Эффективность применения ивабрадина при стабильном течении ишемической болезни сердца в отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности: результаты рандомизированного исследования SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease)

Источник: *Fox K., Ford I., Steg P.G., et al.* Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014;371:1091—1099.

У больных со стабильным течением ишемической болезни сердца в отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности добавление ивабрадина к стандартной базовой терапии с целью снижения частоты сердечных сокращений не приводит к улучшению клинических исходов.

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КОССС3 — Канадское общество специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям
ЛЖ — левый желудочек
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФК — функциональный класс
ФР — фактор риска
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма

Предпосылки к проведению исследования

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) относится к хорошо известным маркерам риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей популяции и у больных с ССЗ [1—5]. Ивабрадин подавляет поток ионов через I_f-каналы синусного узла (водителя ритма) [6] и снижает ЧСС, не влияя на уровень АД или систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). Ранее были получены данные о том, что прием ивабрадина приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений стенокардии и ишемии у больных со стабильной стенокардией [7, 8]. Кроме того, известно, что применение ивабрадина обусловливает улучшение клинических исходов у больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной систолической функцией ЛЖ [9]. В ходе исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction) по оценке эффективности применения ивабрадина у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и систолической дисфункцией ЛЖ не удалось установить клинические преимущества его приема по сравнению с плацебо [10], но результаты вторичного анализа позволяли предположить, что применение ивабардина может приводить к улучшению прогноза у больных с ЧСС 70 уд/мин или более, и особенно в подгруппе больных со стенокардией [11].

Цель исследования

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

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, которое проводилось до развития определенного числа неблагоприятных клинических исходов; медиана продолжительности наблюдения 27,8 мес.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 55 лет или старше с подтвержденной ИБС стабильного течения, по поводу которой применялось лечение, 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 (стенокардия, соответствующая II или более функциональному классу — ФК — по классификации КОССС3 — Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям, подтвержденная ишемия миокарда в течение предшествующего года или выписка из стационара после перенесенного тяжелого осложнения ИБС в течение предшествующего года) или наличие двух менее надежных прогностических ФР (концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л или холестерина липопротеинов низкой плотности более 4,0 ммоль/л, несмотря на прием гиполипидемических препаратов; сахарный диабет 1-го или 2-го типа; заболевание периферических артерий; курение в настоящее время либо возраст 70 лет или старше). Больных с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 40% и менее) или нестабильным клиническим состоянием, обусловленным ССЗ, не включали в исследование. Подробно исходные характеристики больных представлены в **таблице**.

Вмешательство

После подписания информированного согласия все больные на протяжении вводного периода начинали прием плацебо в течение 2—4 нед для подтверждения соответствия их характеристик критериям включения и стабильности клинического состояния. В случае подтверждения такого соответствия и сохранения стабильного клинического состояния, а также при соблюдении предпи-

санного режима приема плацебо на протяжении вводного периода больных рандомизированно с помощью интерактивной системы (голосовой или с доступом через Интернет) распределяли в группу приема ивабрадина по 7,5 мг 2 раза в сутки или группу приема соответствующего плацебо (за исключением больных в возрасте 75 лет или старше, которые начинали принимать ивабрадин по 5,0 мг 2 раза в сутки). Применяли стратификационную рандомизацию с учетом исследовательского центра и наличия стенокардии (т.е. наличия или отсутствия стенокардии, соответствующей II ФК или более по классификации КОССС3). Исследуемые препараты применялись с использованием двойного слепого метода.

Кроме исследуемых препаратов больные принимали стабильную базовую терапию в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, в частности аспирин, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (прием таких средств во всех современных рекомендациях соответствует рекомендациям I класса с уровнем доказательности А), а также β-блокаторы (применение которых соответствует I классу рекомендаций с уровнем доказательности В) [12, 13]. Кроме того, лечащим врачам настоятельно советовали подбирать дозу β-блокаторов для достижения максимальной эффективности терапии до начала вводного периода, а в дальнейшем поддерживать постоянную дозу β-блокаторов.

Больные должны были посещать исследовательский центр через 1, 2, 3 и 6 мес после рандомизации, а затем 1 раз в 6 мес. Допускался подбор доз исследуемого препарата с использованием доз 5,0, 7,5 или 10,0 мг 2 раза в сутки в зависимости от достигнутой ЧСС, которая оценивалась с помощью ЭКГ при каждом посещении исследовательского центра (целевой считалась ЧСС в диапазоне от 55 до 60 уд/мин), а также наличия клинических проявлений брадикардии. В случае применения наименьшей дозы прием исследуемого препарата прекращался, если ЧСС становилась менее 45 уд/мин, а также при развитии брадикардии с клиническими проявлениями или в случае сохранения ЧСС на уровнем менее 50 уд/мин до следующего контрольного посещения исследовательского центра спустя 1 нед.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного инфаркта миокарда (ИМ). Дополнительные: общая смертность, смертность от осложнений ССЗ, смертность от осложнений ИБС, частота развития несмертельного ИМ, а также частота выполнения реваскуляризации миокарда, плановой реваскуляризации миокарда, впервые развившейся СН или ее прогрессирования. Кроме того, учитывали 6 дополнительных комбинированных показателей: частоту развития смертельного и несмертельного ИМ; смертельного или несмертельного ИМ или выполнения реваскуляризации миокарда; частоту развития смертельного или несмертельного ИМ, выполнения реваскуляризации миокарда или развития нестабильной стенокардии; смертность от осложнений ССЗ, частоту развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта; смертность от осложнений ИБС и частоту развития несмертельного ИМ; частоту развития несмертельного ИМ, выполнения реваскуляризации миокарда или развития нестабильной стенокардии. В ходе выполнения исследования оценивали ЧСС (у всех больных), а также изменения выраженности стенокардии (у больных со стенокардией при включении в исследование). Все неблагоприятные клинические исходы подтверждались членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов.

Методы статистического анализа

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 в 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 быть увеличена или уменьшена для достижения установленного числа неблагоприятных исходов.

Основной анализ предполагалось выполнять исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, 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 стенокардии (соответствующей II ФК по классификации КОССС3 и более) при включении в исследование. 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 и более по классификации КОССС3).

Исходные характеристики больных представляли 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 были включать только подтвержденные неблагоприятные клинические исходы. Статистический анализ выполняли в независимом центре биоста-

тистики (Robertson Centre for Biostatistics) университета г. Глазго, 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 должны выполняться после развития соответственно 35 и 60% от общего предполагаемого числа неблагоприятных исходов, 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.

Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SAS версия 9.2 («SAS Institute Inc»).

Результаты

В период между 12 октября 2009 г. и 30 апреля 2012 г. в целом в исследование были включены 19 102 больных: в группу ивабрадина и группу плацебо 9550 и 9552 больных соответственно. Последнее посещение больным исследовательского центра состоялось 24 января 2014 г. Медиана продолжительности наблюдения достигала 27,8 мес (при межквартальном диапазоне от 21,0 до 35,2 мес).

Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам **(см. таблицу)**. Средний возраст больных составлял 65 лет, доля мужчин достигала 72,4%, а средняя исходная ЧСС — 77,2 уд/мин. В целом у 73,3% больных в анамнезе был ИМ, 67,8% больным ранее выполняли реваскуляризацию миокарда, а у 63,1% больных была стенокардия, ограничивающая повседневную активность (стенокардия, соответствующая II ФК или более по классификации КОССС3). В целом у больных не было признаков нарушения систолической функции ЛЖ (средняя фракция выброса ЛЖ достигала 56,4%). У большинства больных применялась соответствующая терапия для лечения ССЗ (антиагреганты или антикоагулянты, статины, β-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 97,7, 92,2, 83,1и 59,3% больных соответственно). В подгруппе больных со стенокардией II ФК или более по классификации КОССС3 по сравнению с больными без стенокардии или со стенокардией I ФК или более по классификации КОССС3 отмечалась более высокая вероятность наличия в анамнезе перенесенного ИМ (у 75,3 и 69,8% больных соответственно), приема β-блокаторов (86,9 и 76,7% больных соответственно) и нитратов (49,5 и 23,8% больных соответственно), а также более высокая вероятность выполненной реваскуляризации миокарда (61,1 и 79,3% больных соответственно).

В группе ивабрадина и группе плацебо средняя доза исследуемого препарата в ходе выполнения исследования достигала 8,2±1,7 и 9,5±0,9 мг 2 раза в сутки соответственно. Через 3 мес средняя ЧСС в группе ивабрадина и группе плацебо снижалась до 60,7±9,0 и 70,6±10,1 уд/мин соответственно. Различия между группами по ЧСС сохранялись в ходе выполнения исследования как в целом у всех больных, включенных в исследования, так и в подгруппах больных со стенокардией, ограничивавшей повседневную активность, и больных без стенокардии при включении в исследование. Средняя доля больных, которые соблюдали предписанный режим приема исследуемого препарата (оцениваемый с помощью подсчета возвращенных таблеток), в группе ивабрадина и группе плацебо достигала 96,2±9,2 и 96,6±8,3% соответственно.

Частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата в группе ивабрадина и группе плацебо составляла 20,6 и 14,5% соответственно. Наиболее частой причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата в группе ивабрадина была брадикардия в отсутствие клинических проявлений (в группе ивабрадина и группе плацебо по такой причине прекратили прием препарата 272 и 17 больных соответственно). Менее частой причиной прекращения применения исследуемого препарата становилась брадикардия с клиническими проявлениями (в группе плацебо и группе ивабрадина по такой причине прекратили прием препарата 194 и 33 больных соответственно). В ходе выполнения исследования у небольшого числа больных изменялась доза β-блокатора: в группе ивабрадина доза β-блокатора была увеличена, снижена или прием β-блокатора прекращался у 3,2, 6,1 и 3,5% больных соответственно; в группе плацебо такие показатели достигали 5,8, 3,7 и 2,3% соответственно.

Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель (комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ): в группе ивабрадина и группе плацебо такие исходы развились у 6,8 и 6,4% больных соответственно (отношение риска 1,08 при 95% ДИ от 0,96 до 1,20; p=0,20). Кроме того, между группой ивабрадина и группой плацебо не было статистически значимых различий и по компонентам основного показателя: по смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 1,10 при 95% ДИ от 0,94 до 1,28; p=0,25) и частоте развития несмертельного ИМ (отношение риска 1,04 при 95% ДИ от 0,90 до 1,21; p=0,35). Не отмечалось и фактических различий между группами по частоте развития внезапной смерти (в группе ивабрадина и группе плацебо внезапно умерли 201 и 202 больных соответственно). Наконец, не было статистически значимых различий между группами ни по одному из других дополнительных показателей.

Результаты анализа в подгруппах свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между эффектами исследуемых препаратов и наличием стенокардии при включении в исследование в заранее определенной подгруппе больных в зависимости от определенного ФК по классификации КОССС3 (p=0,02), но в отсутствие статистически значимого взаимодействия в других заранее определенных подгруппах или в ходе выполнения анализа, выполненного в зависимости от страны проживания больных. Прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался увеличением основного показателя в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более (неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, при приеме ивабрадина и плацебо развились у 7,6 и 6,5% больных соответственно; отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 1,03 до 1,35; p=0,02), но не у больных без стенокардии или со стенокардией I ФК по классификации КОССС3 (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,74 до 1,08; p=0,25). В подгруппе больных со стенокардией II ФК или более по классификации КОССС3 было сходным влияние приема ивабрадина по сравнению с плацебо на оба компонента основного показателя (отношение риска для смертности от осложнений ССЗ 1,16 при 95% ДИ от

0,97 до 1,40; p=0,11; отношение риска для частоты развития несмертельного ИМ 1,18 при 95% от 0,97 до 1,42; p=0,09). Снижение ФК стенокардии по классификации КОССС3 при приеме ивабрадина по сравнению с плацебо в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более по классификации КОССС3 через 3 мес после рандомизации отмечалось у 24 и 18,8% больных соответственно (p=0,01).

Нежелательные явления в ходе выполнения исследования в группе ивабрадина и группе плацебо развивались у 73,3 и 66,9% больных соответственно (p<0,001). Прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался увеличением частоты развития брадикардии с клиническими проявлениями, которая развивалась у 7,9 и 1,2% больных соответственно; брадикардии без клинических проявлений, которая регистрировалась у 11 и 1,3% больных соответственно; фибрилляции предсердий, которая отмечалась у 5,3 и 3,8% больных соответственно, и фосфенов, развивавшихся у 5,4 и 0,5% больных соответственно (p<0,001 для всех сравнений). В ходе выполнения исследования тяжелые нежелательные явления в группе ивабрадина и группе плацебо развились у 37,6 и 35,4% больных соответственно (p=0,001). Нежелательные явления, которые считались обусловленными осложнениями заболевания сердца, в группе ивабрадина и группе плацебо развились у 19 и 16,7% больных соответственно. В группе ивабрадина и группе плацебо развитие нежелательных явлений становилось причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата у 13,2 и 7,4% больных соответственно (p<0,001).

Вывод

У больных со стабильным течением ИБС в отсутствие клинических проявлений СН добавление ивабрадина к стандартной базовой терапии с целью снижения ЧСС не приводит к улучшению клинических исходов.

Комментарий

В ходе выполнения исследования SIGNIFY оценивали эффективность применения ивабрадина, который добавляли к стандартной базовой лекарственной терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям, у больных со стабильным течением ИБС без клинических проявлений СН. Результаты исследования в целом свидетельствовали об отсутствии преимуществ применения ивабрадина по сравнению с плацебо для снижения риска развития осложнений ССЗ.

Результаты ранее выполненных обсервационных исследований свидетельствовали о наличии связи между повышенной ЧСС и увеличением риска развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС [2—4, 14, 15]. Результаты исследования SIGNIFY, свидетельствующие об отсутствии эффективности применения ивабрадина у таких больных, не совпадают с результатами, полученными в ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования BEAUTIFUL, которые позволяли предположить улучшение прогноза у больных со стабильным течением ИБС на фоне приема ивабрадина [10, 11]. Кроме того, известно, что у больных с СН снижение ЧСС за счет добавления ивабрадина к β-блокаторам приводит к дополнительному улучшению клинических исходов [9, 16].

Несмотря на то что у больных, включенных в исследование SIGNIFY, была высокая распространенность факторов риска, наличие которых было условием включения в исследование, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в течение года была относительно низкой и составляла примерно 2,8%. Вероятно, это обусловлено применением эффективной базовой терапии, которая применялась в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Ивабрадин применялся с целью снижения ЧСС, и различия между группами по ЧСС достигали примерно 10 уд/мин. Следует отметить, что частота развития брадикардии и фибрилляции предсердий при приеме ивабрадина были выше, чем при использовании плацебо. Причем частота развития брадикардии в ходе выполнения исследования SIGNIFY была выше таковой в других клинических исследованиях по оценке эффективности применения ивабрадина. Вероятнее всего, это было связано с применявшимся режимом дозирования препарата в исследовании SIGNIFY с использованием более высоких начальных и поддерживающих доз ивабрадина по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

Авторы исследования выдвигают несколько гипотез для объяснения результатов исследования SIGNIFY, свидетельствующих об отсутствии положительных эффектов при применении ивабрадина у больных со стабильным течением ИБС в отсутствие СН. Во-первых, можно предположить, что прием ивабрадина приводил к чрезмерному снижению ЧСС, а также о том, что имеется J-образная зависимость между ЧСС и риском развития неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, применение ивабрадина может оказывать непредполагаемые эффекты (например, влияние на побор доз других препаратов, снижающих ЧСС), что могло влиять на возможные преимущества, достигаемые за счет снижения ЧСС с помощью ивабрадина. Следует, однако, отметить лишь небольшие различия между группой ивабрадина и группой плацебо по частоте использования β-блокаторов и их дозе после рандомизации.

Можно также предположить, что применение противоишемических препаратов, снижающих ЧСС, не влияет на риск развития неблагоприятных исходов у больных со стабильным течением ИБС. Несмотря на то что ранее были получены данные о преимуществах использования β-блокаторов после перенесенного ИМ, в настоящее время мало данных об эффективности их применения для снижения риска развития неблагоприятных клинических исходов у больных со стабильным течением ИБС в отсутствие дисфункции ЛЖ. Действительно, результаты относительно недавно выполненного обсервационного исследования позволяют предположить неэффективность приема β-блокаторов у таких больных [17]. Такие данные не совпадают с результатами исследований по оценке эффективности применения β-блокаторов или ивабрадина у больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ, включая больных с СН ишемической природы [9, 18].

Преимущества, отмечаемые за счет снижения ЧСС у больных с СН, но отсутствие таких положительных эффектов снижения ЧСС у больных со стабильным течением ИБС в отсутствие СН может быть обусловлено разными механизмами увеличения ЧСС в таких случаях [1]. У больных с СН имеется активация нервных и гормональ-

ных систем, которая сама приводит к ремоделированию желудочков сердца, прогрессированию дисфункции ЛЖ, а также к формированию порочного круга, обусловливающего ухудшение прогноза. Напротив, у больных со стабильным течением ИБС без дисфункции ЛЖ активация нервных и гормональных систем отсутствует.

Следует отметить статистически значимое взаимодействие между эффектами приема ивабрадина и наличием стенокардии (II ФК или более по классификации КОССС3) при включении в исследование. В подгруппе больных с такой стенокардией прием ивабрадина по сравнению с плацебо приводил к увеличению на 1,1% абсолютного риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ. Авторы исследования не смогли найти определенных причин для объяснения таких непредполагаемых результатов в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более по классификации КОССС3, но считают, что трактовка таких результатов должна быть осторожной, так как в ходе выполнения основного анализа данных обо всех больных, включенных в исследование, статистически значимые различия между группами не выявлялись.

Таким образом, результаты исследования SIGNIFY свидетельствовали о том, что прием ивабрадина в дополнение к лекарственной терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям, не приводит к улучшению клинических исходов у больных со стабильным течением ИБС в отсутствие клинических проявлений СН. В ходе выполнения исследования были получены данные, позволяющие предположить увеличение риска развития осложнений ССЗ у больных со стенокардией II ФК или более по классификации КОССС3. Учитывая, что основное действие ивабрадина обусловлено снижением ЧСС, полученные в ходе выполнения исследования SIGNIFY результаты позволяют предположить, что повышенная ЧСС у таких больных может рассматриваться только как маркер риска развития осложнений ССЗ, но не фактор риска, воздействие на который может повлиять на прогноз у больных ИБС в отсутствие СН.

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

Характеристика	Группа ивабрадина (*n*=9550)	Группа плацебо (*n*=9552)
Возраст, годы	65,0±7,2	65,0±7,3
ИМТ, кг/м^2	28,8±4,6	28,7±4,6
ЧСС, уд/мин	77,1±6,9	77,2±7,1
Мужской пол, число больных (в %)	72,8	72,1
Расовая принадлежность, число больных (в %):		
европеоидная	81,5	81,1
монголоидная	13,2	13,5
другая	5,2	5,5
Уровень артериального давления, мм рт.ст.:		
систолического	131±13	130±14
диастолического	78±8	78±8
Длительность течения ИБС, годы	6,2±6,3	6,1±6,2
Наличие в анамнезе определенных заболеваний, вмешательств или факторов риска, число больных (в %):		
инфаркт миокарда	73,4	73,2
реваскуляризация миокарда	67,6	68
стенокардия I ФК по классификации КОССС3	11,7	11,8
стенокардия II ФК или более по классификации КОССС3	63,2	62,9
дислипидемия	71,7	71,7
сахарный диабет	43	43,2
ЗПА	20,7	21,4
курение в настоящее время	23,9	24,3
артериальная гипертония	86,6	85,8
инсульт	6,6	6,6
ФВ ЛЖ, %	56,4±8,5	56,5±8,6
Применяемая терапия, число больных (в %):		
антиагреганты или антикоагулянты	97,7	97,8
аспирин	91,7	91,5
статины	92,3	92
β-блокаторы	83,1	83,2
ингибиторы АПФ	59,9	58,8
БРА	23,2	23,6
дигидропиридиновые АК	27	26,6
нитраты	40,5	39,5
верапамил или дилтиазем	4,6	4,2
гипогликемические средства	39,7	39,8

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое. ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; КОССС3 — Канадское общество специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям; ЗПА — заболевание периферических артерий; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АК — антагонисты кальция.

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. *Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C.* Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005;26:967—974.
4. *Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S.J.R. Jr, Cupples L.A.* Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987;113:1489—1494.
5. *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.
6. *Di Francesco D.* Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. Pharmacol Res 2006;53:399—406.
7. *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.
8. *Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T.* 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;30:540—548.
9. *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—885.
10. *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.
11. *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.
12. *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.
13. *Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341—1381.
14. *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.
15. *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.
16. *Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al.* Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:1938—1945.
17. *Bangalore S., Steg G., Deedwania P., et al.* β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012;308:1340—1349.
18. *McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., et al.* Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009;150:784—794.