

Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнительности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах

Гиляревский С. Р.¹, Голшмид М. В.¹, Кузьмина И. М.²

В статье рассматриваются современные представления о роли механической ревааскуляризации миокарда и лекарственной противоишемической терапии в лечении больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС). Приводятся современные данные о сравнительной эффективности противоишемических препаратов, которые стали основанием для разработки концепции “бриллиантового подхода” к лечению больных со стабильным течением ИБС, которая предлагается вместо стандартной тактики с использованием иерархического подхода к выбору противоишемических средств. Рассматриваются особенности применения противоишемических препаратов в определенных клинических ситуациях, у больных с наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями или осложнениями ИБС, а также при вариантах ИБС, в развитии которых играют роль специфические патофизиологические звенья.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тактика лечения, механическая ревааскуляризация.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р.* — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Голшмид М. В. — к.м.н., доцент

кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-9865-4998, Кузьмина И. М. — к.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-9458-7305.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sgilarevsky@rambler.ru

АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОЛТ — оптимальная лекарственная терапия, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФРК — фракционный резерв кровотока, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧВКА — чрескожные вмешательства на коронарных артериях, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 10.10.2019

Рецензия получена 26.10.2019

Принята к публикации 31.10.2019



Для цитирования: Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнительности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):112–121
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-112-121

Modern strategy of treating patients with coronary artery disease: complementarity principle in therapy and new ideas about its role and components

Gilyarevskiy S. R.¹, Golshmid M. V.¹, Kuzmina I. M.²

The article discusses modern ideas about the role of mechanical revascularization and anti-ischemic therapy in the treatment of patients with stable coronary heart disease (CAD). Modern data on the comparative effectiveness of anti-ischemic drugs are presented, which became the basis for the development of “diamond approach” in the treatment of stable CAD. It is proposed instead of standard tactics using a hierarchical approach to the choice of anti-ischemic drugs. The features of the anti-ischemic drugs use in certain clinical situations, in patients with the most common comorbidities or complications of CAD, as well as in CAD variants, in the development of which specific pathophysiological elements play a role, are considered.

Key words: coronary artery disease, treatment strategy, mechanical revascularization.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ²Skifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Gilyarevskiy S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848, Golshmid M. V. ORCID: 0000-0002-9865-4998, Kuzmina I. M. ORCID: 0000-0001-9458-7305.

Received: 14.10.2019 **Revision Received:** 26.10.2019 **Accepted:** 15.11.2019

For citation: Gilyarevskiy S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M. Modern strategy of treating patients with coronary artery disease: complementarity principle in therapy and new ideas about its role and components. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):112–121. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-112-121

Роль чрескожных вмешательств на коронарных артериях и лекарственной терапии в современном лечении больных со стабильным течением ишемической болезни сердца

В течение многих лет продолжались попытки противопоставления лекарственной противоишемической терапии и методов механической реваскуляризации миокарда, коронарного шунтирования и, особенно, чрескожных вмешательств коронарных артерий (ЧВКА) со стентированием коронарных артерий (КА). К настоящему моменту накопилось достаточно много данных, которые позволяют предположить бесплодность таких попыток и обоснованность подхода, при котором противоишемическая терапия и методы механической реваскуляризации дополняют друг друга. Попробуем остановиться подробнее на научных основаниях такой точки зрения.

Напомним, что первые сомнения в эффективности выполнения ЧВКА для улучшения прогноза больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и значимым стенозом КА, выраженность которого оценивалась лишь визуально, были получены в ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [1]. Авторы такого исследования сделали вывод о том, что тактика начального лечения больных со стабильным течением ИБС, основанная на выполнении ЧВКА в дополнение к оптимальной лекарственной терапии (ОЛТ), по сравнению с ее изолированным применением не приводит к снижению риска смерти, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и других тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Очевидно, что сделанные авторами выводы нельзя считать обоснованными в связи с явными методологическими недостатками исследования. Так, нельзя исключить, что у многих больных, включенных в исследование COURAGE, несмотря на визуальные признаки стенозирования КА до 70% и более, на самом деле стенозы КА не были гемодинамически значимыми. Выполнение ЧВКА в участках КА, стеноз которых не приводит к развитию ишемии, неэффективно [2], а возможно, даже вредно [3]. Тщательное выявление стенозированных участков КА, которые обуславливают развитие ишемии, считается важным для получения наибольших преимуществ реваскуляризации у больных со стабильным течением ИБС.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) представляет собой индекс, основанный на результатах измерения давления с помощью специальных электронных датчиков, располагающихся на проводниковом катетере, в ходе выполнения коронарографии; с помощью этого индекса оценивают возможность развития ишемии миокарда за счет стеноза определенного

участка КА [4-7]. Эффективность выполнения ЧВКА с учетом оценки ФРК по сравнению с ЧВКА, основанной только на результатах коронарографии, подтверждена надежными клиническими данными [2, 3, 7-10].

В ходе выполнения исследования FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) [11], по сравнительной оценке эффективности ЧВКА по сравнению с ОЛТ у больных со стабильным течением ИБС и гемодинамически значимым стенозом КА были преодолены методологические недостатки исследования COURAGE. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что у больных со стабильным течением ИБС выполнение ЧВКА с учетом оценки ФРК при использовании стентов с лекарственным покрытием в сочетании с ОЛТ будет более эффективно, чем изолированная ОЛТ, для снижения общей смертности, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или незапланированных госпитализаций, сопровождающихся выполнением неотложной реваскуляризации. Результаты исследования FAME 2 свидетельствовали только о том, что у больных со стабильным течением ИБС и функционально значимым стенозом КА выполнение ЧВКА с учетом ФРК в сочетании с ОЛТ по сравнению с изолированной ОЛТ приводит к уменьшению потребности в выполнении неотложной реваскуляризации в отсутствие влияния на смертность или частоту развития ИМ. Кроме того, нельзя не отметить, что исследование должно было иметь достаточную статистическую мощность для выявления преимуществ ЧВКА с учетом ФРК по сравнению с изолированной ОЛТ по влиянию на основной показатель в течение 2 лет. Однако в исследование было включено лишь 888 больных по сравнению с предполагаемыми 1632 больными в связи с получением данных о снижении основного показателя, но очевидно, что уменьшение объема выборки снижает обоснованность полученных данных.

Наконец, важные данные о роли противоишемической терапии в лечении больного со стабильным течением стенокардии были получены в исследовании ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) [12]. Следует, однако, отметить, что вывод, сделанный авторами в первой публикации, посвященной результатам исследования, скорее, стал поддельной новостью. Вывод был сформулирован таким образом: у больных с выраженным стенозом коронарной артерии и стенокардией, по поводу которой применялась лекарственная терапия, выполнение ЧВКА не приводит к увеличению продолжительности переносимости нагрузки по сравнению с эффектом имитации ЧВКА. Однако очевидно, что выбор критерия оценки, основанного прежде всего на субъективном восприятии переносимости

нагрузки, не допускал обоснованного и полного сравнения эффектов консервативной и инвазивной тактики лечения. Кроме того, в этом исследовании были выявлены и другие определенные методологические недостатки, снижающие ценность полученных выводов. В частности, из группы ЧВКА выбыл только 1 из 104 больных, в то время как из группы ОЛТ 8 из 95 больных [13]. Частота стеноза в устье или проксимальном участке передней межжелудочковой КА или правой КА в группе ЧВКА и группе ОЛТ достигала 53 и 36%, соответственно. Нельзя также не отметить, что отсутствие доказательства преимущества не означает равенства эффекта в исследовании с недостаточной статистической мощностью.

Большой интерес и значимость имеют результаты дополнительного анализа данных об участниках исследования ORBITA, которые были позднее опубликованы в журнале *Circulation* [14]. Результаты такого анализа свидетельствовали о том, что у больных со стабильной стенокардией и тяжелым поражением одной КА более отчетливый эффект ЧВКА по сравнению с имитацией вмешательства (плацебо) отмечался по влиянию на нарушение локальной сократимости при пробе с добутамином и оценкой с помощью эхокардиографии и по показателю отсутствия стенокардии, но не по изменению продолжительности переносимости нагрузки на тредмиле (т.е. по влиянию на основной показатель). Более того, чем меньше были показатель ФПК или показатель мгновенной оценки перепада давления в области стеноза КА (instantaneous wave-free ratio), тем более выраженным было улучшение показателей стресс-эхокардиографии за счет выполнения ЧВКА. То есть, другими словами, преимущества ЧВКА по сравнению с ОЛТ состояли только в уменьшении выраженности ишемии миокарда, в отсутствие преимуществ по влиянию на показатели, в которых учитывались определенные характеристики стенокардии, т.е. на субъективные проявления ИБС.

В настоящее время продолжается РКИ ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) [15], в которое включены 5179 больных со стабильным течением ИБС. Это наиболее крупное исследование по сравнительной оценке эффективности стандартной инвазивной тактики в сочетании с ОЛТ и изолированной ОЛТ. Однако изменение оцениваемых клинических исходов, в частности изменение основного показателя с комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ на комбинированный показатель, состоящий из пяти компонентов, включая частоту остановки кровообращения с успешной реанимацией, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердеч-

ной недостаточности снижает вероятность получения обоснованной информации о влиянии механической реваскуляризации на прогноз. Таким образом, можно предполагать, что в целом результаты исследования ISCHEMIA принципиально не будут отличаться от результатов исследования FAME 2 и не повлияют существенно на тактику лечения больных со стабильным течением ИБС.

Наконец, интерес представляет начатое недавно РКИ ORBITA-2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03742050), двойное слепое РКИ по сравнительной оценке эффектов ЧВКА по сравнению с его имитацией (плацебо) в отсутствие применения базовой противоишемической терапии. Предполагаемая продолжительность наблюдения достигает 12 мес., а окончание исследования планируется в 2022г.

Таким образом, противопоставление лекарственной противоишемической терапии и механической реваскуляризации миокарда представляется недостаточно обоснованным; каждое из вмешательств имеет свою точку приложения и такие вмешательства во многих случаях дополняют друг друга. Каковы же современные представления об эффективности применения противоишемической лекарственной терапии и о доказательной базе их использования? Далее остановимся подробнее на таких вопросах.

Краткая история применения средств для лечения стенокардии

Первым эффективным средством для лечения стенокардии стал амилнитрат, сообщение о применении которого было опубликовано в 1867г [16], а в 1879г были опубликованы данные о преимуществах применения нитроглицерина [17]. Однако до 1964г, когда в клиническую практику был внедрен первый β -блокатор пропранолол, не было сообщений о внедрении в практику противоишемических средств для длительного лечения больных со стабильным течением стенокардии [18]. Об эффектах антагонистов кальция (АК) стало известно в 1964г [19], но препараты, относящиеся к такому классу, были внедрены в клиническую практику для лечения стенокардии лишь в 1975г [20]. Примерно в это же время в качестве терапии для длительного лечения начали использовать длительно действующие нитраты в виде изосорбида динитрата [21], созданные до этого препараты, относящиеся к такому классу, не получили широкого распространения из-за быстрого развития толерантности [22]. В последующем в клиническую практику были внедрены модуляторы метаболизма (триметазидин) [23]; препарат, приводящий к зависимому от аденозинтрифосфата открытию калиевых каналов (никорандил) [24]; ингибитор I_r каналов (ивабрадин) [25] и блокатор поздних натриевых каналов (ранолазин) [26].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, препараты, применяемые для

уменьшения клинических проявлений стенокардии, классифицируются как препараты 1-го ряда (β -блокаторы, АК с применением короткодействующих нитратов при необходимости) и препараты 2-го ряда (длительно действующие нитраты, никорандил, ивабрадин, триметазидин и ранолазин). Причем препараты 2-го ряда рекомендуют использовать как препараты резерва при непереносимости или противопоказаниях к применению препаратов 1-го ряда или при недостаточной эффективности [27]. Однако такое разделение противоишемических препаратов на препараты 1-го и 2-го ряда, по мнению экспертов, представляется достаточно условным в связи с отсутствием обоснованных доказательных данных о преимуществах препаратов, относящихся к препаратам 1-го ряда по сравнению с препаратами, относящимися к средствам 2-го ряда.

Сравнительная эффективность современных противоишемических средств

В ходе выполнения метаанализа Ferrari R, et al. [28] попытались ответить на вопрос о различиях современных противоишемических препаратов по противоишемическому действию. В базах данных MEDLINE и EMBASE выполняли поиск статей, опубликованных на английском языке, с результатами исследований по оценке эффективности лечения стенокардии у больных со стабильным течением коронарной болезни сердца. В анализ включали двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования с параллельными группами, в которых оценивали эффекты применения двух противоишемических средств, в которые было включено не менее 100 больных (по 50 больных в каждой группе), которых наблюдали в течение не менее одной недели. В анализ не включали исследования, в ходе выполнения которых сравнивали эффективность препаратов, относящихся к одному классу. В качестве критерия оценки учитывали влияние применения препаратов на основной показатель переносимости физической нагрузки по данным нагрузочных тестов. Если в исследовании использовался комбинированный основной показатель, то в ходе выполнения анализа учитывали только продолжительность переносимости физической нагрузки.

Было найдено 72 РКИ по сравнительной оценке двух антиангинальных препаратов, которые были опубликованы с 1964г и в целом включали 7034 больных. В целом критериям включения удовлетворяли 13 РКИ [29-41], в 9 из которых было включено от 100 до 300 больных (>50 больных в каждой группе). В остальные 4 РКИ было включено >300 больных (>150 больных в каждую группу) [33, 38, 39, 41].

В ходе выполнения таких исследований сравнивали влияние на основной показатель приема β -блокаторов и противоишемических средств, отно-

сящихся к другим классам; АК и противоишемических средств, относящихся к другим классам, а также длительно действующих нитратов и противоишемических средств, относящихся к другим классам. В 9 РКИ, включавших от 100 до 300 больных в целом, изучали эффекты препаратов у 1611 больных [29-32, 34-37, 40]. Только в ходе выполнения одного РКИ было отмечено преимущество приема метопролола по сравнению с приемом нифедипина по влиянию на основной показатель (продолжительность периода до снижения сегмента ST от изоэлектрической линии на 1 мм), но в отсутствие увеличения общей продолжительности переносимости нагрузки [31]. Таким образом, результаты ни одного из исследований не указывали на преимущества приема противоишемического препарата, относящегося к одному классу, по сравнению с приемом противоишемического препарата, относящегося к другому классу, по влиянию на общую продолжительность переносимости физической нагрузки.

В четырёх РКИ, включавших >300 больных, эффекты исследуемых препаратов в целом изучали у 2818 больных. Однако и при анализе таких РКИ ни в одном случае не были отмечены преимущества приема одного противоишемического препарата по сравнению с другим (в таких исследованиях изучали эффекты приема β -блокаторов, АК и ингибиторов I_f каналов). Причем в 3 из этих РКИ были сходные результаты для сравниваемых препаратов и в 1 РКИ почти сходное улучшение в переносимости физической нагрузки [33, 38, 41]. Причем следует отметить, что большинство РКИ, включенных в метаанализ, были выполнены до 2010г [41].

Таким образом, сделан вывод об ограниченности современных доказательных данных об эффективности применения противоишемических препаратов. Имеется мало данных о том, что препараты, относящиеся к одному классу противоишемических препаратов, имеют преимущества перед препаратами, относящимися к другому классу. Причем авторы метаанализа считают, что современные клинические рекомендации по выбору определенной тактики противоишемической терапии основаны не столько на научных данных, сколько на сложившихся представлениях экспертов [28]. Кроме того, авторы метаанализа на основании полученных в ходе выполнения данных предложили новый алгоритм выбора противоишемической терапии, который был назван ими "бриллиантовый подход" [42]. Далее будут представлены основные принципы такого подхода.

"Бриллиантовый подход" к выбору противоишемической терапии у больных со стабильным течением ИБС

Группа экспертов, проанализировав имеющиеся доказательные данные об эффектах противоишеми-

ческих препаратов, предложили более свободный алгоритм выбора препаратов для лечения больного с ишемией миокарда и стабильным течением ИБС [42, 43]. “Бриллиантовый подход” к выбору терапии подразумевает выбор определенных противоишемических средств или состава комбинированной противоишемической терапии с учетом индивидуальных характеристик больного, а не формального деления таких препаратов на средства 1-го или 2-го ряда, т.е. деления, не имеющего научных оснований. Было достигнуто согласованное мнение экспертов о большей приемлемости использования “бриллиантового подхода” по сравнению с современными клиническими рекомендациями при выборе врачами оптимального индивидуального режима противоишемической терапии, как в виде монотерапии, так и в виде сочетанного применения таких средств.

Таким образом, в соответствии с “бриллиантовым подходом” к выбору противоишемической терапии, назначение определенных препаратов зависит от специфических патофизиологических звеньев развития ИБС у конкретного больного, а также от наличия у него определенных сопутствующих заболеваний.

Рассмотрим определенные клинические ситуации или определенные механизмы развития стенокардии, от которых будет зависеть выбор противоишемических препаратов в соответствии с “бриллиантовым подходом”.

Частота сердечных сокращений

Назначение препаратов, уменьшающих частоту сердечных сокращений (ЧСС), таких как β-блокаторы, недигидропиридиновые АК (дилтиазем и верапамил), а также ивабрадин, будет предпочтительной тактикой при ЧСС >70 уд./мин. Добавление ивабрадина к терапии β-блокатором будет эффективным и безопасным, если ЧСС сохраняется на уровне 70 уд./мин или более [44], но сочетанный прием ивабрадина с дилтиаземом или верапамилем однозначно противопоказан [45]. Применение препаратов с сосудорасширяющим действием, таких как дигидропиридиновые АК и нитраты, менее предпочтительны в таких случаях, так как их прием может привести к увеличению ЧСС. При необходимости возможно сочетание с другими противоишемическими средствами. Однако сочетанный прием β-блокаторов и дилтиазема или верапамила не рекомендуется из-за риска развития атриовентрикулярной блокады высокой степени. В настоящее время отсутствует согласованное мнение об оптимальной целевой ЧСС. В соответствии с мнением экспертов Европейского медицинского агентства, препараты, снижающие ЧСС следует назначать при ЧСС >70 уд./мин, но дозу таких препаратов следует уменьшать, если ЧСС снижается <50-55 уд./мин.

При низкой ЧСС (в диапазоне от 50 уд./мин и менее до 55 уд./мин), препараты, снижающие ЧСС,

однозначно противопоказаны. Предпочтительным противоишемическим препаратом в таких случаях будут дигидропиридиновые АК, нитраты и/или никорандил, так как прием таких средств может повышать ЧСС за счет рефлекторного повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кроме того, можно учитывать применение таких противоишемических препаратов, как ранолазин и триметазидин.

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии сочетанный прием β-блокаторов и дигидропиридиновых АК считается предпочтительной тактикой противоишемической терапии. По мнению авторов согласованного мнения, у больных с ИБС не следует снижать артериальное давление (АД) до уровня <130/80 мм рт.ст., так как имеются данные о J-образной зависимости между уровнем АД, прогнозом больных с ИБС и артериальной гипертензией [46]. Кроме того, эксперты, предложившие “бриллиантовый подход”, не считают обоснованным снижать АД до более низкого уровня даже у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

Артериальная гипотония

Такие препараты, как АК, нитраты и β-блокаторы, прием которых может приводить к существенному снижению АД, не должны применяться у больных стенокардией и низким уровнем АД, так как это может привести к ухудшению перфузии миокарда. Отсутствуют определенные пороговые уровни АД, которые бы однозначно указывали на чрезмерно высокое или чрезмерно низкое АД у больного с ИБС. Однако, учитывая имеющиеся данные, можно предполагать, что обоснованным пороговым уровнем АД может быть уровень систолического и диастолического АД 130 и 80 мм рт.ст., соответственно [46]. У больных с низким уровнем АД использование ивабрадина (при исходно повышенной ЧСС), ранолазина или триметазида будет предпочтительным.

Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность

При стенокардии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка как при наличии клинически явной сердечной недостаточности, так и в ее отсутствие, в соответствии с большим числом доказательств, показан прием β-блокаторов, который может также уменьшить тяжесть стенокардии и эффективен для снижения смертности и частота развития осложнений в таких случаях [47, 48]. Такие преимущества, вероятно, непосредственно связаны со снижением ЧСС за счет применения β-блокаторов. Если ЧСС остается повышенной (>70 уд./мин), несмотря на прием оптимальной дозы β-блокатора, при сохранении синусового ритма следует учитывать добавле-

ние ивабрадина. Результаты исследования SHIFT [49] свидетельствовали о том, что снижение ЧСС за счет применения ивабрадина приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Причем сходные преимущества добавления ивабрадина были отмечены и в подгруппе больных с хронической стабильной стенокардией [50]. Применение верапамила и дилтиазема в такой ситуации следует избегать, так как прием таких препаратов может привести к дальнейшему ухудшению функции левого желудочка. Наконец, следует отметить, что результаты метаанализа небольших РКИ свидетельствовали о преимуществах приема триметазидина в дополнение к стандартной терапии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью [51].

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) может усиливать клинические проявления стенокардии за счет повышения ЧСС. Следовательно, применение β -блокаторов или недигидропиридиновых АК должны быть предпочтительной терапией в таких случаях. В то же время, прием ивабрадина, селективного блокатора I_f каналов будет неэффективен при ФП, и, более того, может даже увеличивать частоту развития аритмии. Так, по данным метаанализа, прием ивабрадина по сравнению с плацебо увеличивал на 15% относительный риск развития ФП [52]. В ходе выполнения исследования SIGNIFY прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался более высокой частотой развития ФП, которая составляла 5,3 и 3,8%, соответственно. В связи с этим применение ивабрадина у больных со стабильным течением стенокардии противопоказано. Приема дигидропиридиновых АК и нитратов или никорандила также следует избегать в такой ситуации, так как их применение может приводить к дальнейшему увеличению ЧСС, в то время как другие противоишемические препараты можно добавлять к β -блокаторам для уменьшения выраженности клинических проявлений стенокардии. Причем, добавление ранолазина в таких случаях может быть обосновано, так как имеются данные о возможности профилактики развития суправентрикулярных аритмий и ФП за счет его использования [53, 54].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) часто связан с развитием атеросклероза КА и ранее считался эквивалентом ИБС. Обычно у больных с ИБС и сопутствующим СД имеется более выраженная ишемия миокарда, как с клиническими проявлениями, так и в ее отсутствие. При лечении хронической стабильной стенокардии у таких больных предпочтительно назначение препа-

ратов, оказывающих положительное влияние на метаболические показатели, или, по крайней мере, не влияющие на них. Теоретически триметазидин должен оказывать положительное влияние на такие показатели за счет улучшения утилизации глюкозы в условиях ишемии миокарда. Кроме того, в ходе выполнения двойного слепого РКИ, включавшего больных с кардиомиопатией неишемической природы, было отмечено повышение чувствительности к инсулину и уменьшение концентрации глюкозы в крови [55]. Для ранолазина также были получены данные о положительном влиянии на метаболические показатели, в частности, на уровень гликированного гемоглобина [56] у больных со стабильным течением стенокардии и СД 2 типа в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

В течение многих лет считалось, что применение β -блокаторов способствует развитию СД и препятствует снижению уровня глюкозы в крови. По этой причине применение β -блокаторов старались избегать у больных с СД и хронической стабильной стенокардией. Однако β -блокаторы с сосудорасширяющим действием, карведилол и небиволол, могут улучшать чувствительность к инсулину, в целом не оказывая отрицательного влияния на уровень глюкозы в крови [57]. Препараты, относящиеся к другим классам, могут использоваться для уменьшения выраженности ишемии миокарда у больных с СД.

Хроническая болезнь почек

Сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) относится к факторам риска развития осложнений ИБС и частым сопутствующим заболеванием, которые могут влиять на выбор терапии. К сожалению, тактика лечения больных, относящихся к такой группе, изучена недостаточно, так как обычно ХБП была критерием исключения из исследований. Можно тем не менее отметить, что ранолазин и триметазидин не следует применять при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Кроме того, ранолазин характеризуется интенсивным метаболизмом в печени с помощью ферментов семейства цитохрома P450 и экскретируется преимущественно почками. У больных с умеренным нарушением функции печени или почек концентрация ранолазина в крови повышается на 50-60% [58]. Сходные ограничения имеются и для триметазидина. Следовательно, триметазидин и ранолазин не следует применять у больных со стабильным течением стенокардии и ХБС. Ограничений для применения других противоишемических препаратов нет.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) нередко встречается у больных с ИБС, так

как у таких заболеваний много общих факторов риска. Кроме того, в мире ХОБЛ относится к третьей по частоте причине смерти [59]. Результаты обсервационных исследований свидетельствовали о том, что у больных с ХОБЛ риск развития сердечной недостаточности и коронарной болезни сердца повышен в 3 и 2 раза, соответственно [59].

В течение многих лет применение β -блокаторов не рекомендовали у больных с ХОБЛ из-за опасений по поводу отрицательного влияния на функцию легких. Действительно, блокада β_2 -адренорецепторов может приводить к спазму бронхов и ухудшению функции легких. Имеющиеся данные позволяют предположить, что прием селективных β_1 -адреноблокаторов обычно хорошо переносится больными с ХОБЛ и может положительно влиять на выживаемость и даже парадоксально — на реактивность бронхов [60]. Учитывая высокую селективность к β_1 -адренорецепторам, бисопролол может считаться единственным β -блокатором, который не противопоказан у больных с ХОБЛ.

Однако сопутствующая бронхиальная астма считается абсолютным противопоказанием к назначению β -блокаторов, как и ХОБЛ с повышенной реактивностью бронхов. У таких больных при лечении хронической стабильной стенокардии в случае необходимости снижения ЧСС предпочтительным должно быть назначение ивабрадина, дилтиазема или верапамила. У больных с хронической стабильной стенокардией и сохраненной функцией желудочков предпочтительным считается применение АК или нитратов, так как прием β -блокаторов в таких случаях не будет каких-либо преимуществ по влиянию на прогноз. При наличии сопутствующей легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка не рекомендуется применять недигидропиридиновые АК и неселективные β -блокаторы.

Заболевание периферических артерий

Перемежающаяся хромота, относящаяся к наиболее частым клиническим проявлениям заболевания периферических артерий (ЗПА), обусловленных атеросклерозом, часто сочетается с хронической стабильной стенокардией, особенно, у больных с СД [61]. Нередко перемежающаяся хромота, которая ограничивает переносимость физической нагрузки, маскирует клинические проявления хронической стабильной стенокардии. У больных с ЗПА и хронической стабильной стенокардией имеется повышенный риск смерти, следовательно, таким больным требуется более интенсивное лечение.

В качестве стандартной терапии в таких случаях применение β -блокаторов считалось обоснованным в связи с представлениями об их противоишемическом действии и эффективности, в том числе и при

сопутствующем ЗПА. Однако высказывались сомнения в обоснованности такой тактики из-за возможного отрицательного влияния приема β -блокаторов на гемодинамику, включая снижение минутного объема и блокирование адренорецепторов, которые уравнивают эффекты стимуляции α -адренорецепторов, что приводит к сужению сосудов [61, 62]. В 2013г эксперты Британской медицинской ассоциации сделали заключение о противопоказаниях к применению β -блокаторов у больных с тяжелым ЗПА [63]. С другой стороны, в том же году результаты систематического обзора, выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества, не указывали на убедительные данные об обоснованности отказа от применения β -блокаторов у больных с ЗПА [64]. Учитывая ограниченность надежных и современных данных, авторы согласованного мнения, предлагающего использование “бриллиантового подхода” считают обоснованным избегать применения β -блокаторов или применять их с осторожностью у больных с хронической стабильной стенокардией и ЗПА [42]. Следует также отметить, что в случае критической ишемии конечностей следует избегать назначения АК и нитратов, так как снижение АД в таком случае может оказывать отрицательное действие. В такой ситуации предпочтительным считается прием противоишемических препаратов, относящихся к другим классам, т.е. ивабрадина, ранолазина или триметазидина).

Нарушения атриовентрикулярной проводимости

У больных с хронической стабильной стенокардией часто имеются нарушения атриовентрикулярной проводимости различной степени. Прием β -блокаторов и недигидропиридиновых АК приводит к замедлению атриовентрикулярного проведения и даже может обуславливать развитие полной атриовентрикулярной блокады и межжелудочковой диссинхронии [42]. Следовательно, у больных с атриовентрикулярной блокадой II степени применение β -блокаторов абсолютно противопоказано. Для уменьшения симптомов стенокардии в таких случаях предпочтение следует отдавать препаратам, относящихся к другим классам.

Гипертиреоз

Гипертиреоз характеризуется повышенным синтезом и секрецией тиреоидных гормонов в щитовидной железе. Хорошо известно о связи между гипертиреозом и патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. У больных с гипертиреозом в 3 раза увеличивается риск развития ФП и в последующем сердечной недостаточности [65]. Тиреоидные гормоны могут непосредственно влиять на факторы, от которых зависит потребление миокардом кислорода, что у больных с коронарной болезнью сердца

и даже при неизменных КА (по данным ангиографии) может обуславливать развитие хронической стабильной стенокардии. Повышенная концентрация тиреоидных гормонов может приводить к спазму КА [66]. Предпочтительным в таких случаях считают прием неселективного β -блокатора (пропранолола) или дилтиазема, верапамила или ивабрадина в случае наличия противопоказаний к применению β -блокаторов. Прием вазодилататоров считается нецелесообразным из-за увеличения риска развития рефлекторной тахикардии.

Вазоспастическая стенокардия

При таком варианте стенокардии предпочтения отдают применению АК и длительно действующим нитратам. Прием любых АК может предотвратить развитие спазма КА примерно у 90% больных. Несмотря на эффективность применения длительно действующих нитратов, рекомендуется интермиттирующий прием с целью профилактики толерантности к нитратам. Применение β -блокаторов противопоказано, так как они могут предрасполагать к спазму КА за счет блокирования β -адренорецепторов, которые уравновешивают эффекты стимуляции α -адренорецепторов, что нивелирует сосудорасширяющее действие стимуляции β -адренорецепторов. У больных с устойчивой к лечению стенокардии можно попытаться применить высокую дозу АК. В отдельных случаях в отсутствие ответной реакции на прием большой дозы АК может быть эффективна симпатэктомия [67].

Микрососудистая стенокардия

Отсутствуют доказательства эффективности применения препаратов, относящихся к определенному классу, для лечения больных с микрососудистой стенокардией. Возможно, это обусловлено ограниченными данными о причинах и патофизиологических звеньях развития такой стенокардии, а также вариабельностью ответной реакции на терапию в таких случаях. В течение многих лет в качестве стандартной терапии в таких случаях рекомендовали прием β -блокаторов, АК и нитратов, несмотря на то что примерно у 30% больных сохраняются приступы и на фоне терапии. Тем не менее, прием β -блокаторов может считаться предпочтительным при наличии признаков повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [27]. Предполагалось, что прием ранолозина может уменьшать компрессию микрососудов сердца [68] и улучшать ауторегуляцию коронарного сосудов [69]. Однако в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного РКИ, включавшего женщин со стенокардией напряжения при отсутствии обструктивного поражения КА, прием ранолозина в целом не приводил к статистически значимому про-

тивоишемическому эффекту, за исключением отдельных больных со сниженным резервом коронарного кровотока [70].

Имеются данные о том, что прием ивабрадина может улучшить коллатеральное кровообращение и резерв коронарного кровотока у больных с микрососудистой стенокардией [71, 72]. Причем применение ивабрадина было более эффективно по сравнению с приемом бисопролола, несмотря на сходное снижение ЧСС [72]. Следовательно, еще предстоит уточнить оптимальные подходы к противоишемической терапии у больных с микрососудистой стенокардией, и пока такая терапия остается в значительной степени эмпирической. Снижение ЧСС за счет приема β -блокаторов, дилтиазема, верапамила или ивабрадина можно учитывать, так как такая терапия приведет к увеличению продолжительности диастолы и улучшению перфузии миокарда. Полезным также может быть назначение ранолозина или триметазидина.

Причем имеются доказательства эффективности применения триметазидина у пациентов с микрососудистой стенокардией [73]. В ходе выполнения открытого РКИ, включавшего 60 пациентов с микрососудистой стенокардией, прием триметазидина не только приводил к более выраженному уменьшению симптомов стенокардии по сравнению со стандартной терапией, включавшей β -блокаторы и антагонисты кальция, но обуславливал улучшение перфузии миокарда и функции эндотелия, вероятно, за счет уменьшения концентрации эндотелина-1 в крови и уменьшения выраженности свободнорадикального окисления [74]. К очевидным преимуществам триметазидина следует отнести отсутствие лекарственных взаимодействий, что становится важным преимуществом в условиях полифармакотерапии у большинства больных с ИБС. Триметазидин не рекомендуют применять лишь у больных с паркинсонизмом и тяжелой почечной недостаточностью.

У больных со сниженным болевым порогом может быть обоснованным назначение антагонистов аденозина или препаратов, применяемых для лечения хронической боли, например, трициклического антидепрессанта имипрамина, а также другие подходы к терапии.

Заключение

Учитывая сходную эффективность противоишемических препаратов, а также ограниченный уровень доказательности и отсутствие данных о влиянии на выживаемость о вмешательствах, влияющих на ишемию миокарда у больных со стабильным течением ИБС, не представляется обоснованным выделять противоишемические препараты 1-го или 2-го ряда, а также противопоставлять инвазивную и консервативную тактику лечения ИБС. Более того, боль-

ные со стабильным течением ИБС и хронической стабильной стенокардии нередко имеют несколько сопутствующих заболеваний, а причина стенокардии может быть обусловлена разными патофизиологическими звеньями. Кроме того, некоторые препараты, например, триметазидин, имеют дополнительные свойства, которые могут полезны при наличии определенных сопутствующих заболеваний или определенных механизмах хронической стабильной стенокардии. В таких случаях “бриллиантовый подход”

к выбору терапии становится наиболее приемлемой тактикой для обеспечения оптимальной противоишемической терапии у широкого круга больных. Можно считать, что такой подход к лечению отражает “принцип дополтельности” в терапии больных с ИБС.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
2. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928-34.
3. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-24.
4. Pijls NHJ, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354-67.
5. De Bruyne B, Pijls NHJ, Paulus WJ, et al. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:119-26.
6. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89:1013-22.
7. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334:1703-8.
8. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2009;120:1505-12.
9. Muller O, Mangiacapra F, Ntalianis A, et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:1175-82.
10. Puymirat E, Pearce A, Mangiacapra F, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:62-8.
11. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001.
12. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:31-40.
13. Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Lüscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J.* 2018;39:963-5. doi:10.1093/eurheartj/ehx796.
14. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, et al. Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio as Predictors of the Placebo-Controlled Response to Percutaneous Coronary Intervention in Stable Single-Vessel Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2018;138:1780-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033801.
15. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial. [Accessed in 2018 March 4]. Available at <https://www.ischemiatrial.org/>.
16. Lauder Brunton T. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet.* 1867;90:97-8.
17. Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet.* 1879;113:225-7.
18. Srivastava SC, Dewar HA, Newell DJ. Double-blind trial of propranolol (Inderal) in angina of effort. *Br Med J.* 1964;2:724-5.
19. Melville KI, Shister HE, Huq S. Iproveratril: experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. *Can Med Assoc J.* 1964;90:761-70.
20. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res.* 1983;52:13-6.
21. Goldberg LPI. En studie over sorbiddinitrats karleffekt. (A study of the vascular effect of sorbide dinitrate). *Nordisc Med.* 1946;29:190-3.
22. Berlin R. Historical aspects of nitrate therapy. *Drugs.* 1987;33(Suppl 4):1-4.
23. Mehrotra TN, Bassadone ET. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. *Br J Oin Pract.* 1967;21:553-4.
24. Sakai K, Shiraki Y, Nabata H. Cardiovascular effects of a new coronary vasodilator N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (SG-75): comparison with nitroglycerin and diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1981;3:139-50.
25. Vilaine JP. The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res.* 2006;53:424-34.
26. Jain D, Dasgupta P, Hughes LO, et al. Ranolazine (RS-43285): a preliminary study of a new anti-anginal agent with selective effect on ischemic myocardium. *Eur J An Pharmacol.* 1990;38:111-4.
27. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
28. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J.* 2019;40:190-4. doi:10.1093/eurheartj/ehy504.
29. van der Does R, Eberhardt R, Derr I, Ehmer B. Efficacy and safety of carvedilol in comparison with nifedipine sustained-release in chronic stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19:S122-S127.
30. Gueronprez JL, Blin P, Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 1993;14:30-4.
31. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1516-21.
32. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *J Clin Pharmacol.* 1994;37:279-88.
33. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J.* 1996;17:96-103.
34. Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:95-100.
35. The SWAN study group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study. *J Clin Basic Cardiol.* 1999;2:213-7.
36. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, et al. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol.* 2000;23:763-70.
37. Koylan N, Bilge AK, Adalet K, et al. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol.* 2004;59:644-50.
38. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-36.
39. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs.* 2007;67:393-405.
40. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J.* 2007;71:826-33.
41. Li Y, Jing L, Li Y, et al. The efficacy and safety of ivabradine hydrochloride versus atenolol in Chinese patients with chronic stable angina pectoris. *Pharmacoevidenc Drug Saf.* 2014;23:1183-91.
42. Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:120-32. doi:10.1038/nrcardio.2017131.
43. Pavasini R, Camici PG, Crea F, et al. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. *Int J Cardiol.* 2019;283:55-63. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.008.
44. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30:540-8. doi:10.1093/eurheartj/ehn571.
45. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:1091-9. doi:10.1056/NEJMoa1406430.

46. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388:2142-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
47. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-53. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.032.
48. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340-9. doi:10.1001/jama.2012.12559.
49. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):847-9.
50. Borer JS, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure plus Angina Pectoris. *Cardiology*. 2017;136:138-44. doi:10.1159/000449243.
51. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97:278-86. doi:10.1136/hrt.2010.208751.
52. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100:1506-10. doi:10.1136/heartjnl-2014-305482.
53. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116:1647-52.
54. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, et al. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1048-56. doi:10.1161/CIRCEP.115.002856.
55. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(12):1250-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778019.
56. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27:42-8.
57. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
58. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(5):469-91.
59. Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med*. 2012;12:26. doi:10.1186/1471-2466-12-26.
60. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-87. doi:10.1001/archinternmed.2010.112.61.
62. George CF. Beta-receptor blocking agents. *Prescribers J*. 1974;14:93-8.
63. Joint Formulary Committee. *British National Formulary Vol. 65* (Pharmaceutical Press, 2013).
64. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD005508. doi:10.1002/14651858.CD005508.pub3.
65. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-18. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
66. Masani ND, Northridge DB, Hall RJ. Severe coronary vasospasm associated with hyperthyroidism causing myocardial infarction. *Br Heart J*. 1995;74:700-1.
67. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2012;161:e7-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.006.
68. Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol*. 2015;181:376-81. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.055.
69. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography*. 2015;32:516-21. doi:10.1111/echo.12674.
70. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*. 2016;37:1504-13. doi:10.1093/eurheartj/ehv647.
71. van der Hoeven NW, van Royen N. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease, another funny aspect of the funny channel? *Heart*. 2014;100:98-9. doi:10.1136/heartjnl-2013-305045.
72. Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Beyond the Heart Rate. *Adv Ther*. 2015;32:757-67. doi:10.1007/s12325-015-0237-x.
73. Nalbantgil S, Altintig A, Hasan Y, et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina. *Int J Angiol*. 1999;8:40-3. doi:10.1007/BF01616842.
74. Leonova IA, Boldueva S, Zakharova O, Gaykovaya L. Trimetazidine improves symptoms and reduces microvascular dysfunction in patients with microvascular angina. *Eur Heart J*. 2017;38:ehx501.P887. doi:10.1093/eurheartj/ehx501.P887.