

КАРДИОШКОЛА

Н.Б. ПЕРЕПЕЧ, д.м.н., профессор

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета

ЗАЧЕМ НАДО УМЕНЬШАТЬ ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ?

Действительно, зачем? Ведь увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – естественная адаптационная реакция организма в ответ на снижение ударного объема левого желудочка. Именно за счет увеличения ЧСС у больных с низкой разовой производительностью сердца величина минутного объема кровообращения (МОК) остается нормальной. С другой стороны, увеличение ЧСС ведет к повышению потребности миокарда в кислороде и ускорению истощения его сократительного резерва. Наиболее неблагоприятно увеличение ЧСС для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых повышается риск развития острой и усугубления хронической ишемии миокарда с последующим усилением систолической дисфункции. Кроме того, при достижении индивидуальной для каждого пациента критической величины увеличение ЧСС утрачивает функцию компенсаторно-приспособительного механизма и становится дополнительной причиной снижения ударного объема в связи с уменьшением наполнения желудочков из-за укорочения диастолы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца

Является ли увеличение ЧСС единственным механизмом обеспечения соответствия объема переносимого кровью кислорода метаболическим потребностям тканей у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН)? Для ответа на этот вопрос следует отметить, что потребление кислорода организмом остается неизменным в довольно широком диапазоне колебаний величины МОК. Оксигенация организма не находится в прямой зависимости от объемной скорости кровотока по той причине, что транспорт кислорода в организме, помимо гемодинамического, включает дыхательный, гемический и тканевой компоненты. Иными словами, доставка кислорода к органам и тканям определяется не только величиной МОК, но и функцией внешнего дыхания, количеством эритроцитов и свойствами гемоглобина, особенностями микроциркуляции. Экстракция кислорода тканями при снижении его доставки может увеличиваться в 2–3 раза по сравнению с нормой. Таким образом, расстройства кровообращения, развивающиеся при ХСН, могут быть полностью или частично компенсированы за

счет функционального напряжения других компонентов системы транспорта кислорода.

Исходя из этого, искусственное уменьшение ЧСС у больных ХСН, с одной стороны, обеспечивает сохранение энергетических ресурсов миокарда, а с другой – стимулирует адаптационные изменения со стороны других звеньев системы оксигенации организма. С уменьшением ЧСС происходит увеличение времени диастолического наполнения желудочков, а следовательно, возрастание преднагрузки, что за счет активации механизма Франка – Старлинга способствует увеличению ударного объема. Наконец, увеличение длительности диастолы приводит к улучшению коронарной перфузии. Перечисленные положительные последствия уменьшения ЧСС в совокупности превосходят временный позитивный гемодинамический эффект тахикардии.

Естественно, что теоретические положения могут стать основой для рекомендаций лечебного характера только после тщательной проверки в условиях клинической практики. Идея уменьшения ЧСС, рассматриваемого в качестве направления терапии ХСН, такую проверку успешно прошла.

Прежде всего следует упомянуть основные работы, в которых было показано, что избыточная ЧСС вообще ассоциирована с плохим прогнозом.

Исследование Coronary Artery Surgery Study; 24 913 пациентов со стабильной ИБС; продолжительность наблюдения в среднем 14,7 года. Результат: повышение ЧСС в покое сопряжено с увеличением общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин, частотой регоспитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами и усугублением ХСН. Максимальные значения перечисленных показателей регистрировали в группе больных с ЧСС более 83 уд/мин, минимальные — в группе больных с ЧСС менее 62 уд/мин. Полученные в этом исследовании данные были скорректированы по возрасту больных, факторам риска, фракции выброса левого желудочка и терапии. Результаты математического анализа позволили прийти к выводу о том, что у больных ИБС повышение ЧСС в покое является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

X. Jouven et al. проводили наблюдение за 4 783 здоровыми мужчинами в течение 20 лет. Авторы не только установили связь риска смерти с исходной ЧСС, но и показали, что увеличение ЧСС в процессе наблюдения ассоциировано с плохим прогнозом. Максимальный риск смерти — в группе с ЧСС при включении в исследование >75 уд/мин и увеличением ее в течение первых 5 лет более чем на 8 уд/мин. Уменьшение ЧСС в процессе наблюдения нивелировало негативное влияние ее исходного увеличения на прогноз. Многочисленные подтверждения негативной предикторной значимости увеличения ЧСС в покое были учтены при подготовке Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2007 г. В этом документе повышение ЧСС рассматривается как самостоятельный фактор кардиоваскулярного риска.

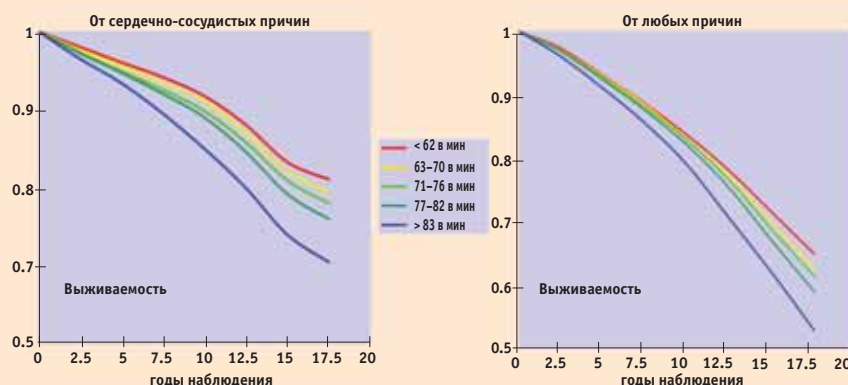
Возможно ли улучшение прогноза при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) путем применения препаратов, снижающих ЧСС?

В некоторых работах, специально посвященных изуче-

нию влияния препаратов, вызывающих брадикардию, на смертность больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), было показано, что фармакологическая модуляция ЧСС способна улучшить прогноз.

Риск смерти больных стабильной ИБС в зависимости от ЧСС (Coronary Artery Surgery Study)

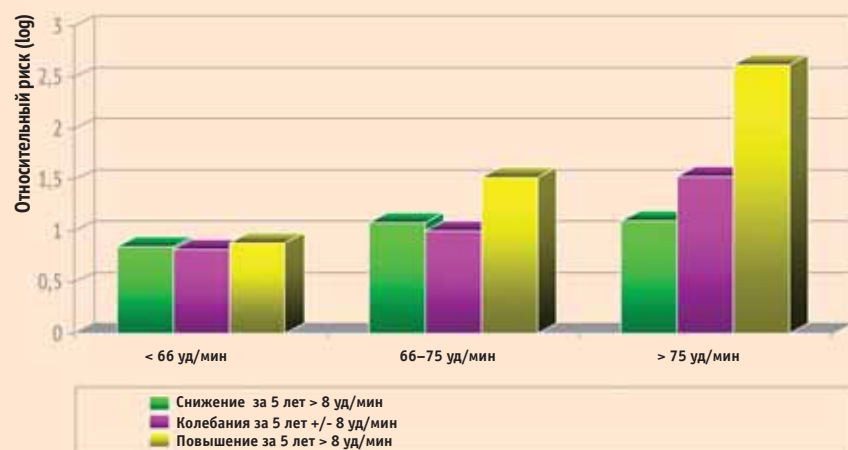
Результаты скорректированы по возрасту больных, факторам риска, ФВЛЖ, терапии



A. Diaz et al. Eur. Heart J. 2005. №26 P. 967–974

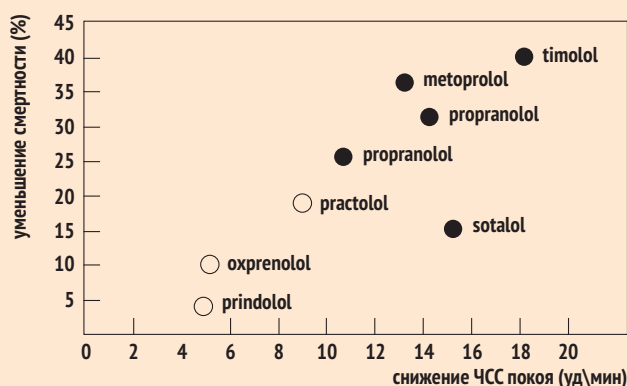
Относительный риск смерти от всех причин

9 групп в зависимости от исходной ЧСС и ее изменений за первые 5 лет наблюдения



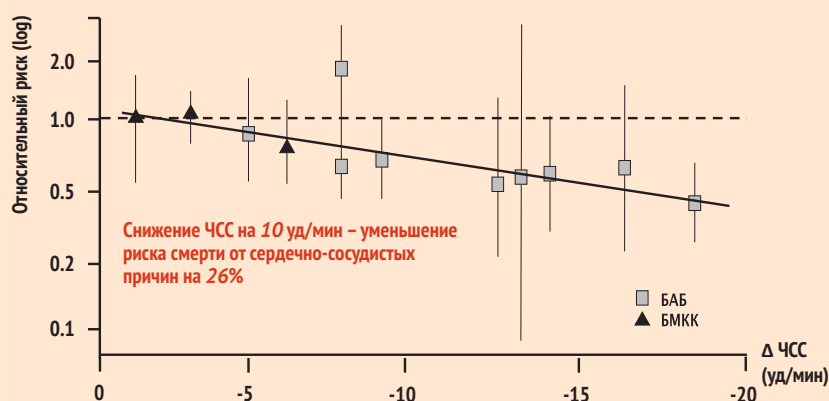
X. Jouven et al., 2006

Связь снижения ЧСС и смертности у больных, перенесших ИМ



J. Kjekshus et al. Eur Heart J. 1985;6:A29; Am J Cardiol 1986;57:43F

Связь снижения ЧСС и смертности от сердечно-сосудистых причин



Статистически значимая связь снижения ЧСС с уменьшением риска смерти от сердечно-сосудистых причин ($p < 0,02$), внезапной смерти ($p < 0,01$) и реинфарктов ($p < 0,01$)

M. Cucherat et al., 2006

ЧСС как фактор риска сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН

Показатель	Смертность		Регоспитализация	
	P	Risk Ratio	P	Risk Ratio
Исходная ЧСС	0.0012	1.015	0.0001	1.018
Снижение ЧСС (через 2 мес. по сравнению с исходной)	0.0049	0.988	0.0001	0.982

P. Lechat et al. CIBIS II // Circulation. 2001. №103. P. 1428–1433.

В классической работе J. Kjekshus et al. было показано, что уменьшение ЧСС с помощью бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), связано с улучшением прогноза. Препараты, обладающие внутренней симпатомиметической активностью (и в связи с этим слабее влияющие на ЧСС по сравнению с препаратами без внутренней симпатомиметической активности), не оказывают значимого влияния на риск смерти после ИМ.

М. Cucherat et al. проанализировали результаты 12 контролируемых рандомизированных исследований, в которые были включены больные ИБС, принимавшие β-адреноблокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов до ИМ или после его развития в течение 9 мес. – 2 лет. Метарегрессионный анализ выявил достоверную связь уменьшения ЧСС со снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин, внезапной смерти и вероятности реинфаркта. Проведенные авторами расчеты показали, что уменьшение ЧСС на 10 уд. в мин обеспечивает снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 26%.

Многофакторный анализ данных исследования CIBIS II показал, что у больных ХСН с сохраненным синусовым ритмом и исходная ЧСС, и динамика ЧСС в процессе лечения бисопрололом тесно связаны с риском смерти и госпитализации. Наилучший прогноз характерен для пациентов с относительно низкой исходной ЧСС и ее наибольшим снижением в течение первых 2-х месяцев лечения.

Естественно, что к уменьшению ЧСС в целях улучшения прогноза больных сердечно-сосудистыми заболеваниями нельзя в полной мере применять принцип «чем меньше, тем лучше». **Результаты исследования INVEST** показывают, что у пациентов, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достигает минимума при уменьшении ЧСС до 55–65 уд/мин. За пределами этого диапазона риск смерти, нефатальных ИМ и инсультов возрастает.

INVEST: Риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от ЧСС

22 576 больных ИБС в сочетании с АГ



Kolloch et al. Eur. Heart J. 2008. №29. P. 1327–1334.

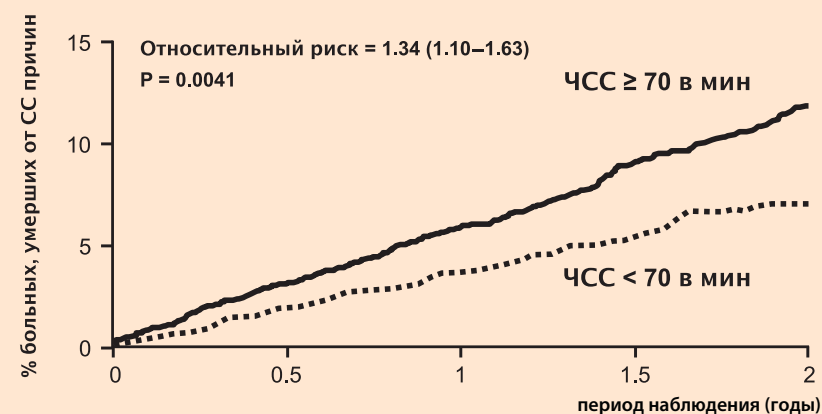
Доказательства положительного влияния уменьшения ЧСС на прогноз больных ИБС и ХСН были получены главным образом в исследованиях, посвященных оценке **клинической эффективности β-адреноблокаторов**. Положительное влияние β-адреноблокаторов на прогноз больных ИБС и ХСН обусловлено преимущественно их воздействием на ЧСС. Препараты этой группы обладают и рядом других эффектов: отрицательным инотропным, гипотензивным, антифибрилляторным, антиагрегационным, за счет которых уменьшается риск ишемии миокарда и жизнеугрожающих аритмий. Кроме того, β-адреноблокаторы оказывают тормозящее воздействие на общий метаболизм и спо-

собствуют сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что немаловажно для адаптации организма к ухудшению функции сердца как насоса. Таким образом, позитивное влияние препаратов этого класса на прогноз больных ИБС и ХСН может быть обусловлено не только уменьшением ЧСС.

Появление ивабрадина (Кораксана) – препарата, селективно влияющего на ЧСС за счет подавления тока ионов по f-каналам мембран клеток синусового узла, обеспечило возможность изучения клинических эффектов избирательного уменьшения ЧСС.

В исследовании **BEAUTIFUL** были включены 10 917 больных с выявленной ИБС, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40% и синусовым ритмом >60 уд/мин. Анализ результатов наблюдения за пациентами контрольной группы позволил получить дополнительное подтверждение негативного влияния высокой ЧСС на прогноз больных ИБС. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин за два года наблюдения у пациентов с исходной ЧСС >70 уд/мин оказался на 34% выше, чем у больных с исходной ЧСС <70 уд/мин.

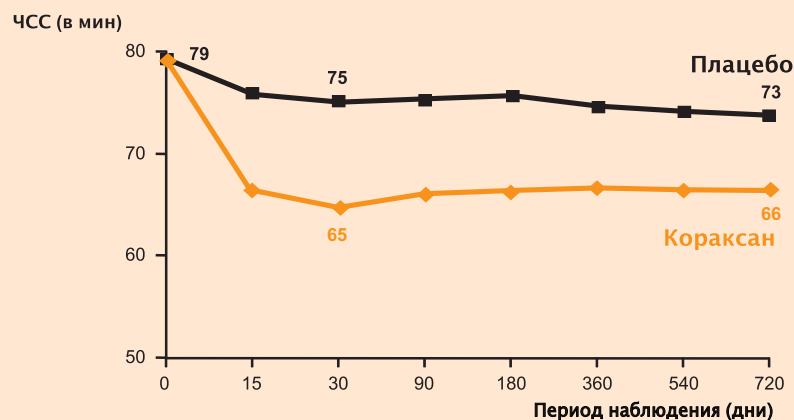
Исследование BEAUTIFUL: ЧСС как предиктор кардиоваскулярной смерти (группа плацебо)



K. Fox et al. Lancet, 2008

Исследование BEAUTIFUL: влияние ивабрадина (Кораксана) на ЧСС у больных с исходной ЧСС > 70 в мин

Средняя доза Кораксана: 6.64 мг 2 раза в день



K. Fox et al. Lancet, 2008

Добавление ивабрадина к традиционной фармакотерапии пациентов с исходной ЧСС >70 уд/мин (включая бета-адреноблокаторы, которые получали 87% больных основной и контрольной групп) привело к ее снижению: разница по частоте пульса между контрольной группой и группой вмешательства на 30-й день наблюдения составила 10, а к окончанию наблюдения – 7 уд/мин.

Исследование BEAUTIFUL: снижение риска коронарных событий у больных с ЧСС > 70 в мин, получавших ивабрадин (Кораксан)

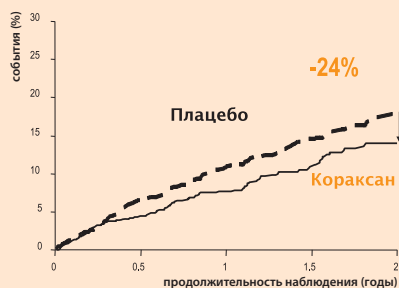
Вид события	Относит. риск	Снижение риска	p
Фатальный ИМ	0.68	32%	0.114
Госпитализация по поводу ИМ	0.64	36%	0.001
Госпитализация по поводу ИМ или НС	0.78	22%	0.023
Госпитализация по поводу ИМ, НС или реваскуляризации	0.77	23%	0.009
Реваскуляризация миокарда	0.70	30%	0.016

K. Fox et al. Lancet, 2008

У пациентов, получавших ивабрадин, отмечалось достоверное снижение риска госпитализаций по поводу ИМ на 36% и достоверное снижение потребности в реваскуляризации миокарда на 30%.

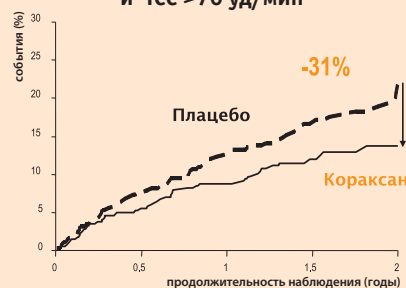
Исследование BEAUTIFUL angina: влияние ивабрадина (Кораксана) на первичную конечную точку*

Все пациенты со стенокардией



* Сердечно-сосудистая смертность + ИМ + СН

Пациенты со стенокардией и ЧСС > 70 уд/мин



K. Fox et al. Lancet, 2008

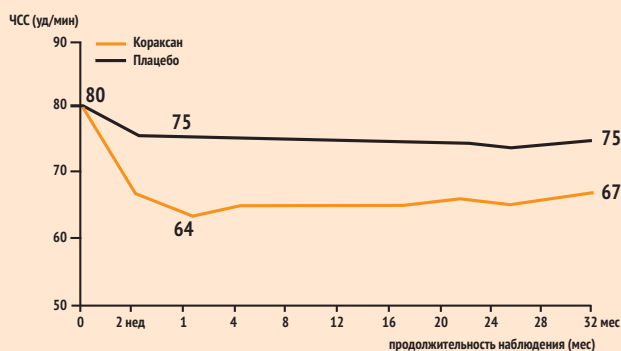
Наилучшие результаты были получены в группе больных, у которых на фоне назначенной терапии сохранялись симптомы ишемии. В этой группе применение ивабрадина в течение 2-х лет сопровождалось достоверным снижением риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по поводу ИМ, госпитализация в связи с появлением или усугублением ХСН) на 24%, а в подгруппе больных с исходной ЧСС >70 уд/мин – на 31%. Риск развития ИМ на фоне терапии ивабрадином достоверно снижался на 42%, а у больных с ЧСС >70 уд/мин – на 73%.

До выполнения исследования BEAUTIFUL ивабрадин рассматривался как антиангинальный препарат, который рекомендовали назначать больным стенокардией при наличии противопоказаний к применению или плохой переносимости бета-адреноблокаторов. После завершения этого исследования область клинических задач, которые могут решаться с помощью ивабрадина, существенно расширилась, т. к. была доказана способность препарата улучшать не только качество жизни, но и прогноз больных стабильной ИБС, осложненной систолической дисфункцией левого желудочка.

ИБС является не единственной причиной ХСН. Способность ивабрадина за счет уменьшения ЧСС улучшать прогноз больных с ХСН любой этиологии была продемонстрирована в исследовании SHIFT. В него были включены 6 558 больных с ХСН ишемического и неишемического генеза, ФВЛЖ менее 35% и ЧСС >70 уд/мин при сохраненном синусовом ритме. Пациенты были рандомизированы в группы приема ивабрадина и плацебо, которые назначались на фоне традиционной терапии, по составу которой группы не различались. В частности, бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ (препараты, достоверно влияющие на выживаемость больных с ХСН) получали около 90% больных обеих групп. Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть и госпитализацию в связи с прогрессированием ХСН.

Исследование SHIFT: влияние ивабрадина (Кораксана) на ЧСС

Средняя доза Кораксан: 1 мес. – 6,4 мг 2 р/сут
12 мес. – 6,5 мг 2 р/сут



K. Swedberg et al. Lancet. 2010. №376. P. 875–885.

У больных, получавших ивабрадин, отмечалось более выраженное уменьшение ЧСС. Разница между группами по ЧСС составляла 9 уд/мин через 1 мес. терапии и 8 уд/мин через 32 мес.

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



● в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}

● в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³

● при хронической сердечной недостаточности⁶

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 мес. терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_s синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполаризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010

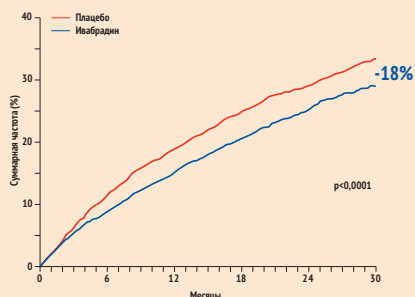
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
на правах рекламы

1. Tardif J.C. et al. Eur Heart J. 2005;26:2529–2536.
2. Borer J.S. et al. Circulation. 2003; 107:817–823.
3. Tardif J.C. et al. Eur Heart J. 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. Lancet on line, 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376: 875–885.

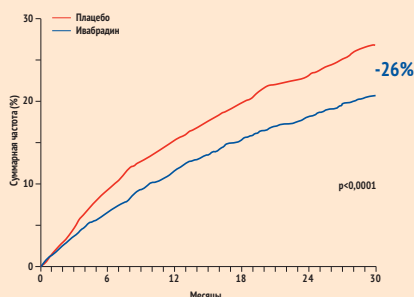
1 таблетка
2 раза в сутки

Исследование SHIFT: основные результаты

Исследование SHIFT: влияние ивабрадина на первичную конечную точку (ССС + госпитализация)



Исследование SHIFT: госпитализация в связи с ХСН



K. Swedberg et al. Lancet. 2010. №376. P. 875–885.

Исследование SHIFT: влияние ивабрадина (Кораксана) на прогноз

	Отн. риск	95% ДИ	p
Первичная конечная точка	0,82	[0,75-0,90]	<0,0001
Смертность от ССЗ	0,91	[0,80-1,03]	0,128
Госпитализация из-за СН	0,74	[0,66-0,83]	<0,0001
Общая смертность	0,90	[0,80-1,02]	0,092
Смертность из-за СН	0,74	[0,58-0,94]	0,014
Общая потребность в госпитализации	0,89	[0,82-0,96]	0,003
Потребность в госпитализации из-за ССЗ	0,85	[0,78-0,92]	0,0002

K. Swedberg et al. Lancet. 2010. №376. P. 875–885.

Исследование SHIFT: Влияние ивабрадина (Кораксана) на основные исходы у пациентов с ЧСС ≥75 уд/мин

	Относ. риск	95% ДИ	Р
Первичная составная конечная точка	0,76	0,68-0,85	<0,0001
Смерть от ССЗ	0,83	0,71-0,97	0,0166
Госпитализация в связи с ухудшением СН	0,70	0,61-0,80	<0,0001
Смерть от СН	0,61	0,46-0,81	0,0006
Смерть от любой причины	0,83	0,72-0,96	0,0109
Госпитализация по любому показанию	0,82	0,75-0,90	<0,0001
Госпитализация по любому сердечно-сосудистому показанию	0,79	0,71-0,88	<0,0001

В пользу ивабрадина В пользу плацебо

M. Böhm et al. Clin Res Cardiol. Online 11 May 2012

К окончанию периода наблюдения группы с высокой достоверностью ($p < 0,0001$) различались по частоте первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации по поводу ХСН) и частоте госпитализаций по поводу ХСН – эти события у больных, получавших ивабрадин, отмечались соответственно на 18 и 26% реже, чем в контрольной группе. Частота побочных эффектов терапии в группе больных, получавших ивабрадин, в целом была незначительной и несущественно превышала таковую в контрольной группе.

В то же время ивабрадин не оказал значимого влияния на частоту сердечно-сосудистой смертности. Однако госпитализации по любым причинам и в связи с сердечно-сосудистыми причинами достоверно реже требовались больным, получавшим ивабрадин, чем пациентам, получавшим плацебо: разница между группами по частоте этих показателей составила соответственно 11% и 15%. В группе больных, получавших ивабрадин, достоверно реже отмечались случаи госпитализации и смерти в связи с ХСН.

Отдельный анализ результатов лечения больных с исходной ЧСС >75 уд/мин показал, что в этой подгруппе пациентов влияние ивабрадина на частоту госпитализаций и смерти в связи с ХСН было выражено сильнее, чем у пациентов с исходной ЧСС >70 уд/мин, а снижение риска сердечно-сосудистой смертности оказалось статистически значимым.

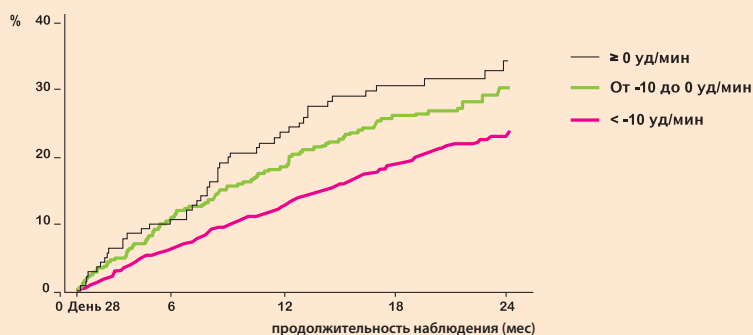
Анализ результатов исследования SHIFT, выполненный M. Böhm et al., показал, что влияние ивабрадина на первичную комбинированную конечную точку тесно связано со степенью уменьшения ЧСС: чем больше уменьшается ЧСС, тем реже регистрируются неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Большинство пациентов, включенных в исследование SHIFT (90% группы плацебо и 89% группы ивабрадина), получали бета-адреноблокаторы. Доза бета-адреноблокатора подбиралась индивидуально и определялась лечащим врачом. Что сильнее влияло на уменьшение ЧСС в течение первого месяца лечения ивабрадином: доза бета-адреноблокатора или исходная ЧСС? Проведя соответствующий анализ, K. Swedberg et al. пришли к заключению, что степень уменьшения ЧСС у пациентов, получающих ивабрадин, зависит главным образом не от дозы бета-адреноблокатора, а от исходной ЧСС: чем больше ЧСС на начальном этапе терапии, тем сильнее она уменьшается в процессе лечения.

J.S. Borer et al. провели изучение риска повторных госпитализаций по поводу ХСН с анализом общего времени. Полученные результаты показали, что назначение ивабрадина на фоне базовой терапии, применяемой для лечения больных с систолической дисфункцией ЛЖ, сопровождается выраженным уменьшением риска повторных госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН. Положительный результат лечения ивабрадином выражается в уменьшении числа госпитализаций в связи с ухудшением ХСН и частоты повторных госпитализаций в связи с ХСН, а также в увеличении периода времени до пер-

Исследование SHIFT: влияние ивабрадина (Кораксана) на исходы в зависимости от величины снижения ЧСС

Количество пациентов с первичной комбинированной конечной точкой



M. Böhm et al. Clin. Res. Cardiol. Online 11 May 2012.

Исследование SHIFT: уменьшение ЧСС на фоне терапии ивабрадином (Кораксаном) в зависимости от статуса лечения бета-адреноблокатором и категории исходной ЧСС



K. Swedberg et al. J. Am. Coll. Cardiol., 2012.

Исследование SHIFT: оценка влияния ивабрадина (Кораксана) на повторные госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН (с анализом общего времени)

	Ивабрадин (n=3241)	Плацебо (n=3264)	Отношение рисков	Значение p
Первая госпитализация	514 (16%)	672 (21%)	0,75	p<0,001
Вторая госпитализация	189 (6%)	283 (9%)	0,66	p<0,001
Третья госпитализация	90 (3%)	128 (4%)	0,71	p=0,012

В пользу ивабрадина В пользу плацебо

J.S. Borer et al. Eur. Heart. J. Online, 27 August 2012.

вой и последующих госпитализаций. Эти данные имеют большое медико-социальное значение, т. к., во-первых, около 70% материальных затрат на медицинскую помощь больным ХСН связаны с их пребыванием в стационаре, а во-вторых, повторная госпитализация по поводу ХСН является сильным предиктором неблагоприятного исхода.

Таким образом, результаты исследования SHIFT подтвердили мнение о том, что уменьшение ЧСС является важнейшим условием улучшения прогноза больных ХСН, и показали, что применение с этой целью ивабрадина эффективно и безопасно для широкого круга пациентов, страдающих ХСН любой этиологии.

Естественно, эти данные не могли не найти отражения в руководствах по лечению больных ХСН. В последней редакции Рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2012 г.) к числу средств, которые (при отсутствии противопоказаний) должны быть назначены всем больным ХСН, отнесены ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и блокаторы минералокортикоидных рецепторов (антагонисты рецепторов альдостерона) – класс рекомендаций I, уровень доказанности A. В число «других препаратов, показанных пациентам

с систолической дисфункцией и ХСН II–IV функционального класса», включен ивабрадин. По мнению европейских экспертов, ивабрадин должен быть назначен с целью снижения риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью пациентам с синусовым ритмом и ФВЛЖ менее 35%, с ЧСС, остающейся в диапазоне более 70 ударов в мин, и сохраняющимися симптомами ХСН (класс II–IV по NYHA), несмотря на лечение в научно-обоснованной (или максимально переносимой) дозе бета-адреноблокатором, ингибитором АПФ (или блокатором рецепторов ангиотензина II) и антагонистом рецепторов альдостерона (IIaB). Препарат может назначаться пациентам с такими же клиническими характеристиками вместо бета-адреноблокаторов при их индивидуальной непереносимости (IIIbC).

Итак, достижение нормосистолии в настоящее время рассматривается как одна из первоочередных задач и важный критерий эффективности лечения больных ХСН, ассоциированный с улучшением прогноза. **Основными лекарственными средствами, непосредственно обеспечивающими уменьшение ЧСС, являются бета-адреноблокаторы и ивабрадин, которые могут применяться как по отдельности, так и в режиме комбинированной терапии.**

