53, 54]. Эти данные нашли подтверждение в исследовании SHIFT, где было показано, что высокая ЧСС является фактором риска у больных хронической сердечной недостаточностью и что уменьшение ЧСС является главной целью при их лечении [11].

Согласно результатам клинических исследований, высокая ЧСС в покое, сочетающаяся с высоким артериальным давлением, должна рассматриваться как фактор риска у такого рода больных [32]. Таким образом, снижение ЧСС у больных с артериальной гипертензией представляет собой важнейшую терапевтическую задачу.

На основании сказанного можно сделать вывод о том, что уровень ЧСС в покое — главный предиктор заболеваемости и смертности при ИБС, в том числе инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, гипертонической болезни, т.е. всех основных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

¹ ФГБУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ЧСС играет важную роль в развитии атеросклероза. По мнению ряда авторов она является значимым детерминирующим фактором, позволяющим предсказать тяжесть и степень прогрессирования коронарного атеросклероза [33, 34]. В опытах на обезьянах показано, что уменьшение ЧСС существенно задерживает начало развития атеросклероза в коронарных и каротидных артериях. У животных с низкой ЧСС стеноз коронарных артерий был в два раза менее выраженным по сравнению с обезьянами, имеющими высокую ЧСС [7]. Атероматозные поражения в коронарных сосудах у животных с низкой ЧСС, независимо от артериального давления и содержания холестерина в крови, были в два раза менее выраженными по сравнению с животными, имеющими высокую ЧСС [8]. Так как напряжение сосудистой стенки возникает во время систолы, то уменьшение ЧСС, удлиняя сердечный цикл в основном за счет диастолы, снижает травмирующее воздействие пульсовой волны на интиму сосудов и, таким образом, замедляет атерогенез. Увеличение ЧСС может также быть вовлечено в поздние стадии атеросклероза и иметь связь со значительным риском разрыва атеросклеротической бляшки [22]. Поскольку высокая ЧСС приводит к укорочению диастолы, во время которой, как известно, осуществляется кровоснабжение миокарда, то у пациентов с ЧСС 89 уд/мин и более риск развития ангинозного приступа в 2 раза выше, чем у больных ИБС с ЧСС 60 уд/мин [6, 21].

ЧСС может оказывать значительное влияние и на коллатеральное коронарное кровообращение. В опытах на крысах с инфарктом миокарда морфометрия и эхокардиография показали, что хроническая брадикардия приводит к значительному росту артериол и капилляров в выжившем миокарде, что увеличивает коронарный резерв и оказывает положительное влияние на сократительную функцию поврежденного левого желудочка [27, 57].

Вот почему ЧСС — простой и легко регистрируемый клинический параметр, являющийся предиктором риска смертности и общей заболеваемости, в последние годы привлек внимание клиницистов. При этом активный поиск фармакологических средств, уменьшающих ЧСС, позволил фармакологам создать вещества, которые селективно и специфически ингибируют ионный ток I_f в пейсмекерных клетках синусного узла, дозозависимо снижая в них скорость медленной диастолической деполяризации. Эти вещества снижают ЧСС как в покое, так и при физической нагрузке, не оказывая при этом практического влияния на такие важные показатели гемодинамики и деятельности сердца как системное артериальное давление, сократительная функция миокарда, внутрикардиальное проведение [37]. В этом отношении они имеют ряд преимуществ перед классическими препаратами, применяемыми в кардиологической клинике и также

вызывающими брадикардию — β -адреноблокаторами (без внутренней симпатомиметической активности) и антагонистами кальция (не относящимися к производным дигидропиридина), на фоне приема которых, особенно во время ишемии миокарда, отмечается снижение сократительной функции сердечной мышцы, а также гипотензия.

Первым препаратом подобного типа действия явился разработанный фирмой Сервье ивабрадин [17]. Именно селективность влияния на ионный ток I_f отличает его от других веществ с таким же действием, в частности, от зетебрадина, который ингибирует не только ток I_f , но и I_K , что приводит к удлинению фазы реполяризации и может вызвать опасные для жизни аритмии, например, полиморфную желудочковую тахикардию [19, 54].

В исследованиях, выполненных на собаках со стенозом коронарной артерии, в сравнительном аспекте изучали антиишемические эффекты пульсзамедляющих препаратов ивабрадина и атенолола. Показано, что оба препарата препятствуют развитию тахикардии, улучшают перфузию субэндокардиальных слоев миокарда. Однако только ивабрадин препятствовал развитию “станированных” (“оглушенных”) участков миокарда и не оказывал отрицательного инотропного действия [29, 30]. Близкие результаты были получены и при сравнении ивабрадина с другими β -адреноблокаторами (пропранололом, метапрололом) [28, 56].

Многочисленные и подробные экспериментальные данные о противоишемическом действии ивабрадина, полученные в экспериментах на животных разных видов, приведены в нашем предыдущем обзоре литературы и свидетельствуют о том, что селективный специфический ингибитор ионного I_f тока ивабрадин обладает выраженными противоишемическими свойствами [3]. В частности, в экспериментах на крысах препарат уменьшает размер инфаркта миокарда, снижает вероятность разрыва стенки левого желудочка и предупреждает ремоделирование сердца [39, 40]. Эти и другие экспериментальные данные указывали на то, что ивабрадин может занять важное место в арсенале средств, применяющихся при лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ИБС, хронической сердечной недостаточности и др.

Экспериментальные данные нашли подтверждение в клинических исследованиях. Ивабрадин явился первым препаратом — ингибитором ионного тока I_f , который успешно прошел полную программу клинических испытаний на большой группе больных со стабильной стенокардией [42, 49]. Препарат, в отличие от β -адреноблокаторов, практически не влияет на сократительную функцию сердца и поэтому может использоваться для контроля ЧСС у тех пациентов, которым β -адреноблокаторы противопоказаны. В клинике убедительно показано, что систематическая терапия ивабрадином приводит к снижению потребности сердца в ки-

слороде при одновременном улучшении кровоснабжения глубоких субэндокардиальных слоев. Препарат не имеет отрицательного инотропного и лизитропного (активное расслабление) эффектов, не изменяет уровень артериального давления. У больных со стабильной стенокардией ивабрадин уменьшает число ангинозных атак, значительно повышает толерантность к физической нагрузке [46, 48, 53]. По антиангинальной и противоишемической активности препарат не уступает β -адреноблокатору атенололу и антагонисту кальция амлодипину [2, 38, 49]. Защитное действие ивабрадина на миокард является дозозависимым. Препарат может явиться альтернативой β -адреноблокаторам и некоторым антагонистам кальция у достаточно большого количества больных, которым они противопоказаны из-за побочных эффектов или толерантности к ним [48, 55]. Ивабрадин в рандомизированных исследованиях у больных со стабильной стенокардией хорошо переносился и имел длительный эффект [45]. Как показали многоцентровые исследования на более чем 5000 больных, монотерапия ивабрадином была высокоэффективной у пациентов со стабильной стенокардией. Его противоишемическое и антиангинальное действие было эквивалентно атенололу и амлодипину [9].

В настоящее время проведено большое количество плацебо контролируемых, рандомизированных многоцентровых исследований, посвященных изучению ивабрадина. Во многих из них он представлен как высокоэффективный антиангинальный препарат нового класса, снижающий ЧСС, действующий специфически на синусовый узел путем селективного ингибирования тока I_f . В качестве достоинства препарата рассматривается отсутствие у него действия на другие ионные токи, отрицательного инотропного и гипотензивного эффектов, влияния на внутрисердечную проводимость [18]. У пациентов со стабильной стенокардией ивабрадин уменьшает ЧСС в покое и является высокоэффективным антиангинальным препаратом: приводит к дозозависимому улучшению толерантности к физической нагрузке и предупреждению ишемии, вызываемой физическим перенапряжением [10, 53].

В рандомизированном исследовании ASSOCIATE изучено комбинированное действие ивабрадина с β -адреноблокаторами. Известно, что β -адреноблокаторы высокоэффективны при остром инфаркте миокарда, они снижают общую и внезапную смертность. Поэтому их рассматривают как основное фармакотерапевтическое средство у данной категории пациентов. Показано, что β -адреноблокаторы уменьшают смертность у больных с застойной сердечной недостаточностью, что в значительной мере связано со снижением ЧСС в покое [26]. Положительное действие β -адреноблокаторов в условиях ишемии и сердечной недостаточности указывает на то, что снижение ЧСС оказывает благотворное влияние на ИБС, сочетающуюся с же-

лудочковой дисфункцией. Однако β -адреноблокаторы имеют и существенные противопоказания, связанные с наличием у пациентов бронхиальной астмы, гипотензии, индивидуальной непереносимости, снижения насосной и сократительной функций сердца и др. При оценке совместного применения β -адреноблокаторов с ивабрадином в исследовании ASSOCIATE производилось изучение антиангинального и противоишемического действия ивабрадина (5 и 7,5 мг в день) у пациентов со стабильной стенокардией, получающих β -адреноблокатор атенолол (50 мг в день). Было установлено, что через 4 месяца продолжительность физической нагрузки в группе с ивабрадином была значительно большей по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Группа с ивабрадином отличалась от группы плацебо по всем использованным тестам: тотальная продолжительность нагрузки, время начала приступа стенокардии и др. [51].

В сравнительном рандомизированном исследовании INITIATIVE показано, что ивабрадин (в дозах 5, 7,5 и 10 мг) по антиишемической активности не менее эффективен, чем бета-блокатор атенолол (50 и 100 мг/сутки) [50]. Близкие результаты были получены и в других исследованиях, когда оценивали эффективность ивабрадина и β -адреноблокаторов у больных, страдающих ИБС. Оказалось, что комбинация ивабрадина и атенолола при стабильной стенокардии вызывала усиление эффекта и повышение безопасности применения [51]. Положительный эффект был также получен при комбинированном применении ивабрадина с β -адреноблокатором бисопрололом [5].

Хорошие результаты с ивабрадином были получены в исследовании BEAUTIFUL у пациентов с лимитирующей стенокардией. Эти больные составили только 13,8 % от общей популяции больных, у них препарат уменьшал госпитализацию по поводу инфаркта миокарда на 42 %. Более того, у пациентов с ЧСС > 70 уд/мин госпитализация с инфарктом снижалась на 73 %, а количество операций коронарной реваскуляризации уменьшалось на 59 % [20].

Как сказано выше, увеличение ЧСС является важным предиктором сердечно-сосудистой смертности и госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью [35]. Это позволяет высказать гипотезу, что снижение ЧСС может быть полезным при лечении больных с сердечной недостаточностью. Действительно, экспериментальные исследования на крысах с застойной сердечной недостаточностью показали, что ивабрадин при длительном 90-дневном введении, существенно снижая ЧСС, улучшал функцию левого желудочка. Препарат увеличивал систолический объем, поддерживал на более высоком уровне сердечный выброс, увеличивал снабжение сердца кислородом при одновременном уменьшении его поглощения сердечной мышцей. Таким образом, ивабрадин оказывал благотворное влияние на гемодинамику при застойной

сердечной недостаточности [31]. Эти данные согласуются с наблюдениями других исследователей, которые на крысах с окклюзией коронарной артерии показали, что ивабрадин при введении в течение 90 дней значительно улучшает сердечный энергетический метаболизм (+ 33 % креатинфосфата, + 15 % АТФ), увеличивает фракцию выброса. Этот эффект препарата коррелирует с уменьшением ЧСС. Таким образом, ивабрадин оптимизирует потребление энергии сердечной мышцей и предупреждает электрофизиологическое и структурное ремоделирование миокарда [13]. Эти данные согласуются с исследованием, проведенным на собаках с эмболией коронарной артерии. У этих животных ивабрадин, снижая ЧСС, улучшал функцию левого желудочка и предупреждал ремоделирование [15]. Важно отметить, что препарат уменьшает не только систолическую, но и диастолическую дисфункцию левого желудочка [12].

Результаты экспериментальных исследований нашли подтверждение в клинике хронической сердечной недостаточности. Как показало многоцентровое рандомизированное исследование SHIFT, в группе больных, получавших ивабрадин, отмечено достоверное снижение частоты достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций в связи с усугублением течения хронической сердечной недостаточности) на 18 %. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 24 % больных в группе ивабрадина и 29 % — в группе плацебо (относительный риск 0,82, 95 % доверительный интервал 0,75 – 0,9, $p < 0,0001$). Этот эффект был обусловлен в основном снижением частоты госпитализации в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности: 16 % случаев в группе ивабрадина и 21 % — в группе плацебо. Снижение частоты достижения первичной конечной точки при лечении ивабрадином отмечалось во всех подгруппах, выделенных с учетом возраста, пола, этиологии сердечной недостаточности, приема β -адреноблокаторов, фракции выброса левого желудочка, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, функционального класса хронической сердечной недостаточности. Важно, что достоверное снижение частоты достижения конечной точки наблюдалось только в выборке пациентов, у которых ЧСС исходно превышала медиану, равную 77 уд/мин. Частота нежелательных явлений в группе ивабрадина была в целом ниже, чем в группе плацебо. Сделано заключение, что повышение ЧСС имеет неблагоприятное прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности, а также отрицательно влияет на прогноз ее лечения. Полагают, что ивабрадин может быть альтернативой для пациентов, нуждающихся в замедлении сердечного ритма, особенно, если отсутствует возможность применения β -адреноблокаторов. Ивабрадин может рассматриваться в качестве нового препарата для лечения хронической сердечной недос-

таточности, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка [1, 47, 52].

Приведенные результаты исследования согласуются с данными по изучению влияния ивабрадина на ремоделирование левого желудочка с помощью эхокардиографии в рамках исследования SHIFT. Пациенты страдали хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка не более 35 %) и синусовым ритмом с ЧСС в покое более 70 уд/мин. Ивабрадин предупреждал ремоделирование сердца у такого рода больных [50]. Эти данные подтверждены и в исследовании BEAUTIFUL (эхокардиографическое исследование больных с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка). В этом исследовании оценивали индекс конечно-систолического объема левого желудочка (ИКСОЛЖ). Показано, что, если в группе плацебо за время наблюдения этот показатель увеличивался, то в группе пациентов, получавших ивабрадин, он статистически значимо уменьшался. Уменьшение ИКСОЛЖ зависело от степени снижения ЧСС. Помимо этого ивабрадин увеличивал фракцию выброса левого желудочка, тогда как в группе плацебо этот показатель не изменялся. Сделан вывод о благотворном влиянии ивабрадина на ремоделирование левого желудочка при коронарной болезни сердца и дисфункции левого желудочка. Не менее важно то, что препарат улучшает физическую работоспособность больных, газообмен и уменьшает функциональный класс сердечной недостаточности [14, 41].

Установлено, что синусовая тахикардия является независимым предиктором смертности у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [36], что естественно требует назначения пульсзамедляющих лекарственных средств. К сожалению, β -адреноблокаторы в этой ситуации часто противопоказаны, так как данное патологическое состояние во многих случаях сопровождается низким артериальным давлением. Известно, что ивабрадин уменьшает ЧСС без снижения артериального давления и в связи с этим может быть использован у больных с острым осложненным инфарктом миокарда.

Следует отметить, что в последние годы продолжают исследования, связанные с изучением влияния ингибиторов I_f тока, уменьшающих ЧСС, на атерогенез. Появились доказательства связи повышения ЧСС с увеличением риска развития атеросклероза и разрыва атеросклеротических бляшек в сосудах. Еще в 80-х годах XX века было показано, что снижение ЧСС оказывает замедляющий эффект на коронарный атеросклероз [7]. Позднее в опытах на мышах, получавших атерогенную диету, было показано, что селективное уменьшение ЧСС ивабрадином снижает содержание в плазме крови маркеров сосудистого оксидативного стресса, улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает образование атеросклеротических бляшек. Раз-

мер бляшек в аорте уменьшался на 40 % – 70 %. При этом могли не изменяться артериальное давление и липидный профиль крови. Таким образом, ивабрадин оказывает антиатерогенное действие [16]. Важно отметить, что ивабрадин, в отличие от β -адреноблокаторов, улучшает рост коллатеральных сосудов [43]. Эти данные в определенной мере были подтверждены в клиническом исследовании на больных стабильной стенокардией, в котором было показано, что ивабрадин улучшает микроциркуляцию и увеличивает коронарный резерв [44].

Обобщая приведенный материал, можно прийти к заключению, что ивабрадин — эффективный противоишемический и антиангинальный препарат, который действует путем селективного специфического снижения ЧСС. Он хорошо переносится и может быть использован один или в комбинации с β -адреноблокаторами. Ивабрадин улучшает функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности, увеличивает систолический объем, поддерживает на более высоком уровне сердечный выброс, т.е. оказывает благотворное влияние на гемодинамику и деятельность сердца. Он оптимизирует потребление энергии и устраняет электрофизиологическое и структурное ремоделирование у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 35 %, с ЧСС ≥ 70 уд в мин.). Ивабрадин может быть полезен при сердечной недостаточности, осложняющей течение острого инфаркта миокарда. Препарат оказывает выраженное антиатерогенное действие.

ЛИТЕРАТУРА

- И. Мерай, А. В. Потапенко, О. М. Абдулазизов, *Клин. фармакол. и терапия*, **19**(5), 41 – 44 (2010).
- Е. В. Сафонова, Е. А. Шарова, Л. Е. Самойленко, *Тер. арх.*, **75**(4), 29 – 33 (2003).
- Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(4), 66 – 71 (2007).
- V. Abayans, M. H. Criqui, *J. Clin. Epidemiol.*, **59**, 547 – 558 (2006).
- Е. Амосова, Е. Андреjev, I. Zaderey, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(6), 531 – 537 (2011).
- T. C. Andrews, T. Fenton, N. Toyosaki, et al., *Circulation*, **88**, 92 – 100 (1993).
- P. A. Beere, S. Glagov, C. K. Zarinc, *Science*, **226**, 180 – 182 (1984).
- P. A. Beere, S. Glagov, C. K. Zarinc, *Arterioscler Tromb.*, **12**, 1245 – 1253 (1992).
- J. S. Borer, *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, **1**(2), 103 – 109 (2004).
- J. S. Borer, K. Fox, P. Jaillon, *Circulation*, **107**, 817 – 823 (2003).
- M. Bohm, K. Swedberg, M. Komajda, et al., *Lancet*, **376**(9744), 886 – 894 (2010).
- D. Busseuil, Y. Shi, M. Mecteau, et al., *Cardiology*, **117**(3), 234 – 242 (2010).
- C. Ceconi, L. Comini, S. Suffredini, et al., *Am. J. Physiol., Heart Circ. Physiol.*, **300**, H366 – H373 (2011).
- C. Ceconi, S. B. Freedman, J. C. Tardif, et al., *Int. J. Cardiol.*, **146**(3), 408 – 414 (2011).
- Y. Cheng, I. George, G. H. Yi, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **321**, 469 – 476 (2007).
- F. Custodis, M. Baumhaeckel, N. Schtimmer, et al., *Circulation*, **117**, 2377 – 2387 (2008).
- D. DiFrancesco, *Eur. Heart J.*, **5**(suppl. G), 19 – 25 (2003).
- D. DiFrancesco, J. A. Camm, *Drug*, **64**, 1757 – 1765 (2004).
- N. El-Sherif, R. Zeiler, W. Craelius, et al., *Circ. Res.*, **63**, 286 – 305 (1988).
- K. Fox, I. Ford, P. G. Steg, et al., *Eur. Heart J.*, **30**, 2337 – 2345 (2009).
- C. D. Giannoglou, Y. S. Chatzizisis, C. Zamboulis, et al., *Int. J. Cardiol.*, **126**, 302 – 312 (2008).
- U. E. Heldlond, B. E. Strauer, *Circulation*, **104**, 1477 – 1482 (2001).
- A. Hjalmarson, *Eur. Heart J.*, **9**(suppl. F), F3 – F7 (2007).
- A. Hjalmarson, E. A. Gilpin, J. Kjekshus, et al., *Am. J. Cardiol.*, **65**, 547 – 553 (1990).
- J. Kjekshus, *Am. J. Cardiol.*, **57**, 43F – 49F (1986).
- P. Lechat, J. S. Hulot, S. Escolano, et al., *Circulation*, **103**, 1428 – 1433 (2001).
- L. Lei, R. Zhou, W. Zheng, et al., *Circulation*, **110**, 796 – 802 (2004).
- M. Maczewski, U. Mackiewicz, *Cardiovasc. Res.*, **79**(1), 42 – 51 (2008).
- X. Monnet, P. Colin, B. Ghaleh, et al., *Eur. Heart J.*, **25**(7), 579 – 586 (2004).
- X. Monnet, B. Ghaleh, P. Colin, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**(3), 1133 – 1139 (2001).
- P. Mulder, St. Barbier, A. Chagraoui, et al., *Circulation*, **109**, 1674 – 1679 (2004).
- P. Palatini, L. Thijs, J. A. Staessen, et al., *Arch. Intern. Med.*, **162**, 2313 – 2321 (2002).
- A. Persky, A. Hamstern, K. Lindwall, et al., *Am Heart J.*, **116**, 1369 – 1373 (1988).
- A. Persky, G. Olsson, C. Landon, et al., *Am. Heart J.*, **123**, 606 – 616 (1992).
- S. J. Pocock, D. Wang, M. A. Pfeffer, et al., *Eur. Heart J.*, **27**, 65 – 67(2006).
- J. Rajagopal, A. Srinivas, B. Keshavamurthy, et al., *JACC*, **55**, issue 10A (2010).
- G. Riccioni, *Adv. Ther.*, **27**(3), 160 – 167 (2010).
- G. Riccioni, *Expert Opin Pharmacother.*, **12**(3), 443 – 450 (2011).
- Z. Rong-Lin, L. Changian, R. J. Tomanek, *Heart*, **97**, A44 (2011).
- Z. Rong-Lin, L. P. Christensen, R. J. Tomanek, *Heart*, **97**, A8 (2011).
- F. M. Sarullo, G. Fazio, D. Puccio, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **15**(4), 349 – 355 (2010).
- J. D. Schipke, I. Buter, T. Hohlfeld, et al., *Herz*, **31**(1), 55 – 74 (2006).
- S. H. Schirmer, A. Degen, M. Baumhaeckel, et al., *Eur. Heart J.*, **10.1093 / eurheartj / ehr255** (2011).
- E. I. Skalidis, M. I. Hamilos, G. Chlouverakis, et al., *Atherosclerosis*, **215**(1), 160 – 165 (2011).
- Ph. G. Steg, D. Tchetche, *Eur. Heart J.*, **8**(Suppl D), D16 – D23 (2006).
- S. Sulfi, A. D. Timmis, *Int. J. Clin. Pract.*, **60**(2), 222 – 228 (2006).
- K. Swedberg, M. Komajada, M. Bohm, et al., *Lancet*, **376**, 875 – 885 (2010).
- J.-C. Tardif, *Eur. Heart J.*, **7**(Suppl. H), 29 – 32 (2005).
- J.-C. Tardif, I. Ford, M. Tendera, et al., *Eur. Heart J.*, **26**(23), 2529 – 2536 (2005).

50. J. C. Tardif, E. O'Meara, M. Komajda, et al., *Eur. Heart J.*, **32**(20), 2507 – 2515 (2011).
51. J. C. Tardif, P. Ponikowski, T. Kahan, *Eur. Heart J.*, **30**, 540 – 548 (2009).
52. J. Teerlink, *Lancet*, **376**, 847 – 849 (2010).
53. C. Thollon, J. P. Vilaine., *Adv. Pharmacol.*, **59**, 53 – 92 (2010).
54. C. Valenzuela, E. Delpon, L. Frangueza, et al., *Circulation*, **94**, 562 – 570 (1996).
55. J. P. Vilaine, *Med. Sci. (Paris)*, **22**(1), 87 – 94 (2006).
56. J. P. Vilaine, J. P. Bidouard, L. Lesage, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **42**(5), 688 – 696 (2003).
57. W. Zheng, M. D. Brown, T. A. Brock, et al., *Circ. Res.*, **85**, 192 – 198 (1999).
58. G. Znanetti, L. Mantini, F. Hernandez-Bernal, et al., *Eur. Heart J.*, **19**(Suppl. F), F19 – F26 (1998).

Поступила 21.03.12

HEART RATE REDUCTION DUE TO SELECTIVE SPECIFIC INHIBITION OF THE I_f CURRENT OPENS NEW POSSIBILITIES IN TREATMENT OF BASIC CARDIOVASCULAR DISEASES

G. G. Chichkanov and I. B. Tsorin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

It is shown that the heart rate (HR) is a predictor of the general and cardiovascular death rate. Ivabradine, being the I_f current inhibitor, induces a selective reduction in the HR and produces related positive effects on the course of basic cardiovascular diseases including ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, atherosclerosis, etc. Ivabradine is the powerful antiischemic and antianginal drug that acts by means of selective HR decrease. It can be used both in monotherapy and in a combination with β -adrenoblockers. Ivabradine improves the function of left ventricle at chronic heart failure, increases stroke volume, and maintains cardiac output on a higher level. It optimises the energy consumption by myocardium and reduces heart electrophysiological and structural remodeling at patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The drug also produces a pronounced antiatherogenic effect.

Keywords: heart rate; I_f current; ivabradine; ischemia; myocardial infarction; heart insufficiency