

Нормализация частоты сердечных сокращений как актуальная терапевтическая задача при хронической сердечной недостаточности

Л.Г. Воронков

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Патофизиологический аспект активации хронотропной функции сердца при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Учащение синусового ритма, наряду с активацией инотропной функции миокарда и его гипертрофией, является одним из кардиальных механизмов компенсации кровообращения в условиях несостоятельности насосной функции сердца. Иницируемая снижением барорефлекторной чувствительности и опосредуемая повышенной активностью симпатической системы, синусовая тахикардия на доклиническом этапе сердечной недостаточности (СН) выступает, наряду с возрастанием натрийуретических пептидов и адренергической вазоконстрикцией, одним из факторов, позволяющих в течение определенного времени поддерживать минутный объем сердца на уровне, достаточном для обеспечения тканевого метаболизма в состоянии покоя и при выполнении умеренных физических нагрузок. С усугублением миокардиальной недостаточности и системных нейрогуморальных нарушений, соответствующих переходу СН в клинически явную фазу, тахикардия утрачивает свое компенсаторное значение и выступает одним из ключевых факторов прогрессирования синдрома ХСН и, соответственно, — ухудшения клинического прогноза таких пациентов.

Отражая перманентную и возрастающую по мере усугубления клинической тяжести ХСН активацию симпато-адреналовой системы, тахисистолия играет при данном синдроме самостоятельную патогенетическую роль, которую можно обозначить следующим образом.

1. При насосной недостаточности левого желудочка (ЛЖ) наблюдается, с одной стороны, снижение коронарного перфузионного давления, с другой — уменьшение перфузии субэндокардиальных слоев миокарда вследствие экстрамуральной компрессии интрамуральных сосудов,

обусловленной повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ. Поскольку перфузия сердечной мышцы осуществляется главным образом в период диастолы, существенное укорочение последней в данной ситуации выступает решающим фактором дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и ограниченными возможностями его доставки к кардиомиоцитам — прежде всего субэндокардиальной зоны [1, 2].

2. В условиях хронического энергодефицита декомпенсированного миокарда наличие тахикардии не дает шансов на ресинтез в течение диастолического периода количества АТФ, адекватного потребностям кардиомиоцитов [3].

3. В отличие от здорового миокарда с его нормальным энергетическим метаболизмом и, соответственно, нормальной хроноинотропной зависимостью (увеличение силы сокращений по мере их учащения) при хронической систолической СН возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС) свыше 90-100 уд/мин сопровождается парадоксальным, пропорциональным выраженности тахикардии снижением ударного объема ЛЖ [4].

4. В условиях искусственно навязанной (с помощью электростимуляции предсердий) тахикардии у экспериментальных животных уже в течение нескольких недель развивается систолическая дисфункция желудочков, сопровождающаяся типичными для ХСН нейрогуморальными сдвигами [2].

5. Наконец, повышенная ЧСС рассматривается в качестве гемодинамического фактора, способствующего дестабилизации атеросклеротической бляшки [5]. По данным мультивариантного анализа, включившего более 100 пациентов с ИБС, подвергшихся повторным коронароангиографиям в течение 6-месячного периода, ЧСС свыше 80 уд/мин сопряжена более чем с

3-кратным возрастанием риска ее разрыва [6]. Такой ЧСС-сопряженный механизм может быть ответственным за ту часть неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН ишемической этиологии, которая обусловлена острыми атеротромботическими осложнениями.

Клинико-прогностическая роль ЧСС при ИБС и ХСН

Прямая зависимость между ЧСС в состоянии покоя и числом развивающихся в дальнейшем сердечно-сосудистых катастроф была продемонстрирована в большом проспективном исследовании, охватившем около 25 тыс. пациентов с документированной или вероятной ИБС, наблюдавшейся в среднем около 15 лет. Наибольшим риском смертельных исходов и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам характеризовались пациенты с ЧСС более 77 уд/мин; высокая ЧСС оказалась также независимым предиктором первой госпитализации по поводу СН [7]. Наблюдение в течение 10 лет за пациентами с постинфарктной ХСН, вошедшими в базу данных исследования DIAMOND, продемонстрировало высокодостоверную зависимость их выживаемости от значений ЧСС [8] – рисунок 1.

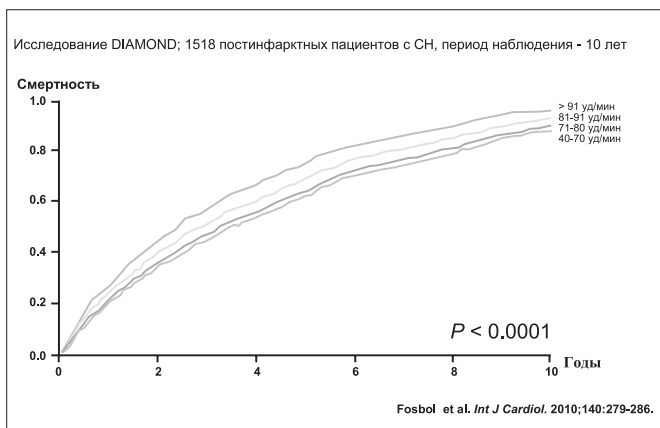


Рис. 1. ЧСС покоя и смертность от СН постинфарктных пациентов

Проведенное нами совместно с Н.А. Ткач и Н.В. Богачевой проспективное наблюдение за 267 пациентами с клинически манифестированной (NYHA II-IV) ХСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40% позволило установить высокодостоверное различие их 3-летней выживаемости в зависимости от среднесуточной ЧСС (по данным исходного холтеровского мониторинга ЭКГ). Так, среди пациентов со значениями ЧСС менее 75 уд/мин к концу 36 мес наблюдения выжило более 75%, в то время как в группе со значениями ЧСС более 75 уд/мин – менее половины (рис. 2).

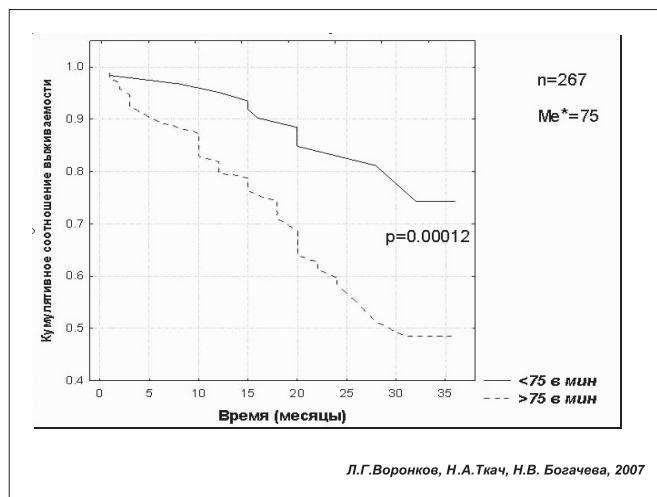


Рис. 2. Среднесуточная ЧСС и смертность в течение последующих 3 лет у больных с ХСН

Убедительные доказательства влияния ЧСС на показатели клинического прогноза пациентов со сниженной (<40%) ФВ ЛЖ были получены в широкомасштабном (10 917 испытуемых с документированной ИБС) исследовании BEAUTIFUL, в котором ЧСС 70 уд/мин и выше ассоциировалась с возрастанием риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 34%, инфаркта миокарда – на 46%, госпитализаций из-за декомпенсации кровообращения – на 53% [9].

Вместе с тем строгие доказательства того, что ЧСС при ХСН не просто коррелирует с возрастанием этого риска, но и является одним из факторов, его детерминирующих, могут быть получены лишь в рамках специально спланированных рандомизированных испытаний на основании оценки соответствия корректирующего воздействия (редукции ЧСС) снижению вышеозначенного клинического риска.

Нормализация ЧСС как терапевтическая задача при ХСН

Бета-адреноблокаторы. Наряду с ингибиторами АПФ бета-блокаторы (ББ) заняли место второго краеугольного камня в современной терапии ХСН. Их способность существенно продлевать жизнь и уменьшать количество госпитализаций пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической природы [10] связывают с целым спектром механизмов [11, 12], среди которых на ведущем месте находится их способность снижать ЧСС. В исследовании MERIT-HF длительный прием метопролола CR/XL в дозах менее 100 мг/сут (в среднем 76 мг) и более 100 мг/сут (в среднем 192 мг) оказывал практически одинаковое влияние на смертность пациентов

(снижение соответственно на 44 и 45%), чему соответствовала и одинаковая степень уменьшения исходной ЧСС в обеих группах [13]. Представленные данные могут свидетельствовать о ведущей роли фактора снижения ЧСС в обеспечении жизнепродлевающего действия метопролола CR/XL у пациентов с ХСН. Другим доказательством подобного рода являются данные субанализа исследования SIBIS II, в котором степень замедления ЧСС в первые 2 мес наблюдения была выделена в качестве независимого предиктора редуцирующего влияния бисопролола на смертность и количество госпитализаций в связи с усугублением ХСН [14]. Отмеченное в американском исследовании карведилола при ХСН (USCP, 1996) выраженное (на 65%) снижение смертности пациентов в сравнении с плацебо было достигнуто за счет пациентов, имевших более высокие (выше среднего показателя во всей группе) исходные значения ЧСС [15]. В опубликованном в 2006 г. метаанализе 14 многоцентровых плацебо-контролируемых исследований ББ при ХСН с ФВ ЛЖ <35-40%, выполненных в период с 1986 по 2004 год и охвативших в общей сложности 22 618 пациентов, продемонстрирована отчетливая линейная корреляционная зависимость ($r=0,59$) между степенью замедления ЧСС и относительным снижением риска смертельного исхода. Более того, при исходной частоте ритма свыше 70 уд/мин замедлению ЧСС на каждые 5% соответствовало снижение смертности на 10% [16].

Последним сильным аргументом в пользу приоритета отрицательного хронотропного эффекта ББ в их прогноз модулирующем действии при ХСН стали данные метаанализа применения ББ при ХСН в 23 клинических исследованиях (всего 19 209 пациентов), показавшего, что степень снижения смертности и кардиоваскулярных осложнений определяется не дозой ББ, а степенью замедления ЧСС [17].

На практике существует ряд проблем, сопряженных с назначением и титрованием дозы ББ у пациентов с ХСН. Известно, что препараты данной группы по различным причинам противопоказаны примерно 10% пациентов. Наиболее типичной клинической ситуацией является недостижение рекомендованной (или, по крайней мере, обеспечивающей нормализацию ЧСС) дозы ББ [18]. Характерными препятствиями для «закрепления» пациента на очередной более высокой дозе препарата являются появление гипотензии, слабости, АВ-блокады, появление

клинических признаков бронхообструкции. Попытку лечить пациентов с ХСН дозой ББ, чрезмерно снижающей уровень АД, следует считать клинически неоправданной, в том числе и с позиции доказательной медицины. Так, в исследовании SIBIS II среди пациентов, получавших бисопролол, в группе умерших наблюдалось более выраженное снижение АД в ответ на прием препарата [14].

В связи с вышеизложенным возникает вопрос: каковы сегодняшние возможности врача в обеспечении более или менее полноценной альтернативы ББ в случае его непереносимости и (что наиболее актуально) перспективы нормализации ЧСС в случае невозможности адекватного данной задаче увеличения дозы ББ?

Дигоксин. При постоянной форме фибрилляции предсердий и непереносимости ББ дигоксин рассматривается в качестве альтернативы последним в плане поддержания нормальной ЧСС в состоянии покоя у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. У пациентов с мерцательной аритмией, переносящих ББ, поддержание нормальной ЧСС с помощью комбинирования их с дигоксином расценивается как приемлемый подход. Что касается пациентов с синусовым ритмом, то согласно действующим рекомендациям назначение дигоксина может быть рассмотрено в случае сохранения симптоматики СН (II-IV ФК по NYHA) на фоне применения оптимизированных доз нейрогуморальных антагонистов [19]. При этом, принимая во внимание узость терапевтического окна дигоксина у пациентов с синусовым ритмом, а именно увеличение риска аритмической смерти при его концентрации в крови более 1,0 нг/мл [20] (приблизительно соответствующей суточным дозам >0,25 мг при нормальной функции почек), использование у них данного препарата в дозировках, ориентированных на нормализацию ЧСС, представляется малообоснованным и небезопасным подходом. По мнению экспертов, ожидаемая клиническая эффективность малых (до 0,25 мг/сут) суточных доз дигоксина (в виде улучшения функционального статуса пациентов и снижения числа их госпитализаций по поводу СН без влияния на долгосрочную выживаемость) может быть связана с их умеренным положительным инотропным эффектом и свойствами дигоксина как мягкого нейрогуморального модулятора, а не со способностью вышеупомянутых доз этого препарата эффективно контролировать синусовую тахикардию [21].

Амиодарон. Согласно данным, полученным в крупном многоцентровом исследовании SCD-HF (2005), присоединение амиодарона к стандартной (включающей ингибиторы АПФ и ББ) терапии больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и последующий его прием в течение 5 лет не улучшает выживаемость пациентов в сравнении с плацебо [22]. Таким образом, сфера применения амиодарона при ХСН ограничивается купированием и предупреждением суправентрикулярных тахикардий, лечением симптомных желудочковых нарушений ритма и вторичной профилактикой внезапной остановки кровообращения [19].

Верапамил. Как известно, данное средство пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ не показано, так как усугубляет последнюю и может ухудшать прогноз их выживания [23, 24].

Ингибитор I_f-тока ивабрадин

С появлением в клинической практике Кораксана (Сервье, Франция) стало возможным говорить о реальном расширении путей нормализации ЧСС у пациентов с ХСН и сохраненным синусовым ритмом. Как известно, в основе генерирования первоначального электрического импульса к сокращению сердца в синусовом узле лежит уникальная способность клеток последнего к спонтанной диастолической деполяризации (СДД). В процессе СДД устраняется гиперполяризация мембран, достигнутая по завершении очередного потенциала действия (ПД), и достигается тот пороговый уровень их напряжения, который позволяет инициировать следующий ПД. Реализация ПД стимулирует деполяризацию в окружающих кардиомиоцитах, в норме не способных деполяризоваться спонтанно, с последующим распространением волны деполяризации по предсердиям и желудочкам.

В основе механизма СДД лежит активация ионного, так называемого I_f-тока, открытого Н. Brown и соавт. в 1979 г. [25]. Интенсивность I_f-тока определяет ту «крутизну», или скорость нарастания кривой СДД, от которой зависит время между очередными ПД, а следовательно – частота синусового ритма [26]. I_f-ток обеспечивается функционированием особых, представленных в организме четырьмя изоформами активируемых гиперполяризацией и регулируемых с помощью циклических нуклеотидов так называемых f- или HCN-каналов. Последнее означает, что упомянутые каналы (в синоатриальном узле представлены главным образом их 4-й изоформой – HCN4)

открываются или закрываются в зависимости от напряжения мембран клеток синоатриального узла и от концентрации в них циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Через механизмы биохимического связывания цАМФ с HCN-каналами происходит регуляция I_f-тока (а следовательно – и частоты синусового ритма) в зависимости от интенсивности (в пределах физиологических колебаний) симпатической или парасимпатической стимуляции. Так, стимуляция бета-адренорецепторов изопроterenолом или норадrenalином через увеличение концентрации цАМФ увеличивает I_f-ток, а стимуляция мускариновых рецепторов ацетилхолином, напротив, через снижение концентрации цАМФ этот ток угнетает [27-29].

Поиск лекарственных средств, способных угнетать I_f-ток и, соответственно, избирательно оказывать отрицательное хронотропное действие, привел к созданию и внедрению в клиническую практику пока единственного клинически актуального представителя данного класса препаратов – ивабрадина. В экспериментальных исследованиях показано, что ивабрадин высокоспецифично и высокоселективно в дозозависимом порядке угнетает I_f-ток в пейсмекерных клетках синусового узла, блокируя HCN-каналы, при условии, если последние находятся в открытом (активизированном) состоянии. Таким образом достигается уменьшение скорости нарастания СДД пейсмекерных клеток и, следовательно, – частоты генерирования ими потенциалов, выполняющих роль инициальных электрических импульсов к очередным сокращениям сердца. Выраженность отрицательного хронотропного эффекта ивабрадина тем больше, чем выше исходная ЧСС, что связано со свойствами этого препарата блокировать именно открытые f-каналы [30].

Отрицательный хронотропный эффект ивабрадина не сопряжен ни с угнетением инотропной и лютитропной (активное расслабление) функций сердца, ни с влиянием на синоатриальную, внутрипредсердную и AV-проводимость [31-33]. В отличие от своего предшественника завебрадина, так и не нашедшего клинического применения, ивабрадин не удлиняет ПД и скорректированный интервал QT, потенциально не увеличивая таким образом риск спонтанной эктопической активности желудочков [31, 34]. В силу высокой избирательности своего фармакодинамического действия ивабрадин лишен таких эффектов, как влияние на уровень АД, тонус коронарных сосудов, функцию внешнего дыхания [35, 36].

Непосредственными предпосылками к изучению клинической эффективности ивабрадина у больных с ИБС и стенокардией напряжения стали результаты серии экспериментальных исследований, продемонстрировавших дозозависимое редуцирующее влияние ивабрадина на потребление миокардом кислорода [37], сохранение на фоне действия ивабрадина должного расширительного ответа коронарных артерий на физическую нагрузку в отличие от неселективных ББ, такой ответ ограничивающих [35], уменьшение на фоне данного препарата выраженности ишемического повреждения и постреперфузионной дисфункции (оглушения) миокарда [28].

В мультицентровых клинических рандомизированных исследованиях было показано, что ивабрадин в сравнении с плацебо проявляет достоверное антиишемическое и антиангинальное действие, а по результатам 3-месячного лечения в дозах 7,5-10 мг дважды в сутки не уступает в качестве антиангинального средства ателололу (100 мг/сут) [38], а в дозе 7,5 мг дважды в сутки – амлодипину (10 мг/сут) [39]. Результаты этих исследований позволили экспертам Европейского кардиологического общества еще в 2006 г. официально рекомендовать назначение ивабрадина в качестве антиангинального препарата больным со стабильной стенокардией, не переносящим ББ [40]. В последующем на основании результатов, полученных в исследованиях ASSOCIATE [41] и BEAUTIFUL [42], ивабрадин обрел статус стандартного средства лечения больных с ИБС и стабильной стенокардией в сочетании с ББ как с антиангинальной целью, так и для улучшения кардиоваскулярного прогноза пациентов, имеющих ЧСС покоя >70 уд/мин [43].

Клинико-патофизиологическое обоснование целесообразности селективного замедления ЧСС при ХСН и дисфункции ЛЖ

Продемонстрировано, что у крыс с моделью постинфарктной ХСН замедление ЧСС с помощью ивабрадина в течение 90 дней сопровождалось в отличие от группы животных, принимавших плацебо, достоверным возрастанием ФВ и ударного объема ЛЖ [44]. Установлено, что эффект улучшения механической производительности сердца, достигнутый на фоне приема ББ утрачивается, если, не отменяя последний с помощью электрокардиостимуляции (ЭКС), поддерживать ЧСС на уровне, предшествовавшем его назначению [45]. В другом клиническом исследовании показано, что у пациентов, постоянно

получающих ББ на фоне имплантированного ЭКС, переход на режим стимуляции 80 с режима 60 уд/мин сопровождается утратой достигнутых благоприятных сдвигов со стороны объемов и систолической функции ЛЖ [46].

Наглядное доказательство выраженного благоприятного эффекта «чистого» замедления ЧСС у пациентов с клинически манифестированной тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%, в среднем 23%) получено в уникальном по дизайну исследовании D. Logeart et al. (2009). Вышеуказанные пациенты, в 100% случаев принимавшие ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ББ и относившиеся к II или III ФК по NYHA, были последовательно, по перекрестному принципу подвергнуты перманентной ЭКС в двух различных режимах – 55 и 75 уд/мин в течение 3 мес. В сравнении с режимом 75 уд/мин ЭКС с частотой 55 уд/мин ассоциировалась с достоверно более высокими значениями ФВ ЛЖ и достоверно более низкими значениями мозгового натрийуретического пептида, систолического давления в легочной артерии и класса по NYHA [47].

В ранее цитированном экспериментальном исследовании [44] замедление ЧСС в течение 90 дней с помощью ивабрадина сопровождалось наряду с улучшением функции ЛЖ благоприятными, расцененными как вторичные по отношению к длительной редукции ЧСС структурными изменениями миокарда в виде модификации его экстрацеллюлярного матрикса (уменьшение содержания коллагена) и увеличения плотности капилляров. Сходные данные получены и в более поздних исследованиях с использованием экспериментальной модели постинфарктной ХСН. Так, снижение ЧСС на 10% у таких животных на фоне приема ивабрадина сопровождалось в отличие от плацебо возрастанием ФВ ЛЖ, достоверным ($p<0,005$) уменьшением массы миокардиофиброза, чему сопутствовало снижение экспрессии и содержания АПФ и АТ₁-рецепторов в сердечной мышце, отражающее уменьшение активации локальной (миокардиальной) РАС на фоне редукции ЧСС [48]. По данным другой экспериментальной работы, снижение ЧСС под влиянием ивабрадина ассоциировалось с активацией ангиогенеза в виде достоверного увеличения количества капилляров в миокарде, обратным образом коррелировавшим с достигнутой ЧСС [49].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании применение ивабрадина в течение 3 мес у пациентов с ФВ ЛЖ

Таблица 1. Критерии включения пациентов в исследование SHI₇T

- ◆ ≥18 лет
- ◆ СН II-IV функционального класса по NYHA
- ◆ Ишемическая/неишемическая этиология СН
- ◆ Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ≤35%)
- ◆ ЧСС ≥70 уд/мин
- ◆ Синусовый ритм
- ◆ Документированная госпитализация в связи с ухудшением СН ≤12 месяцев

K.Swedberg et al, ESC – 2010

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов (SHI₇T)

Данные	Ивабрадин n=3241	Плацебо n=3264
Средний возраст, годы	60,7	60,1
Мужчины, %	76	76
Ишемическая этиология, %	68	67
II ФК по NYHA, %	49	49
III/IV ФК по NYHA, %	49/2	42/2
Предшествующий ИМ, %	56	56
Диабет, %	30	31
Гипертензия, %	67	66
Средняя ЧСС, уд/мин	80	80
Средняя ФВ ЛЖ, %	29	29
Среднее САД, мм рт. ст.	122	121
Среднее ДАД, мм рт. ст.	76	76
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75	75

<35% в дополнение к стандартной (однако не включавшей ББ) терапии сопровождалось увеличением величины ФВ в среднем на 5% против ее уменьшения на 0,5% в группе плацебо. У 14 пациентов, где ФВ ЛЖ определялась с помощью наиболее воспроизводимой методики – радионуклидной вентрикулографии – наблюдали возрастание таковой с 34 до 42% [50]. Наконец, в пилотном исследовании P. Jondeau et al. (устное сообщение) клинико-гемодинамическая эффективность и безопасность ивабрадина в возрастающих дозах до 7,5 мг дважды в сутки оценена у 87 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <35%, получавших ББ, большинство из которых (более 80%) не достигли целевых доз в силу различных (гипотензия, слабость и др.) причин и имели среднюю ЧСС 75 уд/мин на момент включения в исследование. Восьминедельный прием этими пациентами ивабрадина

ассоциировался со снижением ЧСС в среднем на 12 уд/мин, уменьшением конечно-диастолического объема ЛЖ – на 15 мл, конечно-систолического – на 23 мл и возрастанием ФВ ЛЖ с 29 до 34,5% при улучшении клинико-функционального состояния у 60% пациентов и хорошей переносимости препарата.

Организация, результаты и клиническое значение исследования SHI₇T

Международное рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование SHI₇T [51] было предпринято с целью оценки влияния селективного уменьшения частоты синусового ритма на показатели клинического прогноза пациентов с ХСН. В данное исследование включались взрослые пациенты с симптомной ХСН (II-IV ФК по NYHA) (как ишемической, так и неишемической – ДКМП – этиологии), имеющие ФВ ЛЖ <35% и частоту синусового ритма >70 уд/мин на фоне клинически оптимизированного стандартного лечения ХСН, имеющие в анамнезе не менее одной госпитализации в течение последних 12 мес по поводу декомпенсации ХСН (табл. 1, 2). После 14-дневного вводного периода пациентов рандомизировали в группу активного лечения (ивабрадин) и плацебо, после чего в течение 28 дней в зависимости от достигнутой ЧСС подбирали дозу ивабрадина для постоянного приема (максимальная – 15 мг в сутки, разделенная на 2 приема). С 28-го дня участники исследования принимали ивабрадин либо плацебо в течение в среднем 23 мес (максимальный срок приема 41,7 мес), посещая врача каждые 4 мес (контрольные визиты). Всего было рандомизировано 6508 пациентов, прослежено до окончания срока наблюдения 6505. Группы плацебо и активного лечения были сопоставимы по основным исходным клинико-гемодинамическим демографическим характеристикам (табл.) и по базисной терапии (рис. 3).

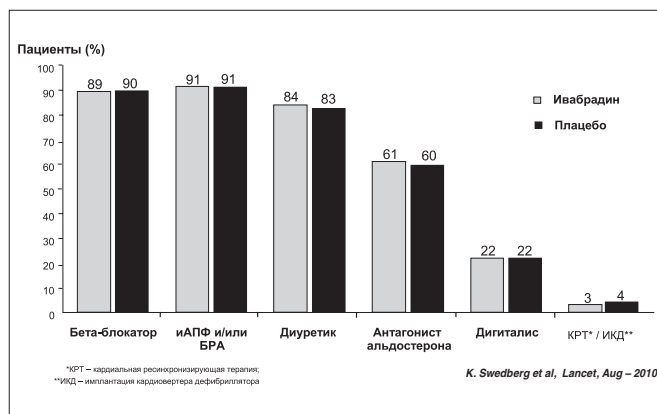


Рис. 3. Базовая терапия ХСН в исследовании SHI₇T

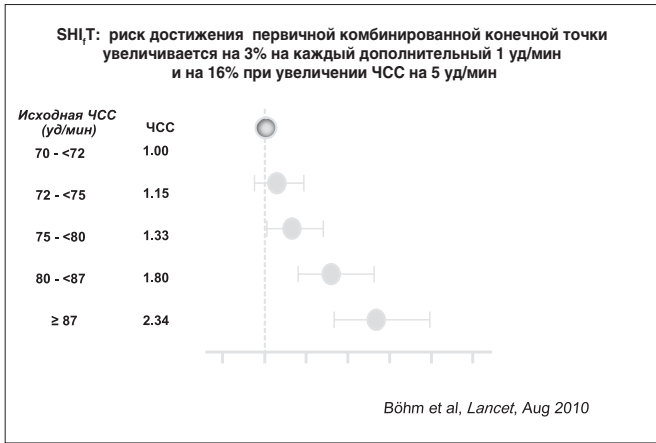


Рис. 4. Относительный риск первичной комбинированной конечной точки в группе плацебо соответственно уровням ЧСС

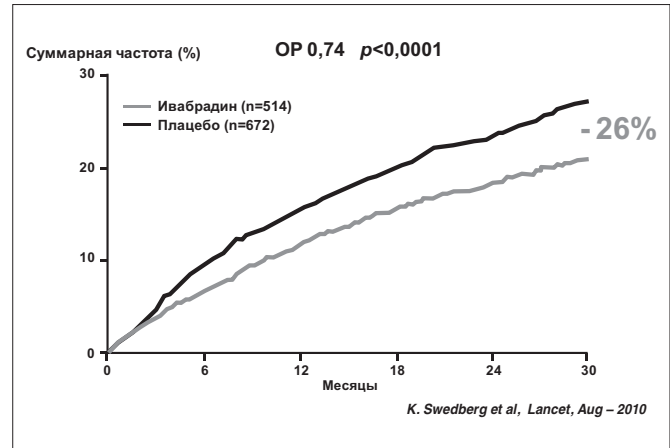


Рис. 6. Госпитализация в связи с СН в исследовании SHI_T

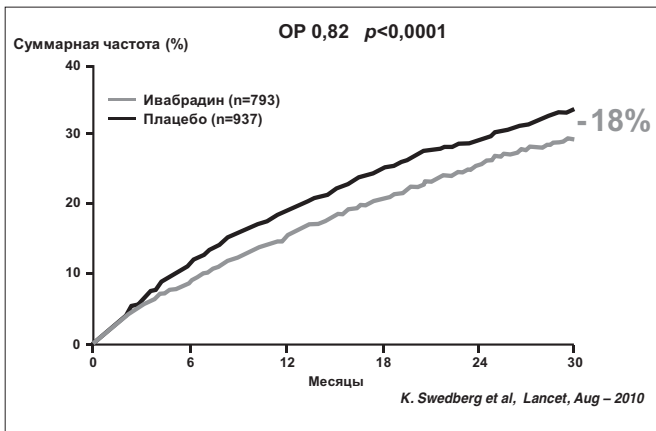


Рис. 5. Первичная комбинированная конечная точка в исследовании SHI_T

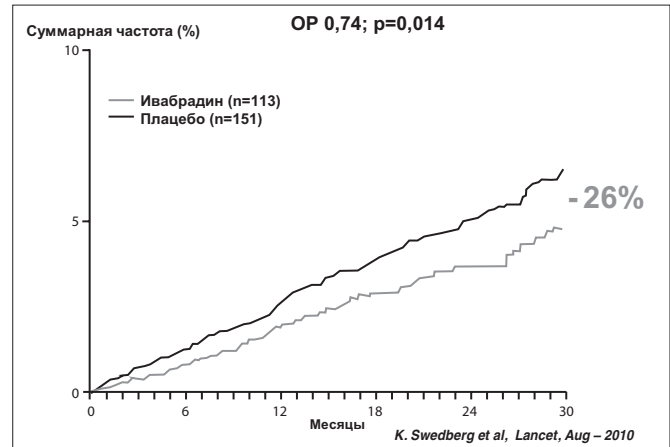


Рис. 7. Смерть от СН в исследовании SHI_T

Первичной конечной точкой исследования служил комбинированный показатель «смерть по сердечно-сосудистой причине либо госпитализация по поводу усугубления СН», второстепенными – смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализация по поводу усугубления СН и ряд других, включая смерть в результате СН.

Анализ частоты достижения первичной конечной точки в исследовании SHI_T подтвердил отчетливую зависимость прогностического риска ХСН от ЧСС в состоянии покоя у таких пациентов, который прогрессивно возрастал, начиная с исходных значений свыше 71 уд/мин (рис. 4). Еще более демонстративной оказалась зависимость от исходной ЧСС риска смерти вследствие СН, который уже при значениях 75-79 уд/мин увеличивался более чем вдвое, а при значениях свыше 80 возрастал в 3,5 раза в сравнении с пациентами с ЧСС 70-71 уд/мин.

При одинаковой исходной ЧСС 80 уд/мин в обеих группах ЧСС в группе плацебо к 28-му

дню снизилась до 75 уд/мин, в группе ивабрадина – до 64 уд/мин; к концу исследования соответствующие величины составили 75 и 67 уд/мин. С учетом коррекции на изменение ЧСС в группе плацебо «чистое» снижение ЧСС в группе ивабрадина составило 10,9 уд/мин.

Первичной конечной точки достигли 793 (24%) пациента из группы ивабрадина и 937 (29%) из группы плацебо, что выразилось в статистически высокодостоверном (p=0,0001) снижении соответствующего риска на 18% (рис. 5). Госпитализаций в связи с усугублением СН в группе ивабрадина отмечено 514 (16%), в группе плацебо – 672 (21%), что соответствовало снижению относительного риска на 26% (p<0,0001) – рисунок 6; случаев смерти вследствие СН в указанных группах было соответственно 113 и 151 (снижение риска на те же 26%, p<0,014) – рисунок 7. Снижение частоты достижения первичной конечной точки наблюдалось у всех категорий пациентов (выделенных в зависимости от пола, возраста, этиологии

ХСН, ФК по NYHA, наличия ББ в схеме лечения, наличия сопутствующих сахарного диабета или артериальной гипертензии). Этот же анализ показал, что прогнозмодулирующее действие ивабрадина в большей мере ($p=0,029$) было выражено в группе пациентов с исходной ЧСС >77 уд/мин.

Таким образом, у гемодинамически стабильных пациентов с ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом с частотой более 70 уд/мин, леченных клинически оптимизированными дозами нейрогуморальных антагонистов и диуретиков в соответствии с действующими рекомендациями, дополнительное, в среднем примерно на 10 уд/мин, замедление ЧСС с помощью длительного приема ивабрадина ассоциируется с отчетливым, статистически достоверным снижением риска смерти и госпитализаций, обусловленных СН. Этот главный результат исследования SHIfT представляется важным для клинической практики, что делает целесообразным внесение соответствующего подхода в современные рекомендации по лечению ХСН.

Коррекция частоты синусового ритма как фактора клинического риска при ХСН: какова его граница?

Отмеченное в исследовании SHIfT улучшение показателей клинического прогноза ХСН, полученное при использовании инновационного селективного подхода к замедлению ЧСС с помощью ивабрадина (Кораксана), позволило впервые прямо подтвердить гипотезу о том, что данный параметр является не только индикатором, но и фактором клинического риска при данном синдроме. Это дает возможность определить модификацию ЧСС как одну из ключевых целей в лечении ХСН наряду с подавлением нейрогуморальной активации и контролем волемического статуса пациентов. При этом, если исходную подлежащую модификации при ХСН частоту синусового ритма (>70 уд/мин) можно считать установленной, остается актуальным практический вопрос: до каких минимальных границ с пользой для клинического прогноза пациента и с достаточной для него безопасностью можно замедлять его ЧСС? Соответствующий субанализ исследования SHIfT [52], опубликованный одновременно с основным отчетом об исследовании, продемонстрировал отчетливую зависимость клинических исходов у пациентов с ХСН от ЧСС, достигнутой на фоне приема ими ивабрадина. Так, количество случаев достижения первичной конечной точки в группе ивабрадина было наибольшим (32,4%)

у больных с ЧСС к 28-му дню >75 уд/мин, а наименьшим (17,4%) – среди пациентов с ЧСС к 28-му дню <60 уд/мин (рис. 8). Впечатляющей была разница между указанными подгруппами и по частоте госпитализаций в связи с СН (соответственно 23,1 против 9,0%), госпитализаций по любой причине (45,6 против 30,3%), а также частоте смертельных исходов СН (5,8 против 2%). Вместе с тем приведенных данных, по-видимому, пока недостаточно для того, чтобы говорить о некоей целевой для всех пациентов с ХСН ЧСС, составляющей менее 60 уд/мин. Это обусловлено, с одной стороны, отсутствием доступной информации о сопоставимости вышеуказанных групп пациентов по исходным клинико-гемодинамическим показателям, с другой – характером реальной популяции больных с ХСН в практическом здравоохранении, существенно варьирующей (в отличие от условий многоцентровых испытаний) по степени дисфункции ЛЖ, своим функциональным возможностям и волемическому статусу. «Чрезмерная» редукция ЧСС представляется заведомо патофизиологически малопримемой и клинически небезопасной у лиц с декомпенсированной ХСН и, скорее всего, даже у эуволемичных пациентов с минимальными функциональными возможностями (IV ФК), сочетающимися с критически сниженной (менее 20-25%) ФВ ЛЖ, ввиду важности поддержания у них хронотропного резерва, направленного на компенсацию сниженного в состоянии покоя сердечного выброса. В этой связи бесполезно отметить, что в исследовании SHIfT пациентов IV класса по NYHA было всего 2%, вследствие чего экстраполяция его основных результатов на данную клиническую когорту не выглядит корректной.

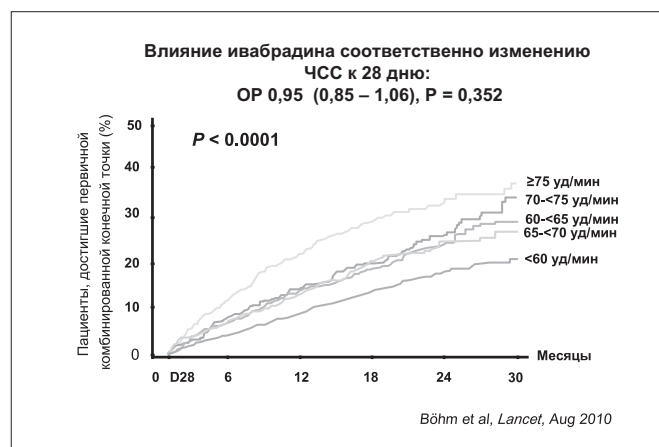


Рис. 8. Первичная комбинированная конечная точка соответственно достигнутой к 28-му дню ЧСС в группе ивабрадина в исследовании SHIfT

Терапевтическая польза ивабрадина (Кораксана) при ХСН: только ли за счет редукции ЧСС?

В последнее время были получены некоторые клинические и экспериментальные данные, позволяющие высказать предположение о наличии у ивабрадина иных, прямо не связанных с замедлением ЧСС, механизмов действия, которые могут быть терапевтически полезными при сердечно-сосудистой патологии и, в частности, при ХСН. Е.Н. Амосова и соавт. (2011) сравнивали антиишемическую эффективность и гемодинамическое обеспечение физической нагрузки у пациентов с ИБС I-II ФК по NYHA с систолической дисфункцией ЛЖ на фоне 2-месячной терапии комбинацией ивабрадина (10-15 мг/сут) и бисопролола (5 мг/сут) с таковыми на фоне терапии бисопрололом при той же продолжительности и целевой суточной дозе 10 мг. Оказалось, что при практически одинаковом снижении ЧСС в обеих группах при комбинированном лечении в отличие от группы монотерапии бисопрололом наблюдалось достоверное возрастание ФВ ЛЖ, дистанции 6-минутной ходьбы, пороговой мощности тредмил-нагрузки с сопутствующим существенным увеличением хронотропного резерва и двойного произведения на высоте выполнения последней. Этому сопутствовало и достоверно большее число случаев перехода в I ФК к концу 8-й недели лечения в группе комбинированной терапии [53]. Полученные различия вполне могут быть трактованы как следствие монотерапии ББ в максимальной дозе, при применении которой вероятно реализация их лимитирующего действия на регуляцию коронарного кровотока [54], и, возможно, как следствие недостаточной для достоверного возрастания ФВ ЛЖ длительности бета-адреноблокады, о чем пишут и авторы данной работы. С другой стороны, факт достижения одинаковой ЧСС в обеих группах при лучшем клиническом эффекте в группе комбинированной терапии с ивабрадином заставляет задуматься о дополнительных механизмах, лежащих в его основе. В плане обсуждения результатов вышеупомянутого исследования представляют интерес данные некоторых последних экспериментальных работ. В одной из них у крыс с постинфарктной СН при сопоставимом снижении ЧСС и увеличении плотности капилляров миокарда под влиянием метопролола и ивабрадина лишь при применении последнего наблюдали улучшение функции эндотелия [49]. По другим данным, применение ивабрадина у мышей в течение 6 нед с генетическим дефицитом аполипопротеина Е сопровождалось существенным улучшением исходно нарушенной эндотелийзависимой

вазорелаксации, которое с наибольшей вероятностью было достигнуто за счет антиоксидантного эффекта (достоверное уменьшение продукции супероксида/липопероксидов и активности НАДФ-оксидазы в сосудистой стенке) [54a]. Здесь важно отметить, что системная эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев патогенеза ХСН независимо от этиологии, а ее выраженность коррелирует со смертностью таких пациентов [55, 56].

Весьма интересными представляются и результаты изучения эффектов ивабрадина при систолической дисфункции ЛЖ на фоне его реперфузионного повреждения [57]. В отличие от применения плацебо на фоне 3-недельного применения ивабрадина наблюдали, наряду со снижением ЧСС на 15%, достоверное улучшение параметров систолической функции ЛЖ, сопровождавшееся двукратным увеличением экспрессии сопряженного с рианодиновыми рецепторами и принимающего участие в регуляции обмена Ca^{2+} протеина FKBP12/12.6, играющего существенную роль в реализации акта мышечного сокращения [58, 59], дефицит которого характерен для СН [60]. Складывается впечатление, что стимуляция экспрессии FKBP12/12.6 является не зависимым от редукции ЧСС эффектом ивабрадина, поскольку в данном исследовании не отмечено различий в экспрессии других изучавшихся регуляторных белков (фосфоламбан, SERCA2, рианодин, фосфорианодин, Na^+/Ca^{2+} -насос) в группах плацебо и активного лечения. В свете вышеизложенных данных немаловажно отметить, что экспрессия I_f -каналов в кардиомиоцитах при СН возрастает [61], а сами каналы, как теперь установлено, принимают определенное участие в регуляции Ca^+ тока [62].

Накапливающиеся в последнее время сведения о наличии у ивабрадина плеiotропных, не связанных с селективным урежением ЧСС, кардиоваскулярных эффектов должны стимулировать новые исследования в данном направлении. Насколько окажутся значимыми с клинической точки зрения вышеупомянутые эффекты ивабрадина, покажет время.

Не будет преувеличением сказать, что эволюция представлений о клинической роли ингибиторов I_f -тока представляет одну из увлекательных глав в современной кардиологии. Настоящий, и очевидно, далеко не последний успешный этап в развитии этих представлений – использование ивабрадина (Кораксана) для улучшения клинической судьбы пациентов с ХСН – нуждается в практической реализации, в том числе и в отечественном здравоохранении.

Литература

1. Boudoulas H., Rittgers S.E., Lewis R.P. et al. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. Implication for myocardial perfusion // *Circulation*. – 1979. – V. 60. – P. 164-169.
2. Henriksen O., Gadsboll N. Is heart rate reduction beneficial to patients with chronic heart failure? // *Heart Drug*. – 2002. – V. 2. – P. 135-141.
3. Ferrari R., Nesta F., Boraso A. Increased heart failure rate is detrimental: the myocardial metabolic theory // *Europ. Heart J.* – 1999. – V. 1, Suppl H. – H 24. – H 28.
4. Hasenfuss G., Holubarsch C., Herman H.P. et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy // *Europ.Heart J.* – 1994. – V. 15. – P. 164-170.
5. Ferrari R., Ceconi C., Guardigli G. Pathophysiological role of heart rate: from ishaemia to left ventricular dysfunction // *Europ.Heart J.* – 2008. – V. 10 (suppl. F). – P. F7-F10.
6. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – 1477-1482.
7. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif I.C. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // *Europ.Heart J.* – 2005. – V. 26. – P. 967-974.
8. Fosbol E.L. Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either failure or myocardial infarction: The DIAMOND study // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – V. 140. – P. 279-286.
9. 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 randomized controlled trial // *Lancet*.-2008. – V. 372. – P. 817-821.
10. Mc Murray J.J.V., Kendall M.J. Beta-blockers in Heart Failure // London, Martin Dunitz. – 2002. – 108 p.
11. Bristow M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation*. – 2000. – V. 101. – P. 558-569.
12. Sabbah N.H. Biologic rationale for the use of beta-blockers in the treatment of heart failure // *Heart Fail. ReV.* – 2004. – V. 9. – P. 91-97.
13. Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F. et al. Dose of metoprolol CR//XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR//XL randomized intervention trial. // *J. Amer.Coll. Cardiol.* – 2002. – V. 40. – P. 491-498.
14. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 1428-1433.
15. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – V. 334. – P. 1349-1355.
16. Kjekshus J. The effect of heart rate reduction on survival in heart rate // *Medicographia* – 2006. – V. 28. – P. 238-244.
17. McAlister F.A. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – V. 150. – P. 784-794.
18. Tardif J.-C., Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine // *Europ. Heart. J.* – 2006. – V. 8 (Suppl D). – D24-D29.
19. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filipatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Europ. J. Heart. Failure.* – 2008. – V. 10. – P. 933-989.
20. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E. et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization on heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial // *Europ. Heart. J.* – 2006. – V. 27. – P. 178-186.
21. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
22. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352. – P. 225-237.
23. Poole-Wilson P.A. ACE-inhibitors and calcium antagonists in patients after myocardial infarction // *J.Cardiovasc.Pharmacology.* – 1996. – V. 28., Suppl 2. – P. 25-30.
24. The Danish study group on verapamil in myocardial infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT-II) // *Amer. J. Cardiol.* – 1990. – V. 66. – P. 779-785.
25. Braun H.F., Di Francesco D., Noble S.J. How does adrenaline accelerate the heart? // *Nature*. – 1979. – V. 280. – P. 235-236.
26. Irisawa H., Brown H.F., Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node // *Physiol. – ReV.* – 1993. – V. 73. – P. 197-227.
27. Baruscotti M., Di Francesco D. Pacemaker channels // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004. – V. 1015. – P. 111-121.
28. Monnet X., Colin P., Chaleh B. et al. Effect of reduction with ivabradine during exercise-induced myocardial ischemia and stunning // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – V. 299. – P. 1133-1139.
29. Shattock M.J., Rosen M.R. The physiology of the sinoatrial node and the role of the If current // *Dial. Cardiovasc. Med.* – 2006. – V. 11. – P. 5-17.
30. Bois P., Bescond J., Renaudon B., Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells // *Brit. J. Pharmacol.* – 1996. – V. 118. – P. 1051-1057.
31. Camm A.J., Lau C.P. Electrophysiological effects of single intravenous administration of ivabradine (S16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology // *Drugs R.D.* – 2003. – V. 4. – P. 83-89.
32. Colin P., Chaleh B., Hittinger L. et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise // *Amer.J.Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002. – V. 282. – P. H672-H679.
33. Vilaine J.P., Thollon C., Villeneuve N. et al. Procoralan, a new selective If current inhibitor // *Europ.Heart J.Suppl.* – 2003. – V.5. – P. G26-G35.
34. Thollon C., Cambarrat C., Vian J. et al. Electrophysiological effects of S16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: Comparison with UL-FS49 // *Brit. J. Pharmacol.* – 1994. – V. 112. – P. 37-42.
35. Simon L., Chalen B., Puybasset L. et al. Coronary and hemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – V. 275. – P. 659-66.
36. Singh B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate // *J. Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* – 2001. – V. 6. – P. 313-331.
37. Colin P., Chaleh B., Monnet X. et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise // *Amer.J.Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – V. 284. – P. H676-H682.
38. Tardif J., Ford I., Tendera M. et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, an new selective If inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina // *Eur. Heart. J.* – 2005. – V. 26. – P. 2529-2536.
39. Ryzyllo W., Ford I.F., Tendera M.T., Fox K.M. on behalf of the Study Investigators. Antianginal and anti-ischemic effect of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomized, controlled, double-blind trial (Abstract) // *Eur. Heart. J.* – 2004. – V. 25. – P. 878.
40. Fox K.M., Garsia 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. – V. 27. – P. 1341-1381.
41. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. ASSOCIATE Study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blockers therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Heart. J.* – 2009. – V. 30. – P. 540-548.
42. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2008. – V. 372. – P. 807-16.
43. Steg P.G. New insights into coronary artery disease: role of ivabradine // *Eur. Heart. J.* – 2010. – V. 12 (Suppl. C). – C. 11-C15.
44. Mulder P., Barbier S., Chagraoui A., Richard V., Henry J.P. et al. Long-term heart rate reducing induced by the selective If current

- inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – P. 1674-1679.
45. Yamakawa H., Takeuchi M., Takaoka H. et al. Negative chronotropic effect of β -blockers therapy reduces myocardial oxygen expenditure for nonmechanical work // *Circulation*. – 1996. – V. 94. – P. 340-345.
46. Thackray S.D.R., Chosh J.M., Wright G.A. et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with β -blockers // *Heart J.* – 2006. – V. 152. – P. 713.e9-713.e13.
47. Logeart D., Gueffet J.-P., Rouzed F. et al. Heart rate per se impacts cardiac function in patients with systolic heart failure and pacing: a pilot study // *Eur. J. Heart. Failure*. – 2009. – V. 11. – P. 53-57.
48. Milliez P., Smail M., Nehme J., Rodriguez C., Samuel J-L., Delcayre C. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodelling in severe chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296: H435-H441
49. Ulu Nadir; Henning Rob H.; Goris Maaik; Schoemaker Regien G.; van Gilst, Wiek H. Effects of Ivabradine and Metoprolol on Cardiac Angiogenesis and Endothelial Dysfunction in Rats With Heart Failure *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 53(1):9-17, January 2009.
50. Jondeau G., Korewicki J., Vasishtas D. Effects of ivabradine in left ventricular systolic dysfunction and coronary artery disease (Abstract 2637) // *Eur. Heart. J.* – 2004. – V. 25 (Suppl.). – P. 491.
51. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study // *Lancet* – 2010. – V. 376. – P. 875-885.
52. Bohm 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 randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2010. – V. 376. – P. 886-894.
53. Амосова К.М., Андреев Є.В., Задерей І.П. та ін. Антиішемічний ефект івабрадину у поєднанні з бета-блокатором порівняно з підвищенням дози бета-адреноблокатора у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з помірною дисфункцією лівого шлуночка // *Серце і судини*. – 2011. – №1. – С. 50-57.
54. Berdeaux A. Myocardial ischemia: clinical consequences of heart rate reduction // *Medicographia*. – 2007. – V. 29. – P. 307-311.
- 54a. Custodis F., Baumhake M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2008. – V. 117. – P. 2377-2387.
55. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка // *Укр. кардіол. журнал*. 2005. №6. С. 86-89.
56. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalisation, cardi transplantation, or death // *EuroP.Heart J.* – 2005. – V. 26. – P. 65-69.
57. Couvreur N., Tissier R., Pons S. et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression // *Eur. Heart. J.* – 2010. – V. 31. – P. 1529-1537.
58. Loughrey C.M., Seidler T., Miller S.L. et al. Over-expression of FK506-binding protein FKBP12/12.6 alters excitation-contraction coupling in adult rabbit cardiomyocytes // *J. Physiol.* – 2004. – V. 556. – P. 919-934.
59. Prestle J., Janssen P.M., Zeitz O. et al. Overexpression of FK506-binding protein FKBP12/12.6 in cardiomyocytes reduces ryanodine receptor-mediated Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and increases contractility // *Circ Res.* – 2001. – V. 88. – P. 188-194.
60. Marx S.O., Reiken S., Hisamatsu Y. et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12/12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts // *Cell*. – 2000. – V. 101. – P. 365-376.
61. Cerbai E., Sartiani L., DePaoli P. et al. The properties of the pacemaker current I_f in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease // *J.Mol.Cell.Cardiol.* – 2001. – V. 33. – P. 441-448.
62. Michels G., Brandt M.C., Zagidullin N. et al. Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and human native I_f at physiological calcium concentrations // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – V. 78. – P. 466-475.