Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование)

Сергей Владимирович Поветкин*, Юлия Владимировна Лунева

Курский государственный медицинский университет
Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Цель. Изучить терапевтическую эффективность и безопасность дженерического препарата ивабрадина в сравнении с оригинальным препаратом у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В открытое рандомизированное пилотное исследование с перекрестным дизайном было включено 20 больных стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК). Критерий включения: частота сердечных сокращений более 70 уд/мин на фоне применения бета-адреноблокаторов. Коморбидная кардиальная патология была представлена артериальной гипертензией 1-3 степени, хронической сердечной недостаточностью I-III ФК. Исходно все пациенты прошли клиническое обследование. Пациенты рандомизированы в группу 1 приема оригинального (Кораксан®, Сервье; Сердикс, Россия) или группу 2 приема дженерического (Раеном®, Гедеон Рихтер, Венгрия) препарата ивабрадина (дополнительно к проводимой терапии) в дозе 5 мг 2 р/сут. В течение последующего месяца осуществляли еженедельный контроль за состоянием больных, при необходимости, проводили коррекцию доз используемых препаратов для достижения целевых значений клинических показателей. После 4-х нед терапии в группах проводили замену препарата на сравниваемый в эквивалентных дозах, и наблюдали пациентов еще в течение 4-х нед.

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений ($82,5 \pm 6,63$ до $66,3 \pm 6,18$ уд/мин в 1 группе и с $83,0 \pm 6,18$ до $67,6 \pm 5,97$ уд/мин во 2 группе; $p < 0,01$ для обеих групп) и артериального давления в обеих группах в течение первых 4-х нед наблюдения. Также отмечено уменьшение числа еженедельных ангинозных приступов (76,1%; $p < 0,01$) и числа принимаемых сублингвально таблеток нитроглицерина (78,0%; $p < 0,01$) в 1-й группе против 75,2% ($p < 0,01$) и 76,7% ($p < 0,01$), соответственно, во 2-й группе. Средняя суточная доза ивабрадина у пациентов 1-й группы составляла 10 мг, у больных 2-й группы – 11 мг ($p > 0,05$). Сравнение степени изменения изучаемых параметров в процессе лечения не выявило статистически значимых отличий между группами. Выполненная после 4-х нед терапии замена препаратов в каждой группе обеспечивала сохранение достигнутого эффекта лечения. В течение 8-ми нед наблюдения не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций на фоне применения изучаемых препаратов.

Заключение. Проведенное пилотное сравнительное исследование показало наличие у изучаемого дженерического препарата ивабрадина терапевтического эффекта, сопоставимого с оригинальным препаратом, однако необходимо проведение исследований на большем количестве пациентов.

Ключевые слова: ивабрадин, оригинальный препарат, дженерический препарат, стабильная стенокардия.

Для цитирования: Поветкин С.В., Лунева Ю.В. Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):34-39. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39

Study of Clinical Efficacy of Original and Generic Drugs of Ivabradine in Patients with Stable Angina (Comparative Study)

Sergey V. Povetkin*, Julia V. Luneva

Kursk State Medical University. Karla Marxa ul., 3, Kursk, 305041 Russia

Aim. To study the therapeutic efficacy and safety of generic drug of ivabradine in comparison with the original drug in patients with stable angina.

Material and methods. Patients with stable angina of II-III functional class ($n=20$) were included into an open randomized pilot study with a cross-sectional design. Inclusion criterion: heart rate >70 beats/min during the use of beta-blockers. The comorbid cardiac pathology was represented by arterial hypertension of 1-3 degrees and chronic heart failure of I-III functional class. Initially, all patients underwent a clinical examination. Patients were randomized into the Group 1 receiving the original (Coraxan®, Servier, Serdix, Russia) or Group 2 receiving generic (Raenom®, Gedeon Richter, Hungary) drug of ivabradine (in addition to ongoing therapy), 5 mg BID. During the following month, the patients were monitored weekly. If necessary, the doses of the studied drugs were adjusted to achieve the target values of clinical indicators. After 4 weeks of therapy, study drugs in groups were replaced in equivalent doses; patients were observed for another 4 weeks.

Results. A statistically significant decrease in heart rate (from 82.5 ± 6.63 to 66.3 ± 6.18 beats/minute in Group 1 and from 83.0 ± 6.18 to 67.6 ± 5.97 beats/min in the 2nd group, $p < 0.01$ for both) and in blood pressure level was found in groups during the first 4 weeks of follow-up. Besides, there was a reduction in a number of weekly anginal attacks (76.1%, $p < 0.01$) and sublingual nitroglycerin tablets (78.0%, $p < 0.01$) in Group 1 as well as in Group 2 (75.2%, $p < 0.01$ and 76.7%, $p < 0.01$), respectively. The average daily dose of ivabradine in patients of the first group was 10 mg, in patients of the second group – 11 mg ($p > 0.05$). Comparison of changes in the studied parameters during the treatment did not reveal statistically significant differences between the groups. Replacement of drugs in each group after 4 weeks of therapy ensured the preservation of the achieved effect of treatment. No adverse events were recorded during the 8-week course of treatment in both groups.

Conclusion. A pilot comparative study showed that the studied generic drug of ivabradine has a therapeutic effect comparable to the original drug, but studies with a larger number of patients are necessary.

Keywords: ivabradine, original drug, generic drug, stable angina.

For citation: Povetkin S.V., Luneva J.V. Study of Clinical Efficacy of Original and Generic Drugs of Ivabradine in Patients with Stable Angina (Comparative Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):34-39. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39

Received / Поступила: 12.02.2018

Accepted / Принята в печать: 15.02.2018

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
Psv46@kursknet.ru

В настоящее время одним из основных направлений в антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения является использование пульсурежающих препаратов. В первую очередь, речь идет о бета-адреноблокаторах (БАБ), реже используются недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БМК), хотя с их помощью не у всех пациентов с указанной патологией возможно достичь целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). В таких случаях дальнейшая коррекция ЧСС может быть реализована за счет дополнения терапии БАБ представителем ингибиторов If-каналов ивабрадином, или назначения последнего вместо БАБ при его непереносимости [1-3].

Важным практическим аспектом терапии больных стабильной стенокардией напряжения является выбор оригинальных или дженерических препаратов. Последние должны обладать не только фармацевтической и фармакокинетической эквивалентностью оригинальному препарату, но и должны быть сопоставимы с ним по терапевтической эффективности [4-8].

Цель исследования: провести оценку терапевтической эффективности и безопасности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В открытое рандомизированное пилотное исследование с перекрестным дизайном было включено 20 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Основным критерием включения в исследование была сохраняющаяся ЧСС более 70 уд/мин на фоне применения БАБ. Кроме вышеуказанной группы препаратов, пациенты получали: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ацетилсалициловую кислоту, статины, по показаниям – дигидропиридиновые БМК, нитраты, диуретики. Проводимая коррекция антигипертензивной и антиангинальной терапии осуществлялась короткодействующими препаратами в обеих группах пациентов и определялась клиническими показаниями. Структура используемых препаратов значимо не различалась в исследуемых группах больных. При включении пациентов в исследование оценивали также отсутствие у них противопоказаний к назначению ивабрадина.

Коморбидная кардиальная патология была представлена артериальной гипертонией (АГ) 1-3 степени у 80% больных 1-й и 90% пациентов 2-й группы; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III ФК – у 100% обследуемых лиц [9, 10].

Перед изменением схемы фармакотерапии проводили клиническое обследование больных, электрокардиографию (Schiller cardiovit AT-2), эхокардиографию (ультразвуковой сканер GE Vivid 7) с оценкой кардиогемодинамики и структурных параметров левого желудочка по общепринятой методике [11]. Для контроля антиангинального эффекта проводимой терапии использовали дневники учета количества приступов стенокардии и применявшихся для их купирования доз короткодействующих нитратов.

После завершения обследования пациентов рандомизировали в две группы приема препаратов ивабрадина. В 1-й группе дополнительно к получаемой терапии добавлялся оригинальный препарат ивабрадина (Кораксан®, Сервье; Сердикс, Россия) 5 мг 2 р/сут; у пациентов 2-й группы – дженерический препарат ивабрадина (Раеном®, Геден Рихтер, Венгрия) 5 мг 2 р/сут. В течение последующего месяца осуществляли еженедельный контроль за состоянием больных, при необходимости проводили коррекцию доз используемых антигипертензивных и антиангинальных препаратов для достижения целевых значений оцениваемых клинических показателей [1-3, 9, 10]. После 4-х нед терапии у больных 1-й группы проводили замену оригинального препарата ивабрадина на воспроизведенный в эквивалентных дозах, а во 2-й группе – наоборот, дальнейшее наблюдение проводили еще в течение 4-х нед (рис. 1). Инструментальные исследования проводили в конце каждого курса терапии изучаемыми препаратами. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводили с позиции оценки способности препарата Раеном® обеспечивать сопоставимый с оригинальным ивабрадином терапевтический эффект. Указанная задача реализовывалась в рамках тестирования гипотез: дженерический препарат способен сохранять достигнутый эффект оригинального препарата (1-я группа); дженерический препарат способен оказывать значимый терапевтический эффект, который не меняется при замене воспроизведенного препарата на оригинальный (2-я группа).

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методическими подходами [12, 13]. Сравнение дискретных величин в системе четырехпольных таблиц осуществлялось с помощью критерия χ^2 . Последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Межгрупповое сравнение параметров осуществлялось с использованием $\Delta\%$ (степень изменения показателей в процессе лечения, выраженная в процентах). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Результаты (для абсолютных количественных параметров) представлены в виде $M \pm SD$; относительные показатели выражены в процентах.

Figure 1. Study design

Рисунок 1. Схема исследования

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. По основным клинικο-демографическим показателям исследуемые группы больных были сопоставимы ($p > 0,05$) между собой.

Динамика АД и ЧСС в процессе проводимой фармакотерапии за время наблюдения отражена в табл. 2. В течение первого месяца наблюдения у пациентов 1-й группы зарегистрировано статистически значимое снижение ЧСС, систолического (САД) и диастолического (ДАД). Это сопровождалось статистически значимым уменьшением числа еженедельных

ангинозных приступов на 76,1% ($p < 0,01$) и числа принимаемых сублингвально таблеток нитроглицерина на 78,0% ($p < 0,01$). У пациентов 2-й группы также была зафиксирована подобная динамика исследуемых гемодинамических параметров (табл. 2). При этом отмечено значимое уменьшение частоты еженедельных приступов стенокардии на 75,2% ($p < 0,01$), и числа сублингвально принимаемых таблеток нитроглицерина на 76,7% ($p < 0,01$). Средняя суточная доза ивабрадина у пациентов 1-й группы составляла 10 мг, у больных 2-й группы – 11 мг ($p > 0,05$). Сравнение степени изменения изучаемых параметров в процессе лечения не выявило статистически значимых отличий между наблюдаемыми группами пациентов.

Замена оригинального ивабрадина на дженерический в общей схеме терапии больных 1-й группы, так же, как и смена препаратов во 2-й группе, не привела к статистически значимому ($p > 0,05$) изменению достигнутого уровня оцениваемых параметров (табл. 2).

Как в 1-й, так и во 2-й группах пациентов выполненная замена препаратов обеспечивала сохранение достигнутой в первые 4 нед наблюдения степени уменьшения частоты приступов стенокардии и количества принимаемого сублингвального нитроглицерина.

Фракция выброса левого желудочка у обследованных больных статистически значимо не изменялась ($p > 0,05$; табл. 2).

Более выраженная динамика отмечалась в отношении минутного объема крови в 1-й и во 2-й группах исследуемых пациентов (табл. 2). Различия между значениями минутного объема крови, оцениваемые в динамике в каждой группе, не достигли статистической значимости из-за небольшого количества паци-

Table 1. Comparative characteristics of the study groups of patients

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп больных

Показатели	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=10)
Мужчины, n (%)	6 (60)	5 (50)
Возраст, лет	58,4±9,19	60,1±9,44
Стенокардия II ФК, n (%)	5 (50)	4 (40)
Стенокардия III ФК, n (%)	5 (50)	6 (60)
АГ 1 степени, n (%)	2 (20)	3 (30)
АГ 2 степени, n (%)	3 (30)	4 (40)
АГ 3 степени, n (%)	3 (30)	2 (20)
ХСН I ФК, n (%)	1 (10)	0
ХСН II ФК, n (%)	5 (50)	7 (70)
ХСН III ФК, n (%)	4 (40)	3 (30)
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (10)	1 (10)
p>0,05 для всех сравниваемых характеристик		
ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертензия,		
ХСН – хроническая сердечная недостаточность		

Table 2. Changes in blood pressure and heart rate in groups

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС в группах

Параметр	1 группа (n=10)			2 группа (n=10)		
	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед
ЧСС, уд/мин	82,5±6,63	66,3±6,18**	65,9±5,74	83,0±6,18	67,6±5,97**	66,7±5,92
САД, мм рт.ст.	150,5±26,1	132,3±15,0**	130,5±14,7	147,5±17,6	133,5±13,5*	132,1±13,4
ДАД, мм рт.ст.	85,7±16,9	75,0±8,16*	73,7±8,16	86,6±14,	77,3±7,94*	75,8±7,06
ФВ ЛЖ, %	54,7±10,9	57,2±11,0	58,5±11,2	53,4±9,35	54,8±9,11	55,6±8,57
Минутный объем крови, л/мин	4,37±1,40	3,81±1,30	3,74±1,07	4,15±1,29	3,69±1,24	3,58±1,19

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с предыдущим значением в той же группе
ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ентов. Структурные параметры левого желудочка (толщина стенок, индекс массы миокарда) в каждой из групп значимо не изменялись ($p>0,05$) за весь период наблюдения. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по степени изменения указанных показателей зарегистрировано не было.

В течение 8-ми нед наблюдения не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций на фоне применения препаратов Кораксан® и Раеном®.

Обсуждение

Наличие на фармацевтическом рынке большого числа дженерических лекарственных средств аргументировано, с одной стороны, достаточно высокой стоимостью оригинальных препаратов, с другой – относительно невысокой покупательной способностью населения [6-8]. В связи с этим проблема эффективности и безопасности дженерических препаратов остается актуальной на сегодняшний день. Это обусловлено тем, что, оценивая сопоставимость воспроизведенного и оригинального препаратов, следует учитывать фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность. Последний компонент является важным как с практической точки зрения, так и с позиций законодательства [5]. Исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов ставит своей целью оценку наличия равнозначных показателей эффективности и безопасности изучаемых препаратов.

Рассматривая подходы к фармакотерапии стабильной стенокардии и пути ее оптимизации, экспертное сообщество позиционирует в качестве препаратов выбора бета-адреноблокаторы, а в случае их непереносимости или недостаточной эффективности – пульсурежающие БКК или ингибитор If-каналов – ивабрадин [1]. Последний в ряде работ исследовался в сопоставлении с вышеуказанными группами средств, или оценивалась его безопасность у пациентов с коморбидной патологией. При этом авторами от-

мечалась эквивалентность фармакодинамических эффектов оригинального ивабрадина и отдельных представителей БАБ, БКК, а также хорошая переносимость и безопасность препарата [14-18]. Кроме того, в некоторых работах были выявлены дополнительные опосредованные эффекты ивабрадина, в частности, положительное влияние на эластичность сосудов, эндотелиальную дисфункцию, способность оказывать профилактическое действие в отношении антрациклиновой кардиотоксичности [19-21].

Появление на отечественном фармацевтическом рынке воспроизведенных препаратов ивабрадина актуализирует проведение исследований по сравнительной оценке терапевтической эквивалентности дженериков и оригинального препарата. В выполненном пилотном исследовании были получены сопоставимые пульсурежающий и антиангинальный эффекты препаратов Раеном® и Кораксан® в составе комплексной фармакотерапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Эквивалентность фармакодинамических эффектов регистрировалась как при сравнении исследуемых групп между собой при инициальном назначении изучаемых препаратов, так и в каждой группе, в процессе смены одного препарата на другой. Статистически значимого влияния изучаемых препаратов на морфофункциональные параметры левого желудочка получено не было, что, вероятно, обусловлено небольшим числом пациентов и относительно непродолжительным периодом наблюдения. Последние факторы диктуют рациональность проведения больших по числу включенных пациентов исследований для подтверждения полученных результатов и оценки наличия у дженерических препаратов сопутствующих фармакодинамических эффектов, выявленных при проведении ряда работ по изучению оригинального ивабрадина.

Заключение

Таким образом, проведенное пилотное исследование показало наличие у препарата Раеном® (Гедеон

Рихтер, Венгрия) сопоставимого с оригинальным препаратом терапевтического эффекта. Учитывая, что исследование было проведено у небольшого числа больных, для дальнейшего изучения терапевтической эквивалентности препарата Раеном® необходимо проведение последующих исследований на большем количестве пациентов.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является малый объем выборки, что может оказывать влияние на силу полученных данных.

Оценка терапевтической эквивалентности дженерического ивабрадина по отношению к оригинальному реализовывалась путем тестирования гипотез: 1) дженерический препарат способен сохранять достигнутый эффект оригинального препарата (1-я группа); 2) дженерический препарат способен оказывать значимый терапевтический эффект, который достоверно не меняется при замене воспроизведенного препарата на оригинальный (2-я группа).

Принимая во внимание вышеизложенное, сочли возможным не использовать классический перекрестный дизайн, предусматривающий «отмывочный пе-

риод». Последний не реализовывался и внутри сформированных параллельных групп, т.к. проверяемые гипотезы допускали непосредственную смену одного препарата на другой. С учетом вышеуказанного гипотетическое наложение эффектов могло быть в обеих группах, что нивелирует теоретическую погрешность сравнения, хотя и не исключает влияния на полученные результаты.

Проводимая коррекция антигипертензивной терапии осуществлялась в обеих группах больных, диктовалась клиническими показаниями, была сопоставима по характеру (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, дигидропиридиновые БКК, диуретики) в обеих группах. Следовательно, соблюдение вышеуказанных методических аспектов позволяет рассматривать группы и результаты как сопоставимые.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Gedeon Richter, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical guidelines (2013). Available at: https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnosis_and_treatment_of_chronic_ischemic_heart_disease.docx. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ.) [Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации (2013). Доступно на: https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnosis_and_treatment_of_chronic_ischemic_heart_disease.docx. Проверено 18.02.2018].
2. Instruction (information for specialists) on the medical use of the preparation Coraxan®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=кораксан>. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ.) [Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Кораксан®. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=кораксан>. Проверено 18.02.2018].
3. Instruction (information for specialists) on the medical use of the preparation Raenom®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=раеном>. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ.) [Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Раеном®. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=раеном>. Проверено 18.02.2018].
4. Evaluation of bioequivalence of medicines. Methodical instructions. Moscow: MHSD RF; 2008. (In Russ.) [Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания М.: МЗСР РФ; 2008].
5. Federal Law of 12 April 2010 N 61-FZ "On the circulation of drugs". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Checked by Feb 12, 2018. (In Russ.) (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Проверено 12.02.2018].
6. Kutishenko N.P., Martsevich C.Y., Vashurina V.I. What is therapeutic equivalence of a generic drug (generic) and how to prove it. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(2):241-5. (In Russ.) [Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(2):241-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
7. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interchangeability. Vestnik Roszdravnadzora. 2009;4:48-51. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестник Росздравнадзора. 2009;4:48-51].
8. Sokolov A.V., Kukes V.G., Buniatian N.D. et al. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. Vrach. 2015;10:32-5. (In Russ.) [Соколов А.В., Кукес В.Г., Бунятян Н.Д. и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. Врач. 2015;10:32-5].
9. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Clinical recommendations). Kardiologicheskij Vestnik. 2015;(1):5-30 (In Russ.) (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации). Кардиологический Вестник. 2015;(1):5-30].
10. National recommendations for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472].
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiography. 2006;7:79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
12. Borovikov V.P., Borovikov I.P. Statistica. Statistical analysis and data processing in a Windows. Moscow: Filin; 1998. (In Russ.) [Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филин; 1998].
13. Glantz A.C. Primer of Biostatistics. 7 ed. New York: McGRAW-HILL; 2011.
14. Kurbanov R.D., Kang A.O., Bikmetova F.M., Shek A.B. Efficacy and safety of ivabradine and bisoprolol in patients with coronary heart disease: results of an open comparative randomized study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(5):536-42. (In Russ.) [Курбанов Р.Д., Кан А.О., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(5):536-42].
15. Magnitskaya O.V., Malakhov A.I., Likhodееva Y.V., Podolskaya, A.N. Comparative effectiveness of Procortalan (ivabradine) and isoptin SR (verapamil SR) in patients with ischemic heart disease on the background of broncho-obstructive diseases. Vestnik VolGМУ. 2010;3(35):33-6. (In Russ.) [Магницкая О.В., Малахов А.И., Лиходеева Ю.В., Подольская А.Н. Сравнительная эффективность кораксана (ивабрадина) и изоптина СР (верапамила SR) у больных ишемической болезнью сердца на фоне бронхообструктивных заболеваний. Вестник ВолГМУ. 2010;3(35):33-6].
16. Hamayeva A.A., Belyalov F.I., Kerzina L.V. et al. Treatment with ivabradine in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiya. 2012;1:15-9. (In Russ.) [Хамаяева А.А., Белялов Ф.И., Керзина Л.В. и др. Лечение ивабрадином пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2012;1:15-9].
17. Komissarenko I.A., Samsonova N.G. Evaluation of the effectiveness and tolerance of ivabradine (coraxan) in patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome. Effektivnaja Farmakoterapija. 2013;43:22-7. (In Russ.) [Комиссаренко И.А., Самсонова Н.Г. Оценка эффективности и переносимости ивабрадина (кораксана) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. Эффективная Фармакотерапия. 2013;43:22-7].
18. Sudgaeva O.A. Various approaches to the optimal medical therapy of stable angina with the use of ivabradine (coraxan). Medicinskie Novosti. 2016;5:17-22. (In Russ.) [Суджаева О.А. Различные подходы к оптимальной медикаментозной терапии стабильной стенокардии с использованием ивабрадина (кораксан). Медицинские Новости. 2016;5:17-22].

19. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L. et al. Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):184-90. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Неветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):184-90. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190].
20. Pribylov S.A., Aliullin R.A., Shabanov E.A. et al. The effect of ivabradine on indices of pulmonary and cardiac hemodynamics and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease in combination with COPD in outpatient conditions. *Chelovek i ego Zdorov'e*. 2011;3:126-32. (In Russ.) [Прибылов С.А., Алиуллин Р.А., Шабанов Е.А. и др. Влияние кораксана на показатели легочной и сердечной гемодинамики и эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ в поликлинических условиях. *Человек и его Здоровье*. 2011;3:126-32].
21. Mikhin, V.P., Avdeeva N.N. The effect of ivabradine on the elasticity of the vessels, the combination of chronic coronary artery disease with arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. *Vrach*. 2012;9:53-60. (In Russ.) [Михин В.П. Авдеева Н.Н. Влияние кораксана на эластичность сосудов при сочетании хронической ИБС с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. *Врач*. 2012;9:53-60].

About the Authors:

Sergey V. Povetkin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University

Julia V. Luneva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University

Сведения об авторах:

Поветкин Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет

Лунева Юлия Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет