Предпосылки к проведению рандомизированного исследования SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease) и его основные характеристики

Источник: *Fox K., Ford I., Steg P.G., et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. Am Heart J 2013;166:654—661.

АГ — артериальная гипертония
АСБ — атеросклеротическая бляшка
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ЛЖ — левый желудочек
КОССС3 — Канадское общество специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЧСС — частота сердечных сокращений
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ФР — фактор риска
ЭКГ — электрокардиограмма

Предпосылки к выполнению исследования

У больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) обусловливает ряд отрицательных физиологических эффектов, каждый из которых влияет на развитие и прогрессирование этого заболевания [1, 2]. Увеличение ЧСС сопровождается несоответствием между доставкой кислорода к миокарду и его потребностями с увеличением потребления кислорода и уменьшением продолжительности перфузии. Такие эффекты могут обусловливать развитие ишемии, которая проявляется либо стенокардией, либо инфарктом миокарда (ИМ). Помимо развития ишемии миокарда повышенная ЧСС может оказывать прямое отрицательное влияние на состояние сосудистой стенки за счет усиления действия гемодинамических факторов, которые оказывают отрицательное влияние на стенку артерий за счет увеличения ее цикличного напряжения. Действие такого фактора приводит к увеличению жесткости артерий и способствует развитию атеросклероза. Установлено, что повышенная ЧСС сопровождается увеличением риска разрыва атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях [3], возможно, за счет того, что повышенная ЧСС обусловливает низкое напряжение сдвига на эндотелии, которое относится к важным местным факторам развития и прогрессирования атеросклероза и трансформации стабильных АСБ в АСБ, которые подвержены разрыву. Длительное снижение напряжения сдвига на эндотелии может приводить к распространению ремоделирования сосудов и прогрессированию развития АСБ с интенсивным накоплением в них липидов, воспалением и истончением ее покрышки.

Напряжение сдвига на эндотелии играет важную роль в развитии атеросклероза, что было недавно подтверждено с помощью оценки изменений в АСБ и ремоделирования артерий у больных с острым коронарным синдромом [4]. Такие данные особенно привлекли к себе внимание, поскольку были получены у больных, за клиническим состоянием которых наблюдали в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома. Причем в ходе выполнения исследования у всех больных применялась терапия, направленная на защиту сосудов. Наконец, очевидно, что поскольку движение сосудистой стенки максимально выражено при высокой ЧСС, уязвимые АСБ в таких случаях в большей степени подвергаются действию этого неблагоприятного фактора, что еще в сильнее предрасполагает к их разрыву [3]. Такие эффекты могут суммироваться и увеличивать риск развития неблагоприятных исходов у больных ИБС.

Связь между повышенной ЧСС и риском развития неблагоприятных кинических исходов при стабильном течении ИБС представляется особенно сильной в подгруппе больных, перенесших ИМ, что впервые было установлено в ходе выполнения исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction) [5]. В ходе выполнения этого исследования в группе плацебо у больных с ЧСС 70 уд/мин и более риск развития смертельного и несмертельного ИМ увеличивался на 46% (p=0,0066), а риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — на 34% (p=0,0041) по сравнению с больными, у которых ЧСС была менее 70 уд/мин.

Таким образом, результаты исследования BEAUTIFUL позволяли предположить, что ЧСС 70 уд/мин может считаться пороговой, выше которой у больных со стабильным течением ИБС увеличивается риск развития осложнений ССЗ. Следовательно, можно ожидать, что снижение ЧСС приведет к снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС [3—10]. Следует, однако, отметить, что проверка такой гипотезы представляется трудной, по крайней мере отчасти, в связи с тем, что применение большинства препаратов, снижающих ЧСС, например β-блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция, сопровождается дополнительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, которое может становится вмешивающимся фактором. Применение ингибитора каналов I_f ивабрадина снижает ЧСС за счет специфического изменения активности клеток синоатриального узла [11], который выполняет функцию водителя ритма сердца, но не оказывает прямого влияния на другие параметры сердца, и в частности на сократимость миокарда [12], минут-

ный объем сердца [13] и коронарный кровоток [14]. Относительно клинических эффектов приема ивабрадина следует отметить, что снижение ЧСС за счет приема этого препарата позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений стенокардии при его использовании как в виде монотерапии, так и в сочетании с β-блокаторами [15, 16], а также приводит к улучшению прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью (СН), развившейся на фоне сниженной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [17, 18].

Несмотря на то что прием ивабрадина в ходе выполнения исследования BEAUTIFUL не влиял на основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты госпитализаций по поводу острого ИМ, а также по поводу впервые развившейся СН или утяжеления имеющейся СН, результаты исследования свидетельствовали о снижении частоты развития осложнений ИБС в подгруппе больных с определенными характеристиками, у которых была ИБС стабильного течения, систолическая дисфункция ЛЖ и повышенная ЧСС (70 уд/мин и более) [19]. Снижение частоты развития осложнений ИБС за счет применения ивабрадина по данным вторичного анализа данных было особенно выраженным в подгруппе больных, у которых при включении в исследование имелись приступы стенокардии напряжения, ограничивающие переносимость физических нагрузок, т.е. стенокардия, соответствующая II или III функционального класса (ФК) по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям (КОССС3) [20]. В то же время клинические преимущества приема ивабрадина у больных ИБС в отсутствие систолической дисфункции ЛЖ никогда специально не изучались.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что снижение ЧСС с помощью приема ивабрадина приведет к снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС, но в отсутствие клинических проявлений СН.

Материал и методы исследования

Исследование SIGNIFY представляет собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, которое проводится до развития определенного числа неблагоприятных клинических исходов. В настоящее время исследование продолжается; в нем участвуют 1139 исследовательских центров, расположенных в 51 стране.

В исследование включали больных в возрасте 55 лет или старше с подтвержденной ИБС стабильного течения, но в отсутствие клинических проявлений СН. У больных на электрокардиограмме (ЭКГ) должен был регистрироваться синусовый ритм с ЧСС в покое 70 уд/мин или более по данным двух стандартных ЭКГ, зарегистрированных с интервалом 5 мин. Кроме того, для включения в исследование больные должны были иметь хотя бы один очень значимый фактор риска (ФР) развития осложнений ССЗ или два менее значимых ФР развития ССЗ. Больные могли быть исключены из исследования в конце вводного периода, если у них развивалось осложнение ССЗ с нестабильным течением, а также если степень соблюдения предписанного режима терапии в течение вводного периода с плацебо составляла менее 70% или в отсутствие подтверждения того, что характеристики больного соответствуют критериям включения. Все больные подписывали информированное согласие.

После завершения вводного периода с приемом плацебо, которое применялось с использованием простого слепого метода в течение 14—30 дней, больных распределяли в группу приема ивабрадина (группа ивабрадина) или группу плацебо. Рандомизация выполнялась с помощью интерактивной системы (голосовой или с доступом через Интернет). Продолжительность двойного слепого периода достигала от 18 до 48 мес. Посещения исследовательского центра предполагались через 1, 2, 3 и 6 мес после рандомизации, а затем 1 раз в 6 мес. После рандомизации больные начинали прием ивабрадина по 7,5 мг 2 раза в сутки или соответствующее плацебо, за исключением больных в возрасте 75 лет или старше, у которых начальная доза исследуемого препарата составляла 5 мг 2 раза в сутки. При каждом последующем посещении исследовательского центра ЧСС в покое оценивали с помощью ЭКГ, зарегистрированной в 12 отведениях (2 последовательные записи ЭКГ выполняли с интервалом более 5 мин), и дозу исследуемого препарата подбирали для достижения целевой ЧСС 60 уд/мин. Так, у больных с ЧСС более 60 уд/мин следующая доза исследуемого препарата была выше (максимальная доза ивабрадина или соответствующего плацебо достигала 10 мг 2 раза в сутки); при ЧСС в диапазоне от 50 до 60 уд/мин дозу не изменяли, а при ЧСС менее 50 уд/мин или развитии клинических проявлений брадикардии назначали следующую менее высокую дозу (минимально 5 мг ивабрадина 2 раза в сутки или соответствующее плацебо). Если больной уже принимал дозу 5 мг 2 раза в сутки, исследуемый препарат отменяли при ЧСС менее 45 уд/мин или при наличии клинических проявлений брадикардии. Если при использовании дозы 5 мг 2 раза в сутки ЧСС находилось в диапазоне от 45 до 50 уд/мин в отсутствие клинических проявлений брадикардии, больных приглашали в исследовательский центр в течение 1 нед для повторного обследования. В случае сохранения ЧСС менее 50 уд/мин исследуемый препарат отменяли. Больные и исследователи не имели информации о распределении больных в группу определенной тактики лечения, но при этом указывалась реальная доза исследуемого препарата.

Предполагалось, что у всех больных будет применяться базовая терапия, соответствующая клиническим рекомендациям по лечению ССЗ. Дозы препаратов, применяющихся в качестве базовой терапии (особенно β-блокаторов), должны были оптимизироваться до решения вопроса о включении больного в исследование, а исследователям рекомендовали предпринимать максимальные усилия для того, чтобы продолжать использование подобранных доз таких препаратов. В ходе выполнения исследования не допускалось применение таких сильных ингибиторов цитохрома P450 3A4, как некоторые макролидные антибиотики, антиретровирусные препараты, системные азольные противогрибковые препараты и нефазодон. Кроме того, поскольку в сочетании с ивабрадином не рекомендуется применение препаратов, которые могут увеличивать продолжительность интервала QT, в случае сочетанного приема таких препаратов больные должны были тщательно наблюдаться. Допускалось применение других препаратов, снижающих ЧСС (например, β-блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция),

но добавление к терапии таких препаратов после начала исследования считалось нежелательным в отсутствие определенных клинических показаний.

В ходе первого обследования подтверждали соответствие характеристик больного критериям включения, записывали данные анамнеза, результаты клинического обследования, отмечали сопутствующую терапию, а также привычку к курению; оценивали такие показатели функции сердечно-сосудистой системы, как ЧСС в покое (на основании данных ЭКГ), ФК стенокардии по классификации КОССС3, ФК СН по классификации NYHA (New York Heart Association), уровень артериального давления в положении сидя, фракция выброса (ФВ) ЛЖ (по данным эхокардиографии); лабораторные показатели и отмечали развитие побочных эффектов. Все перечисленные показатели предполагалось оценивать при каждом посещении больным исследовательского центра (за исключением ФВ ЛЖ, которую измеряли только при первом обследовании, а также лабораторных показателей, оцениваемых через 3 и 12 мес, а затем один раз в год, и привычку к курению, которую отмечали с интервалом 1 год). Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали при каждом посещении исследовательского центра с помощью подсчета возвращенных таблеток.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ, а также таких дополнительных показателей, как общая смертность, смертность от осложнений ССЗ, смертность от осложнений ИБС, частота развития несмертельного ИМ, а также выполнения реваскуляризации миокарда, плановой реваскуляризации миокарда, впервые развившейся СН или ее прогрессирования. Кроме того, учитывали 6 дополнительных комбинированных показателей: частота развития смертельного и несмертельного ИМ; смертельного или несмертельного ИМ или выполнения реваскуляризации миокарда; частота развития смертельного или несмертельного ИМ, выполнения реваскуляризации миокарда или развития нестабильной стенокардии; смертность от осложнений ССЗ, частота развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта; смертность от осложнений ИБС и частота развития несмертельного ИМ; частота развития несмертельного ИМ, выполнения реваскуляризации миокарда или развития нестабильной стенокардии. Анализ частоты развития таких исходов планируется проводить с учетом продолжительности периода до развития первого неблагоприятного клинического исхода, включенного в определенный показатель. Все неблагоприятные клинические исходы будут подтверждаться членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов.

Методы статистического анализа

Применяли стратификационную рандомизацию с учетом исследовательского центра и наличия стенокардии (т.е. наличия или отсутствия стенокардии, соответствующей II ФК по классификации КОССС3). Для установления различий между группами по распределению продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включенного в основной показатель, при допущении о частоте ошибки первого рода 5%, а также о 90% статистической мощности анализа при предполагаемом СОР 18% необходимо было развитие 1070 таких исходов. Первоначально считали, что с учетом частоты развития неблагоприятных исходов, включенных основной показатель, в группе плацебо 4,5% при средней продолжительности наблюдения 2,5 года объем выборки должен был достигать 11 330 больных. Результаты промежуточного анализа, выполненного с сохранением слепого метода в июне 2011 г., свидетельствовали о том, что основной показатель достигал в целом примерно 2,5% (в группе плацебо по данным расчетов такой показатель должен был достигать 2,7% при допущении о СОР=18%). В связи с полученными данными о частоте развития исходов, включенных в основной показатель, а также в связи с более длительным периодом включения больных в исследование (2,5 года вместо 2 лет) объем выборки было решено увеличить до 16 850 больных при средней продолжительности периода наблюдения 2,75 года. При определении такого объема выборки учитывали смертность от причин, не связанных с осложнениями ССЗ, и частоту отказа от продолжения участия в исследовании (в целом частота для каждого из таких исходов достигала 1%). Кроме того, было решено, что продолжительность наблюдения могла увеличиваться или уменьшаться для достижения установленного числа неблагоприятных исходов.

Основной анализ предполагалось выполнять исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечения с оценкой продолжительности периода до развития первого неблагоприятного клинического исхода, включенного в определенный показатель. Гипотезу о более высокой эффективности применения ивабрадина по сравнению с плацебо для снижения основного комбинированного показателя предполагалось проверять с помощью модели пропорционального риска Кокса с учетом наличия при включении в исследование стенокардии (соответствующей II ФК по классификации КОССС3 и более). Для всех статистических критериев ошибка первого рода была установлена на уровне 5% (для двустороннего критерия). Предполагалось рассчитывать отношения рисков и 95% ДИ. Для наблюдения за большим числом показателей планировали использовать последовательный метод без учета ошибки первого рода. Сходный анализ предполагалось выполнять и для отдельных компонентов основного комбинированного показателя, а также дополнительных показателей. Кроме того, заранее планировалось выполнение анализа в подгруппе больных, у которых при включении в исследование была стенокардия (соответствующая II ФК по классификации КОССС3 и более).

Исходные характеристики больных представляются в виде среднего ± стандартное отклонение для непрерывных данных и в виде абсолютного числа больных (и числа больных в процентах) для качественных признаков. Все виды анализа должны будут включать только подтвержденные неблагоприятные клинические исходы. Статистический анализ предполагается выполнять в независимом центре биостатистики (Robertson Centre for Biostatistics) университета г. Глазко, Соединенное Королевство.

Кроме обзора данных об эффективности и безопасности членами независимого комитета по наблюдению за данными предполагается выполнение двух формальных промежуточных анализов для проверки наличия или отсутствия явных преимуществ или вреда от применения исследуемых препаратов, при которых исследование должно будет прекращено досрочно. Такие анализы должен выполняться после развития соответственно 35 и 60% от общего предполагаемого числа неблагоприятных исхо-

дов, включенных в основной показатель. Рекомендации по раннему прекращению исследования в связи с явными преимуществами терапии будут даны в случае, если применение ивабрадина по сравнению с плацебо будет статистически значимо более эффективно при $p \leqslant 0{,}001$ для двустороннего теста.

В ходе выполнение исследования SIGNIFY предполагается выполнение 3 дополнительных исследований:

1) исследование по оценке качества жизни больных (Quality of Life Substudy), в которое предполагается включить 4500 больных со стенокардией, соответствующей II ФК по классификации КОСССЗ и более, которая имелась до начала исследования. Изменение выраженности стенокардии будет оцениваться с помощью анкеты Seattle Angina Questionnaire. Выбор центров для выполнения такого исследования может зависеть от доступности обоснованного перевода анкеты;

2) исследование для оценки биомаркеров (Biomarkers Substudy) предполагается выполнять для определения изменения концентрации циркулирующего фактора Виллебранда, а также высокочувствительного тропонина и других биомаркеров, отражающих прогрессирование ИБС и дисфункцию эндотелия. В это дополнительное исследование предполагается включить 380 больных, у которых в центрах, имеющих соответствующее техническое оснащение, при включении в исследование, а также через 3 и 12 мес после рандомизации будет осуществляться забор крови для выполнения соответствующих анализов;

3) фармакогенетическое исследование (Pharmacogenomics Substudy), в ходе которого будет проверяться гипотеза о связи между генетической вариабельностью генов-кандидатов, а также генома в целом и частотой развития определенных неблагоприятных клинических исходов у 5000 больных, которые будут включены в исследование в странах, где выполнение таких исследований одобрено этическими комитетами и регуляторными органами.

Исходные характеристики больных, включенных в исследование

Включение больных в исследование SIGNIFY началось в октябре 2009 г., а последний больной был включен в него в апреле 2012 г. Исходные характеристики 19 102 больных, включенных в исследование, представлены в **таблице**. Средний возраст рандомизированных больных достигал 65,0±7,2 года; 72% мужчины. Средняя ЧСС в покое составляла 77,2±7,0 уд/мин (медиана 75 уд/мин при межквартильном диапазоне от 72,5 до 80,0 уд/мин). У 63% больных имелась стенокардия, соответствующая II ФК по классификации КОСССЗ и более, а у 73% в анамнезе было указание на перенесенный ИМ. Курили 24% больных. У большинства больных имелись другие ФР развития осложнений ССЗ, в частности, артериальная гипертония (АГ), дислипидемия и сахарных диабет (СД) у 86, 71 и 43% больных соответственно. В соответствии с критериями включения у многих больных было сочетание нескольких ФР развития осложнений ССЗ. Например, сочетание СД и стенокардии, соответствующей II ФК по классификации КОСССЗ и более, отмечалось у 22% больных. В целом у больных не было систолической дисфункции ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ достигала 56,5±8,6%) или клинических проявлений СН. У больных, включенных в исследование, применялась базовая терапия, рекомендуемая для лечения ССЗ. Причем наиболее часто применялись антитромботические препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и β-блокаторы у 98, 92, 59, 23 и 83% больных соответственно. Наиболее часто применяемыми β-блокаторами были метопролол, бисопролол и карведилол: такие препараты принимали 36, 33 и 13% больных, у которых использовались β-блокаторы.

Комментарий

В исследование SIGNIFY были включены больные со стабильным течением ИБС, ЧСС в покое более 70 уд/мин и ФВ ЛЖ более 40% в отсутствие клинических проявлений СН, но у многих из которых имелись сопутствующие заболевания (наиболее часто АГ, стенокардия и СД). Следует отметить, что у больных с такими характеристиками с наибольшей вероятностью можно предполагать эффективность применения ивабрадина, учитывая данные о преимуществах использования ивабрадина у больных со стабильным течением ИБС, дисфункцией ЛЖ и ЧСС более 70 уд/мин. Эти данные получены в ходе выполнения исследования BEAUTIFUL [19], а также в подгруппе участников исследования BEAUTIFUL, у которых имелась стенокардия [20]. Более того, результаты относительно недавно выполненных исследований EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) [21] и COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and AGgressive drug Evaluation) [22] свидетельствовали о высокой распространенности ФР развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС. Предполагается, что снижение ЧСС может повлиять на риск развития осложнений у больных с ССЗ.

Необходимо подчеркнуть, что характеристики больных, включенных в исследование SIGNIFY, в целом очень сходны с таковыми больных, включенных в недавно организованные международные регистры больных ИБС. Характеристики больных, включенных в исследование SIGNIFY, сопоставимы с характеристиками больных с ИБС, которые были включены в исследование ILEACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) [23], и больных с ЧСС более 70 уд/мин, которые были включены в проспективное обсервационное исследование CLARIFY (prospeCtive observational LongitudinAl RegIstry oF patients with stable coronary arterY disease) [24], несмотря на то что в целом у них был более высокий риск развития осложнений ССЗ (например, была более высокая распространенность курения, стенокардии, АГ и СД) в соответствии с критериями включения в исследование, которые предполагали наличие дополнительных ФР развития осложнений ССЗ. Аналогичным образом различия между характеристиками больных, включенных в исследование SIGNIFY, и больных со стабильной стенокардией, участвовавших в обсервационном исследовании Euro Heart Survey [25], указывают на более высокий риск развития осложнений ССЗ у больных, включенных в исследование

SIGNIFY, а также отражают изменения базовой терапии, произошедшие в течение 10 лет после завершения этого обсервационного исследования.

Следует отметить, что проспективное исследование SIGNIFY было специально организовано для того, чтобы проверить гипотезу об эффективности подбора дозы препарата, снижающего ЧСС, до заранее определенной целевой ЧСС 60 уд/мин. Такая целевая ЧСС была выбрана на основании ранее полученных данных о том, что достижение ЧСС 60 уд/мин позволяет предупредить развитие ишемии миокарда, и указана в современных клинических рекомендациях для профилактики ишемии миокарда и стенокардии у больных со стабильным течением ИБС [10]. Результаты других исследований позволяли предположить улучшение прогноза у с ИБС при достижении ЧСС в диапазоне от 50 до 60 уд/мин [9]. Следовательно, в ходе выполнения исследования предполагается установить, при какой ЧСС необходимо применение дополнительных вмешательств с целью ее снижения, а также проверить гипотезу о том, что дополнительное снижение ЧСС у больных со стабильным течением ИБС приведет к улучшению прогноза.

Представляется обоснованным выбор основного показателя в исследовании SIGNIFY, т.е. комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ, поскольку имеются данные о сильной связи между ЧСС и риском развития ИМ. Таким образом, предполагается, что результаты исследования предоставят дополнительную информацию о роли ЧСС в механизме развития ИБС, а также о клинической эффективности снижения ЧСС, достигаемой за счет применения лекарственного средства, изолированно влияющего на ЧСС, т.е. селективного ингибитора каналов I_f ивабрадина, у больных со стабильным течением ИБС в отсутствие клинических проявлений СН. В настоящее время исследование SIGNIFY продолжается, а его окончание предполагается в 2014 г.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

Характеристика	Все больные, включенные в исследование (*n*=19 102)
Демографические характеристики	
Возраст, годы	65,0±7,2
Число больных определенного возраста, %	
<70 лет	72
⩾70 лет	28
⩾75 лет	12
ИМТ, кг/м^2	28,8±4,6
ЧСС, уд/мин	77,2±7,0
Мужской пол, число больных (в %)	72
Этническая принадлежность, число больных (в %):	
европеоидная раса	81
монголоидная раса	13
другая	5
Уровень АД, мм рт.ст.:	
систолического	130,5±13,6
диастолического	78,2±8,2
ФВ ЛЖ, %	56,5±8,6
Длительность течения ИБС, годы	6,2±6,3
Наличие стенокардии и определенный ФК стенокардии**, число больных (в %):	
отсутствие стенокардии	25
I ФК	12
II—IV ФК	63
Наличие в анамнезе определенных ФР развития осложнений ССЗ, заболеваний и выполненных вмешательств, число больных (в %):	
перенесенный ИМ	73
реваскуляризация миокарда	68
дислипидемия	71
сахарный диабет	43
заболевание периферических артерий	21
курение в настоящее время	24
артериальная гипертония	86
инсульт	7
Применение препаратов определенных классов и определенных препаратов, число больных (в %):	
антиагреганты или антикоагулянты	98
статины	92
ингибиторы АПФ	59
БРА	23
антагонисты кальция	31
диуретики (кроме АМКР)	30

Продожение таблицы на след. стр.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование*** (*Продолжение*)

Характеристика	Все больные, включенные в исследование (*n*=19 102)
АМКР	5
органические нитраты	40
гипогликемические препараты	40
β-блокаторы (в целом)	83
метопролола сукцинат	20
метопролола тартрат	15
бисопролол	33
карведилол	13
небиволол	10
атенолол	6
бетаксолол	2
другие	1

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое. ** — функциональный класс стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ. ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ФР — факторы риска; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fox K., Borer J.S., Camm A.J., et al.* Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2007;50:823—830.
2. *Fox K.M., Ferrari R.* Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? Nat Rev Cardiol 2011;8:369—379.
3. *Heidland U.E., Strauer B.E.* Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation 2001;104:1477—1482.
4. *Stone P.H., Saito S., Takahashi S., et al.* Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. Circulation 2012;126:172—181.
5. *Fox K., Ford I., Steg P.G., et al.* 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—821.
6. *Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., et al.* Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005;26:967—974.
7. *Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S.J.R, et al.* Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113:1489—1494.
8. *Böhm M., Swedberg K., Komajda M., et al.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376:886—894.
9. *Kolloch R., Legler U.F., Champion A., et al.* Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). Eur Heart J 2008;29:1327—1334.
10. *Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003;41:159—168.
11. *DiFrancesco D., Camm A.J.* Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004;64:1757—1765.
12. *Vilaine J.P.,Bidouard J.P., Lesage L, et al.*Anti-ischemiceffectsof ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. J Cardiovasc Pharmacol 2003;42:688—696.
13. *Mulder P.,Barbier S., Chagraoui A., et al.* Long-termheartrate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004;109:1674—1679.
14. *Simon L., Ghaleb B., Puybasset L., et al.* Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:659—666.
15. *Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T.* Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009;30:540—548.
16. *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—2536.
17. *Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:875—885.
18. *Fox K., Komajda M., Ford I., et al.* Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. Eur Heart J 2013;34:2263—2270.
19. *Fox K., Ford I., Steg P.G., 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—816.
20. *Fox K., Ford I., Steg P.G., 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—2345.
21. *Kotseva K., Wood D., De B.G., et al.* Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373:929—940.
22. *Borden W.B., Redberg R.F., Mushlin A.I., et al* .Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA 2011;305:1882—1889.
23. *Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295:180—189.
24. *Steg P.G., Ferrari R., Ford I., et al.* Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. PLoS One 2012;7:e36284.
25. *Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L., et al.* The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J 2005;26:996—1010.