

УДК 616.12-009.72

## ДИНАМИКА ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Я. В. Грозева<sup>1, 2\*</sup>,  
С. Е. Ушакова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
Д. И. Королев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ОБУЗ ИКБ им. Куваевых, 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

**РЕЗЮМЕ** Изучены показатели variability сердечного ритма у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией II–III функционального класса. Показано, что при достижении оптимального контроля стенокардии на фоне применения ивабрадина и комбинации бета-адреноблокаторов с ивабрадином в составе антиангинальной терапии через 3 месяца повышаются адаптационные возможности организма этих пациентов. Установлено, что при снижении общего фона регуляции ВНС, парасимпатической недостаточности, гуморальной регуляции сердечного ритма предпочтителен выбор комбинации ивабрадина с бета-адреноблокаторами по сравнению с монотерапией бета-адреноблокаторами, в связи с чем рекомендовано изучение variability сердечного ритма в процессе подбора антиангинальной терапии.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, пожилой и старческий возраст, ивабрадин, бета-адреноблокаторы, variability сердечного ритма.

\* Ответственный за переписку (*corresponding author*): e-mail: [groyana1983@list.ru](mailto:groyana1983@list.ru).

По рекомендациям ESC ВНОК адекватный контроль ишемической болезни сердца обеспечивается включением пульсурежающих препаратов в схему антиангинальной терапии [2]. По данным эпидемиологических исследований, недостаточное внимание, уделяемое контролю частоты сердечных сокращений (ЧСС), является одной из причин неэффективности антиангинальной терапии [4, 5, 13]. Ввиду органических и функциональных изменений сердца и сосудов, полиморбидности, высокой частоты побочных эффектов лекарственных средств подбор антиангинальной и особенно пульсурежающей терапии пациентам пожилого и старческого возраста сопряжен с трудностями [7, 10–12].

Возрастающий симпатический тонус является одним из аспектов аномальной нейрогормональной активации, которая играет центральную роль в прогрессировании ишемической болезни сердца. Изучение состояния регуляторных систем, изменяющихся не только под влиянием болезни, но и в силу физиологических инволютивных процессов, имеет существенное клинико-патогенетическое значение, что делает исследования в этой области актуальными. Поэтому динамика показателей адаптации по данным variability ритма сердца (ВРС) может рассматриваться как критерий эффективности антиангинальной терапии, наряду с достижением целевой ЧСС и уменьшением клинических симптомов стенокардии.

### VEGETATIVE STATUS DYNAMICS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA IN ANTIANGINA THERAPY OF DIFFERENT VARIANTS

Grozeva Ya. V., Ushakova S. E., Korolyov D. I.

**ABSTRACT** Indices of cardiac rhythm variability were studied in elderly and senile patients with stable angina of II–III functional classes. It was demonstrated that adaptation possibilities of these patients' organism were increased in three months in optimal monitoring of stenocardia by administration of ivabradine or beta-adrenoblockers and ivabradine combination in antiangina therapy. It was stated that beta-adrenoblockers and ivabradine combination was preferable in comparison with monotherapy by beta-adrenoblockers in decrease of the general background of VNS regulation, parasympathetic insufficiency, cardiac rhythm humoral regulation. With due regard to this fact it was recommended to study cardiac rhythm variability in the process of antiangina therapy selection.

**Key words:** stable angina, elderly and senile age, ivabradine, beta-adrenoblockers, cardiac rhythm variability.

Цель исследования – оценить динамику вегетативного статуса по данным variability сердечного ритма у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией при применении различных вариантов антиангинальной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 131 пациент в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст –  $74,5 \pm 5,6$  года, 67% – женщины) со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), сопутствующей гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью 1–2А стадии (II–III ФК по NYHA). У 48% больных имелась коморбидная патология (табл. 1, 2).

В 1-ю группу вошли 47 человек, которые получали бисопролол в начальной дозе 5 мг/сут с последующим ее изменением до достижения целевой ЧСС; 2-ю группу составили 26 человек, которым назначали бисопролол в дозе 5 мг/сут, а через 1 месяц его приема добавляли ивабрадин с изменением дозы последнего до достижения целевой

ЧСС. Пациенты 3-й группы (58 человек) из-за плохой переносимости бета-адреноблокаторов (БАБ) или наличия противопоказаний получали ивабрадин в начальной дозе 2,5 мг/сут с постепенным ее изменением до достижения целевой ЧСС. Все пациенты принимали также антиагреганты, статины, нитраты и/или антагонисты кальция, гипотензивные средства, диуретики и препараты для лечения сопутствующей патологии.

Для оценки эффективности лечения, помимо стандартного клинического обследования, проводилось суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Для исследования вегетативной регуляции выполняли спектральный анализ ВРС на 5-минутных участках ритмограмм на аппаратно-программном комплексе «Валента». Реактивность ВНС определяли по результатам активной ортостатической пробы (АОП).

Эффективность антиангинальной терапии оценивали через 1 и 3 месяца лечения по следующим критериям: снижение числа приступов стенокардии за неделю; уменьшение числа больных с частотой приступов более 5 в неделю; уменьшение

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатели	1-я группа (n = 47)		2-я группа (n = 26)		3-я группа (n = 58)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	13	28	8	31	25	43
Женщины	34	72	18	69	33	57
Стабильная стенокардия напряжения II ФК	36	76	20	77	44	76
Стабильная стенокардия напряжения III ФК	11	24	6	23	14	24
Предшествующий инфаркт миокарда	16	35	15	58	16	29
Хроническая сердечная недостаточность I стадии	8	18	6	23	8	14
Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии	39	82	20	77	50	86
Хроническая сердечная недостаточность I ФК по NYHA	6	12	5	19	6	10
Хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA	41	88	23	81	52	90
Артериальная гипертония III степени	14	29	10	38	14	24
Артериальная гипертония II степени	33	71	16	62	44	57
Артериальная гипотония	0	0	2	8	6	10
Хроническая обструктивная болезнь легких среднетяжелой степени	0	0	0	0	39	67
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	0	0	0	0	14	24
Сахарный диабет	11	23	8	31	19	32

Таблица 2. Средний возраст и среднее артериальное давление у больных,  $M \pm \sigma$

Показатели	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 26)	3-я группа (n = 58)
Средний возраст, годы	$73,9 \pm 5,9$	$70,3 \pm 5,8$	$73,5 \pm 4,6$
Среднее САД, мм рт. ст.	$167,82 \pm 17,1$	$165,2 \pm 24,4$	$156,2 \pm 23,3$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$89,5 \pm 9,4$	$88,2 \pm 13,1$	$85,2 \pm 7,4$

количества нитроглицерина, принятого для купирования приступов в течение недели; достижение целевой ЧСС 55–60 уд./мин; уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда в сутки и продолжительности суточной ишемии миокарда (СИМ) по данным суточного мониторирования ЭКГ; динамика вегетативного баланса по данным ВРС.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Значения представлены в виде  $M \pm \sigma$  при параметрическом распределении признака и  $Me$  (интерквартильный размах) при непараметрическом распределении, где  $M$  – среднее арифметическое,  $Me$  – медиана,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение. Сравнение групп по количественным признакам в случае параметрического распределения выполняли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, в случае непараметрического распределения – критерия  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 месяц лечения у пациентов всех групп наблюдалось клиническое улучшение, которое проявлялось снижением среднего числа приступов за неделю и среднего количества нитрогли-

церина, принятого для купирования приступов стенокардии в течение недели (табл. 3). Достигли целевой ЧСС 59,6% пациентов 1-й группы, 46,2% 2-й группы и 37,9% 3-й группы.

Через 3 месяца лечения контроль стенокардии во всех группах продолжал улучшаться. Доля больных с числом приступов менее 5 за неделю статистически значимо увеличилась: в 1-й группе – с 53 до 84%, во 2-й – с 55 до 89%, в 3-й – с 52 до 86%. Также по мере подбора дозы улучшался контроль ЧСС. Целевая ЧСС достигнута у 78,7% пациентов 1-й группы, 88,5% 2-й группы, 74,1% 3-й группы. Наилучшие изменения зарегистрированы у больных 2-й группы (табл. 3).

Эффективность лечения подтверждена данными суточного мониторирования ЭКГ: во всех группах через 3 месяца статистически значимо снизились число эпизодов ишемии миокарда в сутки и общая продолжительность СИМ (табл. 4). К концу 3-го месяца большего улучшения удалось достигнуть во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й.

Таким образом, при длительном постепенном подборе доз пульсурежающих препаратов сопоставимого эффективного контроля стенокардии примерно у 3/4 больных удалось достичь во всех

Таблица 3. Клиническая эффективность различных вариантов антиангинальной терапии

Показатели	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 26)			3-я группа (n = 58)		
	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.
Средняя ЧСС, уд./мин	70,2 ± 4,5	62,2 ± 3,8*	58,9 ± 2,9*	73,5 ± 7,5	68,7 ± 8,7	57,5 ± 2,7*	76,9 ± 7,9	64,4 ± 4,6*	59,4 ± 2,9*
Доля пациентов с ЧСС 55–60 уд./мин, %	9,2	59,6*	78,7*	7,6	46,2*	88,5*, **	5,0	37,9*	74,1*
Среднее число приступов стенокардии за неделю	5,2 ± 2,0	3,4 ± 1,2*	1,6 ± 0,6*	5,4 ± 2,1	4,9 ± 2,3	1,0 ± 0,3*, **	5,0 ± 1,4	3,0 ± 1,6*	1,4 ± 0,5*
Доля пациентов с частотой приступов менее 5 в неделю, %	53	78*	84*	55	56	89*, **	52	77*	86*
Количество нитроглицерина, принятого для купирования приступов в неделю, таблеток	3,9 ± 1,5	1,7 ± 0,9*	0,9 ± 0,3*	4,4 ± 1,6	3,7 ± 0,9	0,5 ± 0,1*, **	3,9 ± 1,4	2,1 ± 1,2*	1,0 ± 0,4*

Примечание. Статистическая значимость различий: \* – по сравнению с исходными значениями,  $p < 0,05$ ; \*\* – с 1-й и 3-й группами,  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Динамика частоты и продолжительности суточной ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ,  $M \pm \sigma$

Показатели	1-я группа (n = 47)		2-я группа (n = 26)		3-я группа (n = 58)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
Число эпизодов ишемии миокарда в сутки	64,3 ± 8,8	30,6 ± 4,9*	62,8 ± 7,8	16,2 ± 7,7*, **	61,5 ± 9,9	27,6 ± 5,5*
Продолжительность суточной ишемии миокарда, мин	71,9 ± 7,6	31,3 ± 6,1*	64,2 ± 7,3	19,6 ± 6,8*, **	69,3 ± 6,6	30,9 ± 5,8*

Примечание. Статистическая значимость различий: \* – по сравнению с исходными значениями,  $p < 0,05$ ; \*\* – с 1-й и 3-й группами,  $p < 0,05$ .

группах, хотя в 3-й группе лечение было затруднено из-за наличия сопутствующей патологии. Во 2-й группе был получен больший статистически значимый клинический эффект по сравнению с 1-й и 3-й.

При оценке вегетативного статуса по данным ВРС у пациентов всех групп исходно была низкой общая мощность спектра (TP), что указывает на снижение возможностей адаптации организма у лиц пожилого возраста со стабильной стенокардией (табл. 5). Соотношение LF/HF оказалось смещено в сторону относительного преобладания низкочастотного компонента (LF), что свидетельствовало об активации симпатического отдела ВНС. Во всех группах отмечались высокие абсолютные значения мощности диапазона очень низких частот (VLF), отражающие увеличение роли гуморально-метаболических влияний и снижение регулирующего влияния ВНС, что является признаком неблагополучия.

Во всех группах при проведении АОП зафиксирован прирост показателя LF/HF менее чем на 300%, что указывало на снижение симпатической реактивности у всех пациентов. Показатель К

30/15 менее 1,2 свидетельствовал о низкой парасимпатической реактивности у пациентов трех групп. Таким образом, было выявлено снижение симпатической и парасимпатической реактивности у пациентов трех групп, что можно трактовать как снижение адаптационных возможностей.

Через 1 месяц лечения не зафиксирована статистически значимая динамика показателей ВРС.

Через 3 месяца выявлена положительная достоверная динамика показателей ВРС у пациентов трех групп, у которых наблюдался выраженный клинический эффект и достигнута целевая ЧСС. Во всех группах зафиксировано статистически значимое увеличение TP, свидетельствующее о повышении адаптации организма. Показатель LF/HF статистически значимо снизился, что указывает на оптимизацию симпато-парасимпатического баланса. Произошло перераспределение вклада регуляторных механизмов в общий фон за счет статистически значимого увеличения относительной мощности  $HF_{nu}$  и уменьшения относительной мощности  $LF_{nu}$ . Прирост парасимпатической составляющей на фоне увеличения общей мощности спектра рядом авторов расце-

**Таблица 5.** Динамика показателей variability ритма сердца в покое у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардитических болей в неделю, Ме (25%; 75%)

Показатели	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 26)			3-я группа (n = 58)		
	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.
TP, мс <sup>2</sup>	481,5 (348,8; 641,5)	510 (405,0; 688,0)	1315 (571,0; 1432,0)*	460 (343,5; 618,5)	496 (351,8; 816,5)	1718 (1105,0; 2151,8)*. **	470 (389,0; 635,0)	622,5 (498,5; 711,3)*	1502 (1147,5; 2095,0)*
LF/HF	2,0 (1,2; 2,5)	1,3 (0,9; 1,6)	1,0 (0,2; 1,0)*	2,2 (1,9; 2,5)	1,1 (0,6; 1,4)*	0,8 (0,2; 1,0)*	2,1 (1,3; 2,3)	1,2 (0,8; 2,2)	0,8 (0,6; 1,1)*
HF, мс <sup>2</sup>	127 (92,3; 211,5)	162 (131,0; 170,0)	925 (211,0; 1037,0)*	123 (73,5; 142,0)	167 (128,0; 254,8)	1240 (318,0; 1870)*. **	128 (98,0; 183,0)	183,5 (160,5; 303,8)*	1124 (471,5; 1187,5)*
$HF_{nu}$	32,4 (26,4; 51,0)	42,9 (38,5; 51,7)	68 (59,5; 74,5)*	33,5 (30,9; 38,8)	49,3 (41,6; 68,6)	56,3 (50,0; 69,6)*	44,6 (35,8; 53,6)	47,8 (33,7; 66,4)	55,6 (47,8; 62,5)*
LF, мс <sup>2</sup>	257,5 (103,5; 317,3)	216 (148,0; 239,0)	198 (184,0; 218,0)	244 (145,0; 295,0)	221 (128,0; 361,3)	204 (187,0; 329,0)	237 (124,5; 235,0)	235 (193,0; 383,0)	384 (245,5; 466)
$LF_{nu}$	63,7 (48,9; 70,3)	57,1 (48,4; 61,5)	49,7 (14,9; 50,0)*	66,7 (65,6; 70,1)	56 (45,4; 59,2)*	43,8 (16,2; 50,0)*	56,3 (51,3; 66,7)	56,4 (48,8; 70,6)	44,4 (37,5; 52,3)*
VLF, мс <sup>2</sup>	150 (58,3; 173,0)	132 (60,0; 165,0)	134 (97,5; 174,5)	167 (124,0; 230,5)	146,5 (60,8; 207,5)	92,5 (87,5; 104,5)*. **	156 (105,0; 177,0)	111,5 (72,5; 125,3)*	100 (97,5; 111,5)*

*Примечание.* TP – общая мощность спектра колебаний длительности RR интервалов; LF/HF – отношение, характеризующее симпато-парасимпатический баланс (при LF/HF менее 0,5 констатировалась относительная ваготония, при LF/HF более 1,5 – относительная симпатикотония, в остальных случаях симпато-парасимпатический баланс считался уравновешенным); HF – мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты 0,15–0,4 Гц; LF – мощность спектра в диапазоне колебаний низкой частоты 0,04–0,15 Гц; VLF – мощность спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты 0,003–0,04 Гц;  $LF_{nu}$  и  $HF_{nu}$  – мощность спектра в диапазоне колебаний низкой и высокой частоты в нормализованных единицах, определяющаяся по формулам:  $LF_{nu} = LF / (LF + HF)$  и  $HF_{nu} = HF / (LF + HF)$ . Статистическая значимость различий: \* – по сравнению с исходными значениями,  $p < 0,05$ ; \*\* – с 1-й и 3-й группами,  $p < 0,05$ .

нивается как признак стабилизации регуляции ВНС [6].

Кроме того, во 2-й и 3-й группе статистически значимо снизилась абсолютная мощность VLF, что свидетельствовало о снижении влияния гуморальной регуляции и улучшении вегетативной регуляции сердечного ритма.

Итоговые показатели TP, HF у пациентов, принимавших комбинацию БАБ и ивабрадина, оказались статистически значимо выше, а VLF – ниже по сравнению с пациентами, принимавшими БАБ.

При выполнении АОП во всех группах через 3 месяца наблюдался прирост LF/HF более 300%, что означало восстановление симпатической реактивности (табл. 6). Проявления парасимпатической недостаточности статистически значимо уменьшились и достигли условной нормы [6], показатель К 30/15 составил 1,2–1,3 у большинства пациентов.

## ВЫВОДЫ

У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией выявлено снижение общего фона регуляции ВНС, преобладание симпатического тонуса, низкая реактивность па-

расимпатического отдела, увеличение роли гуморально-метаболической регуляции, что характеризует снижение адаптационных возможностей организма.

При достижении значимого клинического эффекта и целевой ЧСС через 3 месяца антиангинальной терапии по различным схемам фиксируется прирост парасимпатической составляющей вегетативного тонуса, уменьшение гуморально-метаболических влияний в регуляции сердечного ритма, увеличение общей мощности спектра, тогда как у пациентов, не достигших значимого клинического эффекта и целевой ЧСС, динамики вегетативного статуса не происходит.

Применение комбинации бета-адреноблокаторов и ивабрадина по сравнению с монотерапией бета-адреноблокаторами лучше оптимизирует вегетативный баланс, что позволяет рекомендовать ее пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией при выраженном повышении гуморальной регуляции и парасимпатической недостаточности.

Выявлена связь показателей ВРС с показателями клинической эффективности, что может явиться дополнительным критерием оценки эффективности антиангинальной терапии.

**Таблица 6.** Динамика показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) при выполнении активной ортостатической пробы у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардитических болей в неделю

Показатели	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 26)			3-я группа (n = 58)		
	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.	исходно	через 1 мес.	через 3 мес.
LF/HF	3,7 (2,7; 9,7)	4,2 (4,0; 4,5)*	3,2 (2,0; 3,6)*	3,9 (3,2; 4,1)	3,4 (3,2; 4,1)*	2,6 (2,3; 2,8)*	5,2 (3,3; 5,6)	4,1 (3,7; 4,5)*	2,6 (1,8; 2,7)*
HF nu	21,4 (9,3; 26,9)*	19,2 (18,1; 20, 0)*	23,8 (21,8; 33,3)*	19,9 (19,4; 21,4)*	26,1 (19,2; 32,7)*	27,8 (26,7; 30,4)*	18,2 (15,9; 24,2)*	20 (19,6; 21,8)*	33,3 (27,8; 38,5)*
LF nu	78,6 (73,1; 90,7)*	80,8 (80,0; 81,9)*	76,2; (66,7; 78,2)*	80 (78,6; 80,6)*	73,9 (67,4; 80,1)*	72,2 (69,6; 73,7)*	82,8 (76,4; 84,2)*	80 (78,2; 80,4)*	72,2 (62,9; 74,5)*
К 30/15	1,16 (1,10; 1,24)	1,25 (1,14; 1,34)	1,28 (1,17; 1,36)	1,14 (1,11; 1,27)	1,23 (1,13; 1,35)	1,3 (1,18; 1,36)	1,16 (1,03; 1,22)	1,25 (1,15; 1,25)	1,28 (1,18; 1,31)

*Примечание.* К 30/15 – соотношение длительности максимального и минимального RR-интервалов переходного процесса активной ортостатической пробы. При К 30/15 более 1,3 парасимпатическая реактивность считалась нормальной, при К30/15 1,2–1,3 – в пределах условной нормы и при К 30/15 менее 1,2 – сниженной. Статистическая значимость различий: \* – по сравнению с исходными значениями,  $p < 0,05$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич, М. А. Особенности течения и фармакотерапии ишемической болезни сердца у пожилых / М. А. Гуревич, Л. В. Архипова // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 1. – С. 88–91.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: рекомендации ВНОК. – М., 2008.
3. Задионченко, В. С. Коррекция вариабельности ритма сердца кардиоселективными бета-1-адрено-
4. блокаторами у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем / В. С. Задионченко, З. О. Гринева // Клиническая геронтология. – 2008. – № 6. – С. 10–15.
4. Карпов, Ю. А. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: ре-

- зультаты эпидемиологического этапа / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 30–35.
5. Лопатин, Ю. М. Изменяются ли наши взгляды на контроль ЧСС у больных стабильной стенокардией после исследования BEAUTIFUL / Ю. М. Лопатин // Медицинский вестник. – 2009. – № 10. – С. 34–38.
  6. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Иваново : ИВГМА, 2002. – С. 290.
  7. Российское исследование ПАРАЛЛЕЛЬ. Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии / Оганов Р. Г. [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 13.
  8. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине / А. Б. Смулевич. – М. : Мед. информ. аг-во, 2001.
  9. Шангина, О. А. Современные возможности оптимизации качества жизни в процессе терапии пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами / О. А. Шангина // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – № 2. – С. 23–25.
  10. Фрид, С. А. Клиническая оценка антиангинальной эффективности и безопасности ивабрадина у пожилых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / С. А. Фрид, Э. Г. Муталова, А. А. Садыкова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 24–28.
  11. Antianginal and antiischemic effects of ivabradin, an If inhibitor in stable angina / J. D. Borer [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 817–823.
  12. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. A 4-month randomized, double-blinded, multicentre, controlled non-inferiority trial / J. C. Tardif [et al.] ; INITIATIVE study investigators group // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 23 (Suppl.). – P. 20.
  13. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial / Fox K. [et al.] ; BEAUTIFUL investigators // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 817–821.
  14. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 967–974.
  15. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85 / A. Benetos [et al.] // J. Am. Geriat. Soc. – 2003. – Vol. 51. – P. 284–285.
  16. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease / J. L. Januzzi Jr. [et al.] // Arch. Inter. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1913–1921.
  17. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales A User's Manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller. – Boston : The Health Institute, New England Medical Center, 1994.