

Коваленко В. Н., Лутай М. И.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УКРАИНЕ

*ННЦ «Институт кардиологии
имени академика Н. Д. Стражеско» АМН Украины,
г. Киев, Украина*

Kovalenko V. N., Lutai M. I.

TREATMENT EFFECTIVENESS ANALYSIS OF OUTPATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION PLUS CORONARY HEART DISEASE IN UKRAINE

*National Scientific Center
M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, MAS OF UKRAINE,
Kiev, Ukraine*

РЕЗЮМЕ

В исследовании ПРЕСТИЖ был проведен анализ качества обследования и назначения медикаментозной терапии больным ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией в поликлиниках больших городов Украины. Методы обследования пациентов включали: ЭКГ в покое (98,3%), ЭхоКГ (83,7%), суточное мониторирование ЭКГ (47,8%), пробу с дозированной физической нагрузкой (24,4%), суточное мониторирование АД (28,7%), коронароангиографию (20,0%), определение микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (21,9 и 13,8%, соответственно). Анализ врачебных назначений больным ИБС с АГ, проведенный в исследовании ПРЕСТИЖ, свидетельствует о том, что выбор основных групп лекарственных средств и самих препаратов, используемых в условиях поликлинической практики в больших городах Украины, приближается к международным стандартам. Частота назначения антитромботических и липидоснижающих (статины) средств, ББ и иАПФ, т.е. препаратов, улучшающих прогноз больных ИБС, сопоставима с данными последних международных регистров.

SUMMARY

The analysis of quality of the survey and using of drug therapy in patients with coronary heart disease with concomitant hypertension in outpatient clinics of large cities in Ukraine was conducted in the PRESTIGE study. Methods for evaluation of patients included: ECG at rest (98.3%), echocardiography (83.7%), ambulatory ECG monitoring (47.8%), test with dosed physical load (24.4%), ambulatory blood pressure monitoring (28.7%), coronary angiography (20.0%), determining of microalbuminuria and glomerular filtration rate (21.9 and 13.8% respectively). Analysis of medical prescriptions in the PRESTIGE study suggests that the choice of the main groups of drugs and drugs used in clinical practice is very close to international standards. The frequency of use of antithrombotic and lipid-lowering (statin) agents, BB and ACE inhibitors (medicines that improve the prognosis of patients with coronary artery disease) are comparable with data from recent international registers. However, the effectiveness of therapy in the light of generally accepted criteria remains critically insufficient. Despite treatment, the target cholesterol was achieved in only 23%

Вместе с тем, эффективность терапии с учетом общепринятых критериев остается катастрофически недостаточной. Несмотря на лечение, целевые показатели ХС были достигнуты только у 23% больных, а целевые уровни АД (130/85 мм рт. ст.) – только у 12,5% пациентов. У 63,4% пациентов, в том числе и принимающих ББ, ЧСС остается более 70 в минуту. Пассивной следует признать тактику врачей в отношении направления больных ИБС на реваскуляризацию миокарда, а количество выполненных вмешательств явно недостаточным. Факторами, которые могли бы повысить эффективность терапии, следует признать применение адекватных доз лекарственных средств, контроль за достижением целевых уровней основных показателей (ХС ЛПНП, АД, ЧСС), а также повышение приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: прогноз больных ИБС, эффективность терапии, амбулаторное лечение, артериальная гипертензия.

Контактная информация:

**Коваленко
Владимир Николаевич**

Директор ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев, Украина, Президент Ассоциации кардиологов Украины, академик АМН Украины, 8-10-38044-275-66-11, 8-10-38044-275-66-22

**Лутай
Михаил Илларионович**

Заместитель директора по науке ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» АМН Украины, д.м.н., профессор, 8-10-38044-249-70-29, stragham@bigmir.net

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – главная причина смертности и утраты трудоспособности населения в Украине. Своевременная диагностика и адекватное лечение ИБС определяют не только качество жизни пациентов, но и возможность снижения частоты коронарных осложнений, а значит и судьбу больного.

В рамках доказательной медицины существует четкий алгоритм медикаментозного лечения больных с хроническими формами ИБС. Известно, что положительное влияние на прогноз (класс I, уровень доказательности A) оказывают четыре группы лекарственных средств. К ним относятся антиагреганты (аспирин, при непереносимости – клопидогрель), статины, блокаторы бета-адренорецепторов (ББ) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) для пациентов, имеющих сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью (СН), дисфункцией левого же-

лудочка, сахарным диабетом 2 типа [1]. Помимо этого, с целью улучшения прогноза, больным ИБС без специальных показаний для назначения иАПФ могут быть назначены рамиприл и периндоприл (класс IIa, уровень доказательности B) [4, 5]. Перечисленные лекарственные препараты снижают риск сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда (ИМ) как минимум на 20-30%, и поэтому их необходимо назначать всем больным с установленным диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний [9]. Симптоматическая терапия хронической ИБС включает органические нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии и три основных группы лекарственных средств (ББ, блокаторы кальциевых каналов и нитраты пролонгированного действия) для их предупреждения [6]. Последние клинические исследования показали, что, помимо бета-блокаторов, еще один антиангинальный препарат – селективный антагонист If-каналов

Key words: prognosis of patients with coronary artery disease, the effectiveness of treatment, outpatient treatment, arterial hypertension.

ивабрадин – оказывает позитивное влияние на прогноз пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <40%), а также у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, в том числе и у больных с хронической ИБС (BEAUTIFUL, 2009; SHIFT, 2010) [14, 19]. Следует подчеркнуть, что дополнительный эффект от назначения ивабрадина наблюдался у пациентов, принимавших бета-блокаторы.

Для больных ИБС с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений оптимальной лечебной тактикой является выполнение реваскуляризации миокарда. К этой категории, прежде всего, относятся пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии, наличием трехсосудистого поражения и доказанной обширной ишемией миокарда и/или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), поражением 2-3-х артерий, включая выраженный стеноз в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, множественным поражением коронарных артерий и сахарным диабетом. У таких больных проведение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) не только улучшает качество жизни, но и оказывает позитивное влияние на ее продолжительность [10, 13].

В настоящее время широкое распространение получили интервенционные методы реваскуляризации миокарда и, прежде всего, стентирование коронарных артерий (СКА), что по сравнению с операцией АКШ значительно менее травматично. Этот метод устраняет симптомы стенокардии, значительно улучшает качество жизни, однако убедительных данных в отношении положительного влияния на выживаемость больных со стабильной стенокардией пока нет (данные мета-анализа 61-го исследования, проведенного за последние 20 лет – Lancet, 2009).

Выполнение хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда не приводит к полному излечению больных, так как не устраняется основная причина ИБС – коронарный атеросклероз. По данным Европейского регистра ежегодный риск СС смертности у больных после реваскуляризации в среднем составляет 3,7%, поэтому, несмотря на проведенное вмешательство, такие пациенты относятся к группе высокого риска и требует дальнейшей медикаментозной терапии. Тактика медикаментозного лечения больных после реваскуляризации миокарда, за исключением пациентов с установленными элутинг-стентами, требующими обязательного назначения двойной антиагрегантной терапии (аспирин+клопидогрель) с целью предупре-

ждения поздних тромбозов в стенте, принципиально не отличается от таковой у пациентов без хирургических вмешательств [12, 13].

Роль информированности врача о последних научных достижениях в области современных технологий диагностики и лечения больных ИБС и использовании их в ежедневной практике трудно переоценить. Понимая важность оптимизации лечения больных ИБС в Украине, рабочей группой по проблеме атеросклероза и хронической ИБС Ассоциации кардиологов при научном партнерстве с компанией SERVIER было проведено исследование ПРЕСТИЖ (Украинский Проект по изучению информированности врачей о современных Стандартах ведения больных со стабильной ИБС и АГ и применения клинических рекомендаций в ежедневной практике).

Цель исследования состояла в изучении методом анкетирования уровня диагностики и обоснованности врачебных назначений больным ИБС и АГ в амбулаторной практике в городах Украины и его соответствия современным рекомендациям.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 110 врачей поликлиник крупных городов, представляющих 7 регионов Украины.

Каждому врачу предлагалось обследовать 7 пациентов с хронической ИБС и АГ и при необходимости внести коррективы в их лечение. Обязательным условием для получения достоверной статистической информации было неизбирательное включение в исследование подряд 7 пациентов с диагнозом ИБС и АГ, которые обратились к врачу-исследователю. В исследование не включали больных с сопутствующей онкологической патологией, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, а также пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс (ФК) по NYHA).

Анкета включала следующие разделы:

- Клинико-anamnestические данные
- Сопутствующие заболевания
- Наличие других дополнительных факторов риска
- Объективные данные
- Обследования, которые были проведены больному в течение последних 12 месяцев
- Модификация образа жизни
- Медикаментозное лечение на момент обращения к врачу
- Рекомендации в отношении проведения реваскуляризации миокарда

В исследовании приняли участие 1016 больных ИБС с артериальной гипертензией. Из них 694 (68,3%) мужчины и 322 (31,7%) женщины. Среди пациентов преобладали лица в возрастной группе от 50 до 59 лет (42,2%), средний возраст – 57 и 62 года, соответственно. У 315 (32,3%) больных индекс массы тела превышал 30 кг/м². Продолжительность ИБС у 458 (47,2%) пациентов составила более 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов в соответствии с Канадской классификацией была выявлена стенокардия напряжения II (48,5%) и III (47,7%) ФК. Пациенты с I ФК встречались в 2,8% и IV ФК – в 1% случаев.

Диагноз ИБС основывался на жалобах, анамнестических данных, результатах нагрузочных ЭКГ-тестов, суточного мониторирования ЭКГ, данных коронароангиографии. Положительная ЭКГ-проба с дозированной физической нагрузкой имела место у 24,4% больных, суточное мониторирование ЭКГ проводилось у 28,7%, инфаркт миокарда в анамнезе наблюдался у 62,9%. У 20% пациентов диагноз был подтвержден с помощью коронароангиографии. Методы обследования, проведенные больным ИБС с АГ в течение 12 месяцев до включения в исследование, представлены в таблице 1.

Таким образом, в исследование ПРЕСТИЖ вошли хорошо обследованные пациенты с верифицированным диагнозом. Очевидно, что такой уровень диагностики доступен только в специализированных клиниках крупных городов. Этот факт следует учитывать при интерпретации данных, касающихся не только диагностики, но и лечения пациентов-участников исследования. Однако следует заметить, что в Украине для специализированной диагностики ИБС необходи-

мо более широкое применение нагрузочных ЭКГ-тестов с преобладанием их над количеством суточного мониторирования ЭКГ, которое по диагностическим возможностям уступает стресстестам и дает большее количество ложноположительных ответов, особенно у лиц молодого возраста и женщин.

Так как условием включения в исследование было наличие у больных ИБС сопутствующей АГ, изучались частота применения метода 24-часового мониторирования АД и методов направленных на оценку состояния органов мишеней: определение массы миокарда (ЭхоКГ), микроальбуминурии, креатинина, скорости клубочковой фильтрации. Отрицательно отметить сравнительно частое определение у пациентов микроальбуминурии (21,9%) и применение метода суточного мониторирования АД (28,7%), с другой стороны, простой и информативный метод оценки функционального состояния почек – скорость клубочковой фильтрации – применяется кардиологами редко (13%).

Клинико-анамнестические данные

Перенесенный ИМ в анамнезе был установлен у 639 пациентов; из них в сроке до 1 года до проведенного опроса у 207 пациентов; 74,1% больных был выставлен диагноз ИМ с патологическим зубцом Q. 91,1% опрошенных больных перенесли один ИМ; 8,9% – 2 и более. У 96,2% пациентов, перенесших ИМ, наблюдались клинические проявления сердечной недостаточности (СН).

СН разной степени выраженности имела место у 718 опрошенных больных, из них 468 пациентов (65,2%) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) имели фракцию выброса (ФВ) >45%. Распределение больных по функциональным классам СН по NYHA в общей группе было следующее: I ФК – у 25,8% больных, II ФК – у 58,9%, III ФК – 15%, IV ФК – у 0,3% пациентов.

Таблица 1. Инструментальные и биохимические методы исследования, проведенные больным, включенным в исследование в течение последних 12 месяцев

Методы обследования	Количество в %
ЭКГ в покое	98,3%
Суточное мониторирование ЭКГ	47,8%
Проба с дозированной физической нагрузкой	24,4%
Суточное мониторирование АД	28,7%
Эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ)	83,7%
Коронароангиография	20,0%
Определение микроальбуминурии	21,9%
Оценка скорости клубочковой фильтрации	13,8%

Сопутствующие заболевания и факторы риска ИБС

Сахарный диабет диагностирован у 23,5% больных ИБС, из них у 35,3% уровень гликозилированного гемоглобина превышал 7%, то есть контроль глюкозы крови был явно недостаточным. Встречаемость СД у больных с ИБС соответствует последним данным международного регистра REACH, в котором последняя составила в странах Восточной Европы 26%, Западной Европы – 34%. Почти в 2 раза выше встречаемость СД у жителей Северной Америки – 43%. [17].

Присутствие артериальной гипертензии являлось критерием включения в исследование и поэтому у подавляющего большинства больных (78,7%), включенных в исследование, наблюдалось увеличение массы миокарда ЛЖ более 150 г по данным ЭхоКГ. Известно, что при ИБС гипертрофия миокарда развивается как «заместительная», чаще у пациентов, перенесших ИМ, вследствие ремоделирования ЛЖ и выраженность ее, как правило, меньше, чем у больных с длительно существующей АГ. Несмотря на проводимое антигипертензивное лечение, у 78,5% пациентов при первом осмотре АД превышало 140/90 мм рт. ст. (целевой уровень АД у больных ИБС – 130/85 мм рт. ст. в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению больных со стенокардией 2006 г. и 130-139 мм рт. ст. согласно Пересмотра Европейских рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертензией, 2009 г.), что указывало на недостаточный контроль АД. Острые нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки в анамнезе отмечены у 8,3%, заболевания периферических артерий – у 9,7% больных, включенных в исследование.

В этой связи уместно остановиться на результатах международного регистра REACH, в соответствии с которым поражение сосудов нескольких бассейнов выявлено приблизительно у 1/4 пациентов с ИБС, у 2/5 больных с цереброваскулярными заболеваниями и у 3/5 пациентов с периферическим атеросклерозом. Все конечные точки у пациентов с поражением сосудов нескольких бассейнов были значительно хуже. У больных с ЦВЗ более вероятным было развитие последующего инсульта. Сердечно-сосудистая смерть в течение 3 лет наблюдения была наиболее частой у пациентов с периферическим атеросклерозом. У этой категории больных выявлены высокая распространенность сопутствующих поражений в других бассейнах, наличие множественных факторов риска атеротромбоза, включая пре-диабет и недиагностированный

СД, недостаточное использование препаратов для профилактики сердечно-сосудистых (СС) факторов риска [7]. В исследовании ПРЕСТИЖ у больных с ИБС клинические проявления атеросклероза другой локализации (периферический, церебральный) наблюдались у 18% больных, то есть приблизительно у каждого 4 пациента, как и в регистре REACH [8]. В Украине также наблюдается недооценка тяжести пациентов с признаками периферического атеросклероза, часто они наблюдаются хирургами или участковыми терапевтами, которые меньше внимания уделяют коррекции модифицируемых факторов риска и, прежде всего, снижению уровня холестерина. К сожалению и позиция украинских невропатологов в отношении назначения липидснижающей терапии больным с цереброваскулярными нарушениями более сдержанная, чем у кардиологов.

Несмотря на предшествующие врачебные рекомендации по модификации образа жизни (отказаться от курения – 27%, повысить физическую активность – 79,5%, соблюдать режим питания – 92,2%), на момент опроса в исследовании ПРЕСТИЖ продолжали курить 45,3% больных ИБС с АГ, что свидетельствует об очень низком уровне профилактики этого фактора риска у нас в стране. По данным исследования REACH курит значительно меньше пациентов с наличием коронарного атеросклероза – 13%, и периферического – 24%.

Гиперхолестеринемия наблюдалась у 71,9% больных ИБС. Содержание ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин выявлено у 43,7% обследованных.

Отягощенный анамнез в отношении СС осложнений встречался – у 21,6% больных. Гиперурикемия (уровень мочевой кислоты ≥ 400 мкмоль/л) – у 31,5% больных. Уровень креатинина ≥ 115 мкмоль/л у мужчин и ≥ 97 мкмоль/л у женщин выявлен у 13,4% больных. У 10,9% пациентов в анамнезе были указания на язвенную болезнь желудка и/или 12-перстной кишки. У 8,7% больных отмечались клинические проявления хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Медикаментозная терапия ИБС по данным исследования ПРЕСТИЖ

В соответствии с рекомендациями для медикаментозной терапии ИБС применяются лекарственные средства, влияющие на прогноз течения заболевания, и препараты, оказывающие симптоматическое действие (антиангинальные средства). Сердечно-сосудистые осложнения у больных ИБС, как правило, связаны с атеротромбозом, приводящим к развитию острого коронар-

ного синдрома, проявляющегося нестабильной стенокардией, ИМ или внезапной коронарной смертью. Тромб формируется на поверхности атеросклеротической бляшки в месте ее разрыва, изъязвления или локальной дисфункции эндотелия. Для предотвращения этих осложнений, прежде всего, необходимо «стабилизировать» атеросклеротическую бляшку. Это достигается назначением статинов и снижением уровня холестерина (ХС) до целевых его значений: общий ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (нормальный популяционный уровень общего ХС <5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л). Для предупреждения тромбообразования используется ацетилсалициловая кислота в дозе 75-150 мг/сут и/или клопидогрель в дозе 75 мг/сут [4, 5].

Следует отметить, что перечень препаратов, которые назначались в Украине больным хронической ИБС с АГ в рамках исследования ПРЕСТИЖ, в целом, соответствовал международным и украинским рекомендациям. В таблице 2 представлены данные о назначении основных групп препаратов, влияющих на прогноз ИБС до и в ходе исследовательского визита.

Обращает на себя внимание оправдано более высокая частота назначения статинов и бета-блокаторов больным, перенесшим ИМ и необоснованно низкая – ингибиторов АПФ пациентам с ИБС и АГ без СН и СД. Доказано, что иАПФ по-

казаны всем больным ИБС, так как они имеют ангиопротекторное действие. В частности такие препараты как рамиприл и периндоприл оказали позитивное действие на СС осложнения и смертность у больных ИБС без дисфункции ЛЖ (исследования HOPE, EUROPA).

Липидоснижающая терапия. Статины по данным исследования ПРЕСТИЖ назначались 86,5% больных ИБС с АГ. В ранее опубликованном исследовании PULSAR этот показатель составил 61,5% [3]. Такой высокий показатель назначения статинов является неожиданностью даже для самого оптимистично настроенного кардиолога, работающего в Украине. Вызвали они удивление и у автора данной статьи, знающего реальное положение дел в практической кардиологии. Пытаясь объяснить этот факт, мы провели анализ соответствия частоты назначения статинов по данным указанных исследований и количества препаратов, продаваемых в аптечной сети. Учитывались реальная потребность в статинах для лечения пациентов с зарегистрированным диагнозом ИБС (данные официальной статистики) и общая численность упаковок всех статинов, реализованных в Украине в течение 2009 года. Полученные результаты свидетельствуют, что количество проданных статинов смогло бы, при условии постоянной терапии, удовлетворить только 1,4% пациентов. Для справки – по данным официальной

статистики в нашей стране хроническими формами ИБС страдает 22,3% взрослого населения, что составляет 8 657 608 больных (2009г) [2], и почти в 2 раза превышает международные показатели распространенности заболевания. По-видимому, это следствие гипердиагностики ИБС без соответствующей верификации диагноза. Даже с учетом такого предположения, имеющиеся данные свидетельствуют, что в лучшем случае статины могли регулярно принимать не более 3% больных ИБС. Следует отметить, что в настоящих расчетах мы не учитывали больных сахарным диабетом и пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые также нуждаются в назначении статинов. Значительные расхождения между данными анкетирования в исследованиях PULSAR и ПРЕСТИЖ и реальной ситуацией, по-видимому, связаны с плохой приверженностью (adherence) пациентов к лечению статинами. Пациентам назначаются препараты, но они принимают их нерегулярно и непродолжительно. Как известно, проблема приверженности к лечению и недостаточной его эффективности существует не только в нашей стране. Так по данным международного регистра REACH в странах Восточной Европы недостижение целевых уровней холестерина при лечении статинами наблюдается в 64%, Западной Европы – в 48%, Азии и Латинской Америки – в 43% случаев. Несколько лучше обстоят дела в Северной Америке, где этот показатель составляет 28% [7]. Особенно остро эта проблема касается статинов, не оказывающих симптоматического действия, но улучшающих прогноз заболевания – препаратов, которые должны использоваться регулярно в течение неопределенно длительного времени.

По результатам исследования ПРЕСТИЖ в большинстве случаев использовались препараты, которые в международных клинических исследованиях продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Аторвастатин назначался больным в 67,6 % случаев в средней суточной дозе 19,3 мг, симвастатин – в 25,4% в дозе 19,8 мг/сутки. Розувастатин применялся значительно реже в 2,7% случаев, фибраты принимали менее 1% больных, омега ненасыщенные жирные кислоты 3%.

В целом эффективность гиполипидемической терапии в исследовании ПРЕСТИЖ была явно недостаточной. Целевой уровень общего холестерина (менее ≤ 4,5ммоль/л) и ХС ЛПНП (менее ≤ 2,5ммоль/л) был достигнут только в 18,5% и 23% случаев, соответственно, а уровень «полезного» ХС ЛПВП почти у половины больных (44%) был ниже нормальных величин (< 1,0 ммоль/л для

мужчин и < 1,3 ммоль/л для женщин).

Недостаточная эффективность липидоснижающей терапии в исследовании ПРЕСТИЖ, вероятно, связана не только с плохо контролируемым и нерегулярным приемом статинов, но и с использованием недостаточных доз лекарственных средств. Например, терапевтические дозы симвастатина составляют 20-40 мг/сутки. Длительный прием именно таких доз препарата в многочисленных клинических исследованиях, включая наиболее крупные – 4S и HPS, позволил снизить уровень холестерина на 30-40% и обеспечил уменьшение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений [11, 18, 16, 21]. В исследовании ПРЕСТИЖ средняя доза симвастатина составила 19,8 мг/сутки, что очевидно недостаточно для наблюдаемых больных.

Антитромботическая терапия. Назначение анти тромботической терапии предупреждает развитие атеротромботических осложнений и является обязательным для всех больных со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний. Классический мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) 11 клинических исследований подтвердил 33% снижение частоты серьезных СС осложнений (инфаркт, инсульт, кардиальная смерть) у больных стабильной стенокардией при назначении аспирина. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, перенесших ИМ – прием аспирина уменьшал смертность и частоту повторного нефатального ИМ на 31%.

Анти тромботические препараты в соответствии с результатами исследования ПРЕСТИЖ получали 88,7% пациентов. В течение последних лет большинству больных ИБС в Украине традиционно назначается ацетилсалициловая кислота (аспирин). Настоящее исследование не было исключением, аспирин принимали 75,9% пациентов в средней дозе 85±0,72 мг/сутки, клопидогрель в дозе 75 мг/сутки – 17,4% больных. Комбинированная терапия клопидогрелем и аспирином проводилась у 3,7% пациентов. Варфарин в средней дозе 3,3±0,25 мг/сутки назначался 2,8% пациентов.

Необходимо помнить о побочных реакциях, связанных с использованием анти тромботической терапии, включая серьезные, прежде всего желудочно-кишечные кровотечения. Это особенно актуально при назначении двойной (аспирин+клопидогрель) и тройной (аспирин+клопидогрель+варфарин) анти тромботической терапии. Назначение одного аспирина сопровождается развитием серьезных ЖКТ кровотечений, в среднем, в 1 % случаев в год,

Таблица 2. Медикаментозное лечение больных ИБС с АГ в исследовании ПРЕСТИЖ

Терапевтическая группа препаратов	N	Абс.	%
Статины: в т.ч.	1016	879	86,5
среди больных с ИМ в анамнезе	619	570	92,1
Анти тромботические препараты	1016	901	88,7
Ингибиторы АПФ: в т.ч.	1016	813	80,0
среди больных без СН и СД	1016	40	3,9
Блокаторы рецепторов ангиотензина	1016	91	9,0
Блокаторы кальциевых каналов	1016	175	17,2
β-блокаторы: в т.ч.	1016	818	80,5
среди больных с ИМ в анамнезе	619	531	85,8
Кораксан	1016	213	21,0
Нитраты короткого действия	1016	260	25,6
Нитраты длительного действия	1016	356	35,0
Метаболические препараты	1016	588	57,9
Другие препараты: в т.ч.	1016	197	19,4
Диуретики	1016	133	13,1
Другие антигипертензивные	1016	7	0,7
Антидиабетические	1016	39	3,8
Антиаритмические	1016	12	1,2

двойной терапии – в 2-3%, а присоединение варфарина к одному или двум антитромбоцитарным препаратам увеличивает риск до 8-48%. В этом случае риск зависит от наличия у пациента предшествующего ИМ, сахарного диабета, инсульта, кровотечений в анамнезе, уровня креатинина, показателя гематокрита. Для сравнения: при назначении статинов абсолютный риск миопатии, наиболее грозной побочной реакции, составляет всего 0,01% в год. Встречающееся при терапии статинами увеличение аланинтрансаминазы (АЛТ) в крови при использовании, к примеру, аторвастатина в дозе 10 мг/сут отмечено у 0,2% больных, а в дозе 80 мг/сут – у 1,2%. Иными словами, только у одного из 100 больных, пролеченных максимальной дозой аторвастатина, наблюдалось повышение АСТ в 3 раза, что требовало снижения дозы или отмены препарата (исследование TNT) [11].

Контроль артериального давления. В исследовании ПРЕСТИЖ были включены больные ИБС с сопутствующей АГ. Необходимо учитывать, что АГ является фактором риска атеросклероза, в частности коронарного. Но и само по себе повышение АД приводит к специфическому поражению органов-мишеней. Врачу необходимо уметь дифференцировать СС осложнения, связанные собственно с АГ, и возникающие вследствие развившегося атеросклероза [5] (таблица 3).

Сочетание ИБС и артериальной гипертензии увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений в 2 раза, поэтому контроль артериального давления у таких больных приобретает особое значение. Предложенные в 2006 г. в Европейских

рекомендациях по лечению больных со стабильной стенокардией «целевые» уровни АД были ниже популяционных нормальных его значений и составляли менее 130/85 мм рт. ст.

Однако анализ последних исследований показал вероятность того, что достижение низких значений АД может быть связано не со снижением, а с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. До тех пор, пока в новых исследованиях не будут получены более убедительные доказательства, целесообразно у больных ИБС с АГ снижать систолическое АД до уровня 130-139 мм рт. ст. (Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертензией, 2009 г.)

В исследовании ПРЕСТИЖ **ингибиторы АПФ** получали 80% больных. Из этой группы препаратов наиболее назначаемыми были периндоприл – 57,8%, рамиприл – 12,5% и эналаприл – 16,8% случаев. Такой выбор препаратов следует признать грамотным, т.к. первых два лекарства – периндоприл и рамиприл, помимо гипотензивного эффекта, доказали свое ангиопротекторное, антиатеросклеротическое действие у больных ИБС, а эналаприл, по данным доказательной медицины, является эталоном для лечения больных с сопутствующей сердечной недостаточностью. Таких пациентов было в исследовании 70%. До недавнего времени основными показаниями для назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента были артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа. Наличие у больных ИБС этих сопутствующих заболеваний требует обяза-

тельного назначения иАПФ для их лечения. Вместе с тем, сегодня является доказанным более широкое использование иАПФ при ишемической болезни сердца. Основанием для такого подхода явились результаты двух крупных исследований, HOPE и EUROPA, в которых было достигнуто статистически достоверное снижение сердечно-сосудистого риска у больных ИБС под влиянием терапии рамиприлом и периндоприлом. С точки зрения тактики ведения больных ИБС представляют интерес результаты исследования EUROPA, поскольку в нем принимали участие больные со стабильной стенокардией, без признаков сердечной недостаточности и с относительно невысоким/умеренным риском сердечно-сосудистых событий. Еще одной важной характеристикой исследования EUROPA явилось то, что эффективность периндоприла была выявлена у пациентов, принимавших адекватное лечение современными средствами, оказывающими влияние на прогноз ИБС. Исследуемый препарат периндоприл назначался в среднем в течение 4,2 лет. К концу периода наблюдения отмечалось снижение общей смертности на 14% (p=0,0009), случаев нефатального инфаркта миокарда – на 22% (p=0,001), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 39% (p=0,002). Следует подчеркнуть, что положительные результаты терапии наблюдались у пациентов всех возрастных групп независимо от наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета или предшествующего инфаркта миокарда. Эти данные послужили предпосылкой для включения иАПФ – периндоприла и рамиприла – в перечень препаратов для вторичной профилактики ИБС с целью снижения сердечно-сосудистого риска (класс IIa, уровень доказательности B).

При обсуждении механизмов позитивного влияния иАПФ на прогноз ИБС, прежде всего, следует помнить о следующих эффектах:

• **Кардиопротекторный эффект**

Уменьшение избыточной гипертрофии миокарда и размеров патологически увеличенных полостей сердца.

• **Вазопротекторный эффект**

Восстановление функции эндотелия, вследствие повышения продукции брадикинина. Обладая прямым сосудорасширяющим действием, брадикинин также стимулирует продукцию NO.

• **Антиатерогенный эффект**

Антипролиферативные и, возможно, антиатерогенные свойства. По экспериментальным данным экспрессия ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензина повышает ангиопластические процессы и пролиферацию неоинтимы со-

судов. Ингибиторы АПФ уменьшают гиперплазию интимы, и этот эффект связан с процессом деградации брадикинина.

• **Антитромботический эффект**

Улучшение фибринолитической функции вследствие антитромбоцитарного эффекта, реализующегося через брадикинин и, возможно, вследствие улучшения баланса между активатором ингибитором плазминогена-1 (PAI-1) и тканевым активатором плазминогена (t-PA).

Другие иАПФ, такие как лизиноприл, назначали в 8,1% случаев. На фозиноприл, трандолаприл, квинаприл, каптоприл приходится около 3% случаев. Средняя суточная доза периндоприла составила 7,40±0,15 мг, рамиприла – 674±0,28мг, эналаприла – 14,30±0,55 мг. Интересно отметить, что в группе пациентов с ИБС и АГ, которые на фоне базисной терапии принимали периндоприл, значения АД систолического (149,03±0,99 мм рт. ст.) и АД диастолического (91,08±0,59) были несколько ниже по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших другие ингибиторы АПФ – 151,49±1,14 мм рт. ст. и 91,87±0,62, соответственно.

Из **блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)** наиболее часто назначались лозартан в 53,8% случаев, валсартан в 24,2% и кандесартан в 12,1%, в средней дозе – 58,33±3,98 мг, 104,0±9,8, и 6,91±0,56мг, соответственно, как правило, в случаях, когда ингибиторы АПФ плохо переносились больными, вызывали кашель.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) были назначены 17,2% пациентов с ИБС. Как известно, помимо антигипертензивного действия эти препараты обладают также антиангинальным эффектом и, в соответствии с современными рекомендациями, являются препаратами второй линии после бета-блокаторов при лечении стенокардии напряжения.

Их антиангинальное действие и влияние на толерантность к физической нагрузке сопоставимы с таковыми при применении ББ, однако, БКК не оказывают позитивного влияния на прогноз заболевания. Существуют данные, согласно которым ББ имеют более выраженное влияние на так называемое тотальное время ишемии – сумму всех болевых и безболевых эпизодов ишемии. Следует также помнить, что БКК являются препаратами выбора при лечении вазоспастической стенокардии.

Из группы БКК наиболее часто назначались амлодипин – в 73,8% случаев, дилтиазем – в 9,7% и лерканидипин – в 9,1%, в суточных дозах 6,10±0,22, 130,58±14,31, 13,75±1,96 мг, соответственно. Обращает на себя внимание очень редкое назначение верапамила – эффективного ан-

Таблица 3. Поражение различных органов, связанное с АГ и атеросклерозом

Органы-мишени	Поражения, связанные с АГ	Поражения, связанные с атеросклерозом
Головной мозг	Гипертензивная энцефалопатия Сосудистая деменция Кровоизлияние в мозг Лакунарные инфаркты мозга	Преходящие нарушения мозгового кровообращения Ишемический инсульт
Сердце	Сердечная недостаточность	Стенокардия Инфаркт миокарда Внезапная смерть
Почки	Первичный нефросклероз Фибриноидный некроз	Стеноз почечной артерии
Артерии	Аневризмы артерий Расслоение аорты	Перемежающая хромота Гангрена
Глаза	Кровоизлияние в сетчатку Отек соска зрительного нерва Потеря зрения	

тиангинального препарата, замедляющего ЧСС, – он был назначен только одному пациенту в дозе 160 мг в сутки.

Целевой уровень АД для больных ИБС, согласно Европейским рекомендациям по лечению больных со стенокардией (2006г), менее 130/85 мм рт. ст. был достигнут только у 12,5% пациентов, и у 9% больных систолическое АД было в пределах 130-139 мм рт. ст. (в соответствии с Пересмотром Европейских рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертензией, 2009 г.). Т.о., рекомендуемые целевые уровни АД были достигнуты у 21,5% больных.

Блокаторы бета-адренорецепторов занимают в лечении хронической ИБС особое место. Эти препараты обеспечивают как улучшение прогноза, что доказано у больных, перенесших инфаркт [15], так и повышение качества жизни за счет предупреждения/уменьшения клинической симптоматики. Эффективность применения ББ у больных стенокардией во многом связана с замедлением ЧСС. ЧСС считается одной из важнейших детерминант потребности миокарда в кислороде. Ее замедление сопровождается удлинением диастолы и, соответственно, периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. Ускорение ЧСС повышает риск острых коронарных событий, вероятно, в связи с механическим повреждением атеросклеротической бляшки. Учащенный пульс играет важную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза и провоцирует ишемические события. Контроль ЧСС является одним из важнейших условий успешной антиангинальной терапии, а сам показатель напрямую связан с долгосрочным прогнозом для больных со стабильной ИБС. Исследование BEAUTIFUL подтвердило факт существенного влияния ЧСС на прогноз больных ИБС со стенокардией и дисфункцией левого желудочка. При ЧСС в покое более 70 в минуту риск кардиоваскулярной смерти таких пациентов повышался на 34%, а потребность в госпитализации по поводу фатального и нефатального ИМ – на 46% [14].

У больных, перенесших ИМ, имеющих высокий уровень риска сердечно-сосудистых осложнений, фармакологическая коррекция ЧСС с использованием ББ сопровождалась улучшением прогноза и снижением коронарной смертности. Поэтому в настоящее время доза назначаемого ББ у больного стенокардией контролируется с учетом отрицательного хронотропного эффекта препарата. Современные международные и отечественные рекомендации по лечению ИБС предполагают титрование дозы ББ до оптимальной,

которая определяется как доза препарата, вызывающая замедление ЧСС в покое до 55-60 в минуту у больных со стенокардией без значительной дисфункции ЛЖ. Следует помнить, что ЧСС является одной из составляющих минутного объема крови и при выраженной сердечной недостаточности; ее повышение может компенсировать сниженный ударный объем сердца. В исследовании ПРЕСТИЖ бета-блокаторы назначались в 80,5% случаев, у больных, перенесших ИМ в 85,8%. Наиболее часто назначались: бисопролол – в 50,2% (5,41±0,12 мг/сутки), карведилол – в 18,1% (18,42±1,04), метопролол – в 13,1% (56,39±2,93), небивалол – в 12,7% (4,48±0,16 мг/сутки). Однако эффективность терапии оставалась недостаточной: целевой уровень ЧСС в покое был достигнут только у 5,5% пациентов, у 31,6% этот показатель составил 70-79 уд/мин, и у 31,8% он был более 80 уд/мин.

Не исключено, что полученные показатели ЧСС были связаны с условиями, в которых производилось их измерение. Правильная оценка ЧСС требует предварительного 10-минутного пребывания пациента в состоянии покоя, что не всегда выполняется в условиях дефицита времени на амбулаторном приеме. Другим наиболее вероятным объяснением подобных результатов являются дозы назначаемых лекарственных средств. В исследовании средняя доза бисопролола составила 5,41±0,12 мг/сутки, метопролола – 56,39±2,93 мг/сутки, что значительно ниже рекомендованных терапевтических дозировок [4]. В ряде случаев врач не может назначить ББ в адекватной дозе из-за развития побочных реакций (брадикардии, чрезмерной гипотензии, угнетения сократимости миокарда и т.д.). Однако нередко назначение недостаточных доз ББ вызвано не реальными побочными эффектами препаратов, а опасениями подобного воздействия, особенно в амбулаторных условиях.

Следует отметить достаточно активное, в рамках исследования ПРЕСТИЖ, внедрение в клиническую практику препарата ивабрадин из новой фармакологической группы ингибиторов I_f каналов. Ивабрадин (кораксан) дополнительно назначали 21% больных. Результаты масштабных клинических исследований последних лет свидетельствуют о высокой антиангинальной эффективности и безопасности нового лекарственного средства, как при монотерапии, так и в сочетании с ББ.

Учитывая материалы этих исследований, механизм действия нового препарата, его влияние на ЧСС, ивабрадин может рассматриваться как один из основных антиангинальных препаратов при

непереносимости или противопоказаниях к назначению ББ. Важно, что препарат можно комбинировать с бета-блокаторами (ASSOCIATE, 2009) [20]. Получены убедительные данные о влиянии препарата на комбинированную конечную точку (СС смертность, ИМ, госпитализация по поводу СН) у больных со стенокардией и дисфункцией ЛЖ, а также у больных с СН, в том числе, развившейся вследствие ИБС, принимавших все рекомендуемые группы препаратов, в том числе бета-блокаторы (BEAUTIFUL, 2009; SHIFT, 2010) [14,19].

Таким образом, помимо выраженного антиангинального эффекта, ивабрадин оказывает позитивное влияние на течение и прогноз ИБС.

Комбинированная терапия

Различные варианты комбинации препаратов, оказывающих позитивное влияние на прогноз ИБС, представлены в таблице 4.

В соответствии с современными рекомендациями, всем больным ИБС, при отсутствии противопоказаний, необходимо назначать препараты, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений и кардиальной смерти. К таким препаратам относятся статины, антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрель), бета-блокаторы без внутреннего симпатомиметического действия, ингибиторы АПФ (периндоприл, рамиприл и другие при наличии специальных показаний) [4, 5]. Как видно из таблицы, все четыре группы препаратов назначались менее чем половине больных (41,0% случаев). Наиболее часто назначались следующие комбинации: антитромбоцитарный препарат + статин (78,8%), антитромбоцитарный препарат + бета-блокатор (72,2%), статин + бета-блокатор (72,9%), антитромбоцитарный препарат + статин + бета-блокатор (66,2%).

Рекомендации по реваскуляризации миокарда

В рамках исследования ПРЕСТИЖ был прове-

ден опрос 499 врачей в отношении тактики ведения больных ИБС с АГ. На вопрос: «Кому показана реваскуляризация?», – 94,4% опрошенных ответило: «Больным ИБС, у которых симптомы ишемии сохраняются, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию». Ответ можно признать только частично правильным, так как основным критерием выбора хирургической тактики лечения следует считать степень риска СС осложнений, прежде всего, связанного с выраженностью и характером поражения коронарного русла, функциональным состоянием ЛЖ, наличием сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета, цереброваскулярных нарушений. В исследовании 47,7% больных, которым была назначена терапия, жаловались на ангинозные боли и были отнесены к III ФК стенокардии. У 55,3% пациентов при нагрузочной пробе пороговое значение ЧСС не превышало 120 уд/мин, что согласно международным рекомендациям указывает на очень высокий риск СС осложнений. Реваскуляризация миокарда была рекомендована 58,2% больных, однако, проведена только каждому пятому пациенту (19,4%), что явно недостаточно. Реальная ситуация в практической медицине даже в крупных городах Украины значительно хуже: только незначительной части больных ИБС выполняется реваскуляризация миокарда.

На вопрос об особенностях ведения больных ИБС, прошедших реваскуляризацию, 55,9% врачей ответило правильно: подходы к медикаментозной терапии этих пациентов принципиально не отличаются от таковых у больных без хирургического вмешательства. Однако почти половина опрошенных ошибочно считают, что дозы препаратов должны быть снижены.

Ограничения исследования ПРЕСТИЖ

В исследовании был проведен анализ качества медикаментозной терапии больных ИБС с сопутствующей АГ, назначаемой в поликлиниках больших городов Украины. Анализ не отражает состо-

Таблица 4. Частота различных вариантов комбинированной терапии у больных ИБС

Сочетания препаратов	Абс.	%
Антитромбоцитарный препарат + статин + иАПФ + β-блокатор	417	41,0
Антитромбоцитарный препарат + статин	801	78,8
Антитромбоцитарный препарат + β-блокатор	734	72,2
Статин + β-блокатор	741	72,9
Антитромбоцитарный препарат + статин + β-блокатор	673	66,2
Статин + периндоприл (или рамиприл) + β-блокатор	455	44,8
Антитромбоцитарный препарат + периндоприл (или рамиприл) + β-блокатор	438	43,1

яния медицинской помощи по стране в целом. В исследовании не изучались причины выбора той или иной терапевтической тактики, не рассматривались вопросы эффективности и переносимости лечения в зависимости от тяжести больных, назначаемых препаратов, их комбинаций и дозовых режимов, не учитывалось влияние всей сопутствующей патологии. В ходе исследования была сделана попытка оптимизации терапии. Во время исследовательского визита врачи корректировали лечение, что отразилось, преимущественно, на частоте назначения лекарственных препаратов. Следует признать, что ни выбор самих препаратов, ни рекомендуемые дозы, в частности, ББ и липидснижающих средств, после проведенной коррекции практически не изменились.

Необходимо напомнить, что научным партнером в исследовании явилась компания SERVIER (Франция), и это отразилось на качестве лечения больных ИБС. В связи с этим наблюдалось две тенденции. Первая, и это особенно важно, улучшалось качество медикаментозного лечения, оно приближалось к европейским стандартам. Таким образом, исследование явилось своеобразной «школой», повышающей информированность врачей относительно современных методов медикаментозного лечения больных ИБС с сопутствующей АГ. Вторая – больше назначались лекарственные средства этой компании, что вполне объяснимо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ врачебных назначений больным ИБС с АГ, проведенный в исследовании ПРЕСТИЖ, свидетельствует о том, что выбор основных групп лекарственных средств и самих препаратов, используемых в условиях поликлинической практики в больших городах Украины, приближается к международным стандартам. Частота назначения антитромботических и липидоснижающих (статины) средств, ББ и иАПФ, т.е. препаратов, улучшающих прогноз больных ИБС, сопоставима с данными последних международных регистров. Вместе с тем, эффективность терапии с учетом общепринятых критериев остается катастрофически недостаточной.

Несмотря на лечение, целевые показатели ХС были достигнуты только у 18,5 % больных, а целевые уровни АД – у 21,5% (АД менее 130/85 мм рт. ст. – у 12,5 % , систолическое АД в пределах 130–139 мм рт. ст. – у 9% пациентов). У 63,4% пациентов, в том числе и принимающих ББ, ЧСС оставалась более 70 в минуту. Пассивной следует признать тактику врачей в отношении направления

больных ИБС на реваскуляризацию миокарда, а количество выполненных вмешательств – явно недостаточным. Учитывая результаты исследования ПРЕСТИЖ, факторами, которые могли бы повысить эффективность терапии, следует признать применение адекватных доз лекарственных средств, контроль за достижением целевых уровней основных показателей (ХС ЛПНП, АД, ЧСС), и особенно повышение приверженности (adherence) пациентов к лечению. Важными составляющими качественной медицинской помощи больным ИБС остаются информированность врачей о современных методах терапии и создание условий для адекватного контроля ее эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д.М. *Терапевтический каскад статинов. // Consilium medicum, 2003 (экстравыпуск), с 7-10.*
2. Горбась І.М. *Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. // Здоров'я України. – 2009.- березень; 34-35.*
3. М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко.- *Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR.- Украинский кардиологический журнал.- №3.- 2010.- стр. 36-43.*
4. *Медикаментозне лікування стабільної стенокардії.- Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України.- 2010р.*
5. *Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування.- Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України під редакцією В.М.Коваленка, М.І.Лутая, Ю.М.Сіренка.- 2010р.*
6. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н.- *Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей.- М.: Литтерра.-2004.-т.4*
7. *Alberts MJ et al. -Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of atherothrombosis for Continued Health Registry.- Eur Heart J.- 2009;30:2318-26.*
8. *Cacoub PP et al.- Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry.- Atherosclerosis.- 2009;204(2):e86-92*
9. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.- Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.- N Engl J Med.- 2004.- 350*

10. *DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen et al.- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.- Eur Heart J.- 2003, 24: 1601-1610.*
11. *Deedwania P, Barter P, Carmena R. et al.- Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study.- Lancet.- 2006, 368: 919-928.*
12. *ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris.- Eur Heart J.- 2006, 27:1341-1381.*
13. *ESC Guidelines on myocardial revascularization.- European Heart Journal (2010) 31.- 2501–2555doi:10.1093.-eurheartj.-ehq277.*
14. *Fox K, Ford I, Steg PG, 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.- Advance Access.- August 31.- 2009. – P 1-9*
15. *Freemanlle N., Cleland J., Young P. et al.- Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis.- BMJ.- 1999; 318:1730-1737.*
16. *Heart Protection Study Collaborative Group.- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial.- Lancet.- 2002; 360: 7–22.*
17. *Krempf M et al.- Cardiovascular Event Rates in Diabetic and Nondiabetic Individuals With and Without Established Atherothrombosis (From the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry).- Am J Cardiol.- 2010;105(5):667-671.*
18. *Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. et al.- Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis (REVERSAL) trial.- JAMA.- 2004, 211:1071–80.*
19. *Swedberg K.- Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure.- Eur Heart J Suppl.- October.- 2010.- 12, .- p. F20-F24.*
20. *Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan Th.- Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial (ASSOCIATE study).- Eur Heart J.- Advance Access.- January 9.- 2009.- P 1-9.*
21. *The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).- Lancet.- 1994.- 344: 1383–1389.*