

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Приколота Алина Вадимовна

**ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ЧАСТОТУ
СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ
ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Багрий А.Э.

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Лечебные подходы, уменьшающие частоту сердечных сокращений, у больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (обзор литературы).....	11
ГЛАВА 2. Методы исследования и характеристика больных.....	41
2.1. Методы исследования.....	41
2.2. Характеристика больных.....	46
ГЛАВА 3. Особенности частоты сердечных сокращений у обследованных лиц.....	60
ГЛАВА 4. Динамика частоты сердечных сокращений и клинической картины при использовании различных вариантов лечения.....	77
ГЛАВА 5. Возможности комбинированного применения карведилола и ивабрадина у больных с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка.....	99
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	120
ВЫВОДЫ.....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	—	артериальная гипертензия
АД	—	артериальное давление
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АМР	—	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ	—	ангиотензин-превращающий фермент
АРА II	—	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
БКК	—	блокаторы кальциевых каналов
ЗСЛЖ	—	задняя стенка левого желудочка
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИМ	—	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	—	индекс массы миокарда левого желудочка
КДР	—	конечно-диастолический размер
КСР	—	конечно-систолический размер
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛП	—	левое предсердие
МЖП	—	межжелудочковая перегородка
РКИ	—	рандомизированные контролируемые исследования
СД2	—	сахарный диабет 2 типа
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СР	—	синусовый ритм
ФВ	—	фракция выброса
ФК	—	функциональный класс
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХМ ЭКГ	—	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	—	частота сердечных сокращений

ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЭхоКГ	—	эхокардиография
Δ	—	динамика изменений показателя по сравнению с исходным значением
DT	—	время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ
IVRT	—	время изоволюмического расслабления ЛЖ
QTc	—	корригированный интервал QT
β-АБ	—	β-адренергические блокаторы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем современной кардиологии [13, 151]. Сейчас ХСН приобрела характер глобальной пандемии, в настоящее время в мире около 26-28 миллионов больных с ХСН [84, 137]. Полагают, что у 1 из 5 лиц общей популяции в мире в возрасте старше 40 лет в течение последующей жизни разовьется ХСН [86, 169]. Также считается, что примерно 1 из 5 уже имеющих ХСН больных погибнет в течение ближайшего года [84, 135]. У больных с ХСН развиваются инвалидизирующие клинические проявления, нередко рефрактерные к лечению, требующие повторных госпитализаций и значительно ухудшающие качество жизни [83, 129]. 4-летняя смертность лиц с ХСН достигает 50 % [94, 136]. Высокая распространенность и неблагоприятный прогноз, сравнимый с таковым при онкологических заболеваниях, делают задачу улучшения выбора тактики ведения лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ весьма актуальной [38, 105]. Одним из перспективных подходов к ее решению является использование препаратов, позволяющих уменьшить чрезмерно повышенную у многих больных частоту сердечных сокращений (ЧСС) [28, 205]. Устойчивая склонность к тахикардии при ХСН с низкой ФВ ЛЖ выявляется у больных как с синусовым ритмом (СР), так и с фибрилляцией предсердий; механизмы ее развития достаточно многообразны [3, 180]. Персистирующая тахикардия рассматривается сейчас как один из независимых критериев неблагоприятного прогноза у лиц с ХСН [28, 205]. Представлены данные о благоприятных эффектах уменьшения ЧСС на фоне лечения на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [59, 109].

Степень разработанности темы. Несмотря на то, что уменьшение избыточно высоких значений ЧСС считается одной из целей лечения лиц с

ХСН, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными [89, 162]. Малочисленны и неоднозначны данные о динамике ЧСС (в том числе, полученные при повторном проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы – далее ХМ ЭКГ) на фоне лечения [22, 209]. Отсутствует единая точка зрения на факторы, предрасполагающие к развитию персистирующей тахикардии у лиц с ХСН [59, 109]. Остается недостаточно ясной связь ЧСС с особенностями титрования β -адренергических блокаторов (β -АБ), включая темп титрования, а также достигаемые дозировки β -АБ [48, 209]. Дискутабелен ряд вопросов применения блокатора *If*-каналов синусового узла ивабрадина (в частности, возможности сочетанного титрования с β -АБ, назначения ивабрадина еще до применения β -АБ и др.) [94, 158, 222]. Не разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у лиц с ХСН [59, 158, 220].

С учетом этого, продолжение исследований, направленных на уточнение факторов риска развития устойчивой тахикардии при ХСН, а также улучшение тактики применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у этой категории больных, имеет высокую актуальность.

Цель исследования – повысить качество медикаментозной терапии больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с синусовым ритмом за счет оптимизации лечебных подходов, уменьшающих частоту сердечных сокращений.

Задачи исследования:

1. У больных ХСН изучить клинико-лабораторные показатели и структурно-функциональные параметры ЛЖ; на основе проведенных сопоставлений оценить связь ЧСС с характером течения и прогрессирования ХСН.
2. На основе проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установить и обосновать факторы риска развития устойчивой тахикардии у больных с ХСН с синусовым ритмом.

3. В проспективном наблюдении с использованием данных парных ХМ ЭКГ оценить динамические особенности ЧСС у больных с ХСН на фоне применения различных вариантов лечения с использованием препаратов, уменьшающих ЧСС (карведилол, ивабрадин, дигоксин, амиодарон).

4. Провести сравнительное исследование применения двух режимов назначения β -АБ у больных с ХСН, включая как изолированный прием карведилола, так и его использование в сочетании с блокатором *I_f*-каналов синусового узла – ивабрадином.

5. Разработать и обосновать критерии эффективности и безопасности применения у больных ХСН препаратов, уменьшающих ЧСС.

Объект исследования: больные с ХСН с низкой (< 40 %) и промежуточной (40-49 %) ФВ ЛЖ.

Предмет исследования: клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных с ХСН, показатели структуры и функции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования, показатели ХМ ЭКГ, включая минимальную, средненочную, среднесуточную, среднедневную и максимальную ЧСС, 2-недельная динамика этих показателей на фоне применения различных режимов ЧСС-снижающей терапии, 12-месячная динамика изученных клинико-лабораторных и инструментальных параметров на фоне применения β -АБ, используемого изолированно или в сочетании с ивабрадином.

Методология и методы исследования: клинические (расспрос и физикальное исследование, в т.ч. оценка ЧСС в кабинете врача); лабораторные (определение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, аминотрансфераз, липидных фракций, креатинина крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации), инструментальные (измерение артериального давления (АД), электрокардиограмма (ЭКГ) покоя, ХМ ЭКГ с оценкой минимальной, средненочной, среднесуточной, среднедневной и максимальной ЧСС, эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой

параметров структуры и функции ЛЖ), статистические (параметрические и непараметрические).

Научная новизна исследования

В исследовании у больных с ХСН с СР продемонстрирована связь ЧСС покоя и особенностей ЧСС, выявляемых при ХМ ЭКГ, с полом и возрастом больных, стадией и функциональным классом (ФК) ХСН, уровнями ФВ ЛЖ, перенесенным инфарктом миокарда, наличием сахарного диабета 2 типа (СД2). Впервые установлены факторы риска развития устойчивой тахикардии у лиц с ХСН с СР. При ХМ ЭКГ продемонстрированы более низкие уровни максимальной ЧСС у лиц с более тяжелыми вариантами ХСН (с высоким ФК, при наличии ИБ стадии, при низкой ФВ ЛЖ) в сравнении с менее тяжелыми, что отражает истощение механизмов регуляции ЧСС. Впервые в проспективном исследовании продемонстрированы возможности успешного устранения тенденции к гипотензии, имеющейся у больных с низкой ФВ ЛЖ, при устранении персистирующей тахикардии на фоне назначения ивабрадина, что в последующем позволяло начать применение β -АБ. Установлена связь эффективности лечения, направленного на уменьшение ЧСС, с такими факторами, как назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, доза β -АБ, степень снижения ЧСС в процессе лечения, перенесенный передний Q-инфаркт миокарда. Впервые разработаны и обоснованы критерии эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно СР с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

С учетом установленных и обоснованных факторов риска развития устойчивой тахикардии улучшено понимание механизмов регуляции ЧСС у лиц с ХСН при СР. На основании изучения данных парных ХМ ЭКГ получены новые данные об особенностях динамики ЧСС у больных с ХСН на фоне применения различных вариантов ЧСС-снижающей терапии. Проведенное на фоне стандартного лечения постинфарктных больных с

низкой ФВ ЛЖ при СР с ЧСС > 80 ударов в минуту сопоставление двух вариантов титрования β -АБ – изолированного приема карведилола или его использования в сочетании с ивабрадином – позволило установить наличие у ивабрадина потенциального дополнительного положительного эффекта – способности улучшать подходы к назначению и титрованию β -АБ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Больные с ХСН и СР в сравнении со здоровыми лицами имеют более высокие уровни ЧСС, включая как измеренные в кабинете врача, так и выявленные по данным ХМ ЭКГ (в т.ч. минимальную, средненочную, среднесуточную, среднедневную и максимальную ЧСС); среди лиц с ХСН уровни ЧСС зависят от пола больных, их возраста, степени тяжести ХСН, величины ФВ ЛЖ, наличия перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и СД2.

2. Применение в дополнение к стандартному лечению ивабрадина – как изолированно, так и в сочетании с другими ЧСС-снижающими препаратами (карведилолом, дигоксином, амиодароном) – удовлетворительно переносится больными с ХСН и СР; сочетанное использование этих лекарственных средств способствует более быстрому и значительному уменьшению ЧСС и, в ряде случаев, улучшению переносимости физических нагрузок.

3. Совместное титрование β -АБ и блокатора *If*-каналов синусового узла ивабрадина у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ обеспечивает более быстрое устранение устойчивой синусовой тахикардии, позволяет уменьшить выраженность и длительность периода снижения АД на начальном этапе титрования, что сопровождается ускорением темпа титрования и достижением более высоких дозировок β -АБ; сочетание двух ЧСС-снижающих препаратов обеспечивает дополнительные благоприятные гемодинамические и клинические эффекты.

4. Более высокой эффективности от применения препаратов, снижающих ЧСС, можно ожидать у больных, перенесших передний Q-ИМ, при низкой ФВ ЛЖ, имеющих СР с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту, при

выборе комбинации β -АБ и ивабрадина, достижении в процессе титрования дозы β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижении в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность данных, представленных в диссертации, основывается на использовании современных, метрологически поверенных, средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Материалы диссертации были представлены «Актуальні питання клінічної кардіології» (Донецьк, 2009); «Аспекти клінічної кардіології» (Донецьк, 2010); «Актуальні питання клінічної кардіології» (Донецьк, 2011); IX, XI, XIII Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2009; 2011; 2012); Российский Национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015); «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2017); «Актуальные вопросы терапии: на стыке специальностей» (Донецк, 2017); «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2019); 17th Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiology (Lisbon, 2013); «Heart Failure 2014» Scientific Meeting by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (Athens, 2014).

ГЛАВА 1

ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет важнейшую медицинскую, социальную и экономическую проблему [13, 151]. Распространенность ее среди взрослых составляет 2-3%, существенно увеличиваясь с возрастом [37, 100]. Отдаленный прогноз при ХСН считается более неблагоприятным, чем при большинстве форм онкологических заболеваний; 4-летняя смертность лиц с ХСН достигает 50 % [38, 105]. У больных с ХСН развиваются инвалидизирующие клинические проявления (нарушения переносимости физических нагрузок, одышка, отеки), нередко рефрактерные к лечению, требующие повторных госпитализаций и значительно ухудшающие качество жизни [42, 116]. Затраты на лечение больных с ХСН исчисляются миллиардами долларов и постоянно возрастают [54, 118]. Распространенность ХСН в мире прогрессивно увеличивалась с начала 50-х годов XX века в течение 30 лет, после чего перешла в фазу плато [70, 119]. Однако в настоящее время ожидается новая волна ее роста, связанная со старением населения, увеличением частоты таких факторов риска, как сахарный диабет и ожирение [83, 129]. Многие эксперты свидетельствуют, что «ХСН сейчас приобрела характер глобальной пандемии», иллюстрируя это следующими фактами: (1) в настоящее время в мире около 26-28 миллионов больных с ХСН; (2) только в европейских странах их примерно 7 миллионов; (3) ежегодно в этих странах регистрируют не менее 600 тысяч новых случаев ХСН; (4) полагают, что у 1 из 5 лиц общей популяции в мире в возрасте > 40 лет в течение последующей жизни разовьётся ХСН; (5) примерно 1 из 5 уже имеющих ХСН больных погибнет в течение ближайшего года; (6) вероятность внезапной сердечной смерти у лиц

с ХСН в 6-9 раз выше, чем в общей популяции [84, 86, 135, 137, 169]. Ситуацию с ХСН считают еще более драматичной в странах, не достигших высокого уровня экономического развития [94, 136].

Среди лиц с ХСН на основании оценки уровней фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) принято выделять больных с низкой ФВ ЛЖ ($< 40\%$); с промежуточной ФВ ЛЖ ($40-50\%$) и с сохраненной ФВ ЛЖ ($> 50\%$) [42, 100]. По данным эпидемиологических исследований, первая из этих форм по распространенности близка к совокупности второй и третьей, а прогноз ее ряд экспертов считает более неблагоприятным [42, 98, 100]. Далее в настоящем обзоре литературы будет рассматриваться именно эта форма ХСН.

Лечение ХСН с низкой ФВ ЛЖ изучено в целом ряде крупных рандомизированных исследований (РКИ) и достаточно подробно регламентировано современными отечественными и международными рекомендациями [42, 70, 98, 100]. Наряду с традиционными подходами к изменению образа жизни, ведущее место отводят использованию лекарственных препаратов, показавших в РКИ улучшение сердечно-сосудистого прогноза, а именно, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или сартанов, β -адренергических блокаторов (β -АБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ивабрадина [42, 70, 98, 100]. При ХСН с низкой ФВ ЛЖ широкое применение находят диуретики; определенное место отводится сердечным гликозидам; в части случаев используют высокотехнологичные немедикаментозные подходы, такие как имплантацию кардиовертора-дефибриллятора, кардиоресинхронизацию и другие [42, 100, 159]. Использование современных принципов лечения позволяет существенно улучшать сердечно-сосудистый прогноз у больных с этой формой ХСН [37, 222].

В то же время, в лечении таких больных остается недостаточно изученным целый ряд вопросов [89, 162]. Одним из них является дифференцированное использование препаратов, снижающих частоту

сердечных сокращений (ЧСС) [28, 205]. К числу разрешенных при ХСН с низкой ФВ ЛЖ лекарственных средств, обладающих таким эффектом, относят ивабрадин, β -АБ и сердечные гликозиды (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, которые также снижают ЧСС, при этой форме ХСН не рекомендованы) [28, 140]. Для более детального обсуждения места этих классов препаратов в преломлении к их способности снижать ЧСС, рассмотрим сначала некоторые вопросы регуляции ЧСС, ее прогностической значимости в разных популяциях, а также данные о влиянии снижения ЧСС на фоне лечения на прогноз при ХСН [3, 180].

У здоровых взрослых ЧСС в покое находится преимущественно в пределах между 60 и 70 ударов в минуту, она ниже у лиц пожилого возраста [73, 142]. Средняя ЧСС несколько выше у женщин в сравнении с мужчинами той же возрастной группы [20, 227]. Наряду с ударным объемом, ЧСС определяет величину минутного объема (сердечного выброса) и, таким образом является важным регулятором способности к выполнению физической нагрузки [2, 236]. ЧСС определяет потребление кислорода как организмом в целом, так и миокардом, в частности; в случае чрезмерно высокой ЧСС создаются условия для ишемизации миокарда [91, 178].

Показано, что существует обратная полулогарифмическая связь между ЧСС и продолжительностью жизни у млекопитающих (исключая человека) [13, 153, 199]. Это может означать, что (1) общее количество сокращений сердца в течение жизни – величина у млекопитающих относительно постоянная и (2) ЧСС – важный маркер скорости метаболизма [3, 141].

При синусовом ритме (СР) ЧСС регулируется возбуждением пейсмейкерных клеток синусового узла, находящихся под контролем вегетативной нервной системы [91, 171]. На ЧСС и на вариабельность ЧСС влияют различные внутренние (циркадный ритм, уровень метаболизма, частота дыхания, дыхательный объем) и внешние (физическая нагрузка, курение, прием пищи, эмоциональный стресс) факторы [22, 209]. Воздействие этих факторов на ЧСС опосредовано их влиянием на

вегетативную активность [25, 150]. У здоровых лиц уровень ЧСС в покое зависит преимущественно от тонуса блуждающего нерва (n.vagus) [94, 142]. При ингибировании вагусной активности ЧСС покоя повышается [94, 223]. Преимущественно вагусный контроль ЧСС в этой ситуации иллюстрируется лишь незначительным снижением ЧСС в покое у здоровых при использовании β -АБ, но существенным ее увеличением при применении атропина [94, 182]. У лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ в покое обычно персистирует тахикардия, вследствие комбинированного влияния постоянного ингибирования вагусной иннервации и симпатической гиперактивности [59, 109]. Снижение парасимпатического (вагусного) тонуса обусловлено повышением уровней ангиотензина II (и опосредовано его влиянием на сосудистые барорецепторы), а также увеличением концентраций норадреналина и нейропептида Y (что блокирует передачу импульсов к вагусным окончаниям) [94, 115]. Повышение же симпатического тонуса при ХСН преимущественно связано с нарушениями барорефлекторных и мышечных нейро-рефлекторных механизмов [26, 215]. Перечисленные механизмы в совокупности определяют при ХСН не только повышение ЧСС в покое, но также снижение вариабельности ЧСС и нарушение ответа ЧСС на физическую нагрузку [94, 109].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о связи ЧСС с сократимостью миокарда (эффект Bowditch, «лестница Bowditch», «Bowditch treppe», «отношение силы сокращения и частоты», «force-frequency relation») в норме и при ХСН [39, 230]. В здоровом сердце (с нормальными энергетикой миокарда и функцией саркоплазматического ретикулума миокардиоцитов) с увеличением ЧСС (в физиологических пределах) возрастает и сила сокращения миокарда («положительный эффект Bowditch») [39, 230]. Сердце в норме потребляет значительное количество энергии – подсчитано, что за сутки масса расходуемого сердцем человека аденозинтрифосфата достигает 6-7 кг [50, 126]. У лиц с ХСН энергетические запасы миокарда истощены (ряд авторов используют аналогию с «двигателем

без горючего»), важную роль в снижении запасов высокоэнергетических фосфатов при этом отводят персистирующей тахикардии [50, 179]. Формируется «отрицательный эффект Bowditch» – с увеличением ЧСС сократительная способность миокарда снижается [50, 230]. В этих условиях снижение ЧСС на фоне лечения будет оказывать ряд благоприятных эффектов, улучшая выработку и снижая расход энергии, тем самым повышая сократимость миокарда [94, 108].

Наряду с увеличением потребности миокарда в кислороде и неблагоприятным влиянием на энергетику и сократимость миокарда, устойчиво повышенная ЧСС у лиц с сердечно-сосудистыми нарушениями может иметь еще ряд неблагоприятных патофизиологических последствий, включая: ускорение темпа атеросклеротического поражения стенки сосудов (вследствие повышения уровней осцилляторной «срезающей силы» - «shear stress»), повышение риска разрыва атеросклеротической бляшки, усиление сосудистого воспаления, усугубление дисрегуляции гомеостаза кальция в миокардиоцитах и нарушений внутриклеточной передачи β -адренорецепторного сигнала, развитие и нарастание кардиальной диссинхронии и некоторые другие [15, 77, 116, 191].

Первые эпидемиологические данные о неблагоприятном влиянии тахикардии на прогноз появились еще в 1945 г. во Фремингемском исследовании: для общей популяции было показано, что транзиторная тахикардия изолированно или в сочетании с транзиторной гипертензией ассоциированы с повышением риска общей смертности [22, 206]. В этом же исследовании на протяжении последующих 30 лет было убедительно продемонстрировано повышение сердечно-сосудистой и общей смертности с увеличением ЧСС покоя для лиц обоего пола; этот эффект не зависел от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска, включая возраст, артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, курение, гипертрофию ЛЖ [22, 206]. Неблагоприятное влияние ускоренной ЧСС на прогноз также продемонстрировано для больных с хронической ишемической болезнью

сердца – ИБС (исследования CASS – 25 тысяч больных, наблюдение на протяжении 14,7 лет и INVEST – более 22 тысяч больных, наблюдение в течение 3,9 лет) [48, 53, 149, 206]. В этих работах показаны достоверные корреляции уровней ЧСС, с одной стороны, и общей смертностью, сердечно-сосудистой смертностью, а также частотой инфарктов миокарда, с другой [48, 53, 149, 206]. В исследовании, включавшем 1453 больных с острым инфарктом миокарда после коронарной ревакуляризации, ЧСС ≥ 78 ударов в минуту при выписке, несмотря на адекватное лечение β -АБ, антитромботическими средствами, ингибиторами АПФ / сартанами и статинами, была ассоциирована с более высокой 1-годовой смертностью, чем менее высокие значения ЧСС; в этой работе каждое повышение ЧСС покоя на 5 ударов в минуту сопровождалось повышением смертности на 26 % [48, 209]. Данные о неблагоприятном влиянии тахикардии на прогноз при ИБС подтверждены в анализе контрольной группы из более чем 5 000 больных ИБС при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, включенных в РКИ BEAUTIFUL [94, 158, 222]. В группе лиц с ЧСС покоя ≥ 70 ударов в минуту сердечно-сосудистая смертность оказалась выше на 34 %, а частота госпитализаций по поводу ХСН – на 53 %, в сравнении с группой больных, имевших ЧСС ниже приведенной величины [94, 158, 222]. В этом анализе каждое увеличение ЧСС на 5 ударов в минуту ассоциировалось с 8 % повышением сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,005$) и 16 % нарастанием частоты госпитализаций по поводу ХСН ($p < 0,001$) [94, 158, 222]. В контрольной ветви еще одного РКИ – SHIFT (лица с ХСН при ЧСС ≥ 70 ударов в минуту и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получавшие β -АБ) отмечено, что лица с исходной ЧСС ≥ 87 ударов в минуту в покое имели в процессе наблюдения повышение риска общей смертности в 1,86 раза, а госпитализаций по поводу ХСН – в 2,99 раза в сравнении с теми, кто исходно имел ЧСС в пределах 70-72 ударов в минуту [83, 113, 116, 158]. В этом РКИ первичная комбинированная конечная точка увеличивалась на 3 % при каждом возрастании ЧСС на 1 удар в минуту (независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска) [84,

127, 148, 217]. Приведенные результаты анализов контрольных групп последних двух РКИ интерпретируют как убедительные свидетельства того, что повышенная ЧСС – важный фактор прогрессии ХСН с низкой ФВ, а также фактор риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у этих больных [59, 94, 127, 158, 220, 228].

Обсуждая связь между повышенной ЧСС и ХСН, необходимо упомянуть о состоянии, обозначаемом как «кардиомиопатия, обусловленная тахикардией» («tachycardia-induced cardiomyopathy») [7, 219]. Это состояние объединяет ситуации, протекающие со снижением систолической функции ЛЖ, обусловленным длительно персистирующей значимой тахикардией (ассоциировано с разными видами тахиаритмий, включая фибрилляцию и трепетание предсердий) [39, 126]. В генезе систолических нарушений при этом основную роль отводят нарушениям баланса кальция в миокардиоцитах, дефектам регуляции миокардиальных β_1 -адренорецепторов, истощению миокардиальной энергетики и хронической ишемизации (сходной с той, что развивается при синдромах «оглушенного» и «замороженного» миокарда) [7, 170]. Кардиомиопатии, обусловленной тахикардией, отводят определенную роль и в усугублении систолических нарушений при других формах ХСН (например, на фоне ИБС, дилатационной кардиомиопатии, перипартальной кардиомиопатии, кардиомиопатии на фоне приема противоопухолевых препаратов и др.) [39, 150].

В литературе представлены данные о благоприятном влиянии снижения ЧСС, достигнутого при использовании лекарственных препаратов, на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [83, 109]. Преимущественно эти свидетельства касаются β -АБ и ивабрадина [66, 110, 178]. В нескольких ретроспективных анализах, проведенных с использованием баз данных крупных РКИ с β -АБ, а также в их мета-анализах было продемонстрировано, что благоприятное влияние β -АБ на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ в большей степени зависело от того, насколько значимым оказалось снижение ЧСС в ходе лечения, чем от того, какова была оттитрованная доза β -АБ [92,

119]. Так, в регрессионном мета-анализе 35 РКИ с β -АБ (суммарно 22 926 больных, средний период наблюдения – 9,6 месяца) отмечена тесная связь между общей смертностью и ЧСС, а также между динамикой (Δ) ЧСС и Δ ФВ ЛЖ на фоне лечения. Δ ЧСС, по данным этого анализа, явилась единственным (!) статистически значимым фактором, оказывающим влияние на общую смертность; на каждое снижение ЧСС на 5 ударов в минуту на фоне применения β -АБ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ имело место снижение общей смертности на 18 %; при этом доза β -АБ существенного влияния на прогноз не показала [84, 218]. Комментируя эти и подобные им данные, эксперты указывают, что снижение ЧСС является одним из важнейших компонентов, определяющих позитивное влияние β -АБ на прогноз у обсуждаемой категории больных [16, 210]. Данные о благоприятном влиянии снижения ЧСС у лиц с ХСН на фоне ивабрадина будут представлены ниже, в той части обзора, которая посвящена этому препарату. Суммарно, можно говорить о достаточной убедительности данных о том, что устранение чрезмерной тахикардии у лиц с ХСН и низкой ФВ оказывает позитивное действие на прогноз [90, 192, 193]. С учетом этого, контроль ЧСС в современных рекомендациях рассматривается как одна из важных целей лечения подобных больных [42, 70, 100, 151]. В то же время, информированность врачей в отношении этого аспекта лечения ХСН недостаточна (так, по данным крупного анализа HR-HF, Швеция, контроль ЧСС у таких больных находится на субоптимальном уровне, а значительная часть специалистов широкой практики не осведомлена о необходимости адекватного снижения ЧСС) [3, 104].

Далее рассмотрим подробнее основные классы препаратов, снижающих ЧСС и используемых в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ [29, 116]. Наиболее новым (в отечественной клинической практике появившимся с 2007 г.) среди препаратов, снижающих ЧСС, является ивабрадин [79, 103]. Это – селективный и специфичный ингибитор *If*-каналов (*funny*, активируемых гиперполяризацией циклических нуклеотидов) синусового

узла; он блокирует спонтанную пейсмекерную активность синусового узла и приводит к снижению ЧСС при СР без существенного влияния на реполяризацию и сократимость миокарда [79, 108]. Кардиальные электрофизиологические эффекты ивабрадина наиболее значимы в синусовом узле, однако при его действии также может быть представлено небольшое увеличение интервалов А-Н (предсердия – пучок Гиса) и рQ на электрокардиограмме [62, 115]. Ивабрадин также может ингибировать *h*-каналы, расположенные в сетчатке глаза (они участвуют в адаптационных реакциях на яркие световые стимулы), что может быть основой для образования одного из видов побочных эффектов препарата – фосфенов [48, 226].

Степень снижения ЧСС на фоне приема ивабрадина зависит от дозы препарата, а также от исходного уровня ЧСС (т.е., более значительное уменьшение отмечается у лиц, имеющих исходно более высокую ЧСС) [28, 177]. При приеме стандартных дозировок снижение ЧСС составляет около 10 ударов в минуту в покое и при нагрузке [17, 177]. Ивабрадин не вызывает отрицательного инотропного эффекта [30, 173]. Он увеличивает продолжительность интервала QT (в соответствии с уменьшением ЧСС), но не пролонгирует скорректированный интервал QT [37, 165].

После приема внутрь пиковая концентрация в плазме достигается примерно через 1 час (при приеме натощак) или через 2 часа (при приеме во время еды) [44, 128]. Поскольку при приеме во время еды уровни препарата в плазме оказываются существенно более высокими, рекомендуется придерживаться такого режима его применения (т.е. во время приема пищи) [11, 121]. Ивабрадин метаболизируется главным образом в печени, выводится через кишечник и почки [38, 136].

Ивабрадин не взаимодействует с варфарином, статинами, метформином [17, 127]. Не требуется изменения дозы ивабрадина при совместном применении с дигоксином, β -АБ и амиодароном, однако указывается, что при комбинированном использовании с этими препаратами,

обладающими отрицательным хронотропным эффектом, возрастает риск развития брадикардии, что требует особенно тщательного контроля ЧСС [28, 120, 134].

Место ивабрадина в кардиологии обосновывается результатами целого ряда масштабных РКИ, где продемонстрированы его благоприятные клинические эффекты и позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, в первую очередь у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [51, 59, 113, 222]. Далее кратко охарактеризуем лишь некоторые наиболее представительные РКИ с ивабрадином.

Первым среди них явилось BEAUTIFUL – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое вошли 10 917 взрослых лиц с хронической ИБС, имевших СР, при уровнях ФВ ЛЖ $< 40\%$ и ЧСС покоя ≥ 60 ударов в минуту [40, 222]. У всех больных были стабильные (на протяжении не менее 3 месяцев до начала исследования) клинические проявления ХСН и/или стенокардии; все они получали лечение с использованием общепринятых подходов, дозы препаратов не изменялись в течение не менее чем 1 месяца. У 61,4% больных имела место ХСН с ФК II, у 23,2 % – с ФК III, лица с ФК IV в исследование не вошли [80, 222]. Назначение β -АБ не являлось обязательным, для препаратов этой группы протоколом не предусматривалось также достижение каких-либо целевых дозировок [31, 222]. Больные были рандомизированы в соотношении 1 : 1 на прием ивабрадина или плацебо в начальной дозе по 5 мг 2 раза в сутки, в последующем доза могла быть повышена до 7,5 мг 2 раза в сутки, с учетом уровней ЧСС и переносимости [50, 222]. Первичной конечной точкой являлась комбинация сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по поводу инфаркта миокарда, а также госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [40, 222]. Продолжительность исследования составила в среднем 19 месяцев [80, 222]. Значимого изменения сердечно-сосудистого прогноза при анализе уровня первичной конечной точки за этот период отмечено не было (HR: 1.00, 95% CI = 0,91,

1,10) [31, 222]. В то же время, в подгруппе больных с ЧСС выше 70 ударов в минуту, ивабрадин существенно снижал риск госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 36 % ($p=0,001$) и потребность в реваскуляризации – на 30 % ($p = 0,016$) [50, 222].

Наиболее результативным для препарата явилось РКИ SHIFT [83, 114]. В этом исследовании ивабрадин сравнивался с плацебо у 6558 взрослых больных с ХСН ФК II-IV, имевших СР, при ФВ ЛЖ ≤ 35 % и ЧСС покоя ≥ 70 ударов в минуту [83, 116]. До включения в исследование больные должны были быть в стабильном клиническом состоянии в течение не менее 4 недель и получать оптимальное лечение, включавшее максимально переносимую дозу β -АБ, а также в большинстве случаев – ингибитор АПФ или сартан, спиронолактон и диуретик [84, 127]. Причиной ХСН в 68% случаев была ИБС. В начале исследования 48% больных относились к ХСН ФК II, 50 % – к ФК III и 2 % – к ФК IV [84, 158]. Средний уровень ФВ ЛЖ составлял 29% [81, 127]. Начальной дозой ивабрадина был прием по 5 мг 2 раза в сутки, с повышением до 7,5 мг 2 раза в сутки или снижением до 2,5 мг 2 раза в сутки для поддержания ЧСС в покое в пределах 50-60 ударов в минуту, при переносимости [82, 148]. 89% больных получали β -АБ, причем у 26% их дозы были целевыми (соответствовавшими принятым в современных Рекомендациях по лечению ХСН) [64, 217]. Основными причинами приема доз β -АБ более низких, чем целевые, были гипотензия (45 % от количества больных, не получавших целевых доз β -АБ), слабость (32 %), одышка (14 %), декомпенсация ХСН (9 %), брадикардия (6 %) [94, 221]. Ведущими причинами отсутствия приема β -АБ были хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и гипотензия [64, 148]. Большинство больных также получали ингибиторы АПФ или сартаны (91 %), диуретики (83 %) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (60 %) [84, 115]. Период наблюдения в среднем составил 22,9 месяцев. Спустя 1 месяц от начала исследования 63%, 26% и 8% больных, получавших ивабрадин, принимали его в дозах по 7,5; 5; и 2,5 мг 2 раза в сутки; у 3% он

уже был отменен вследствие развития брадикардии [59, 116]. Исследование SHIFT продемонстрировало снижение риска развития на фоне ивабрадина комбинированной первичной конечной точки – количества госпитализаций по поводу ухудшения ХСН и сердечно-сосудистой смерти (HR: 0,82, 95% CI = 0,75, 0,90, $p < 0,0001$) [82, 127]. Этот позитивный результат был достигнут только за счет снижения количества госпитализаций по поводу ухудшения ХСН (15,6 % в группе ивабрадина и 20,2 % – в группе плацебо), но не за счет уменьшения сердечно-сосудистой смертности (соответственно 8,9 % и 8,5 %) [94, 158]. При анализе результатов исследования в заранее выделенных подгруппах была отмечена достаточная однородность благоприятного влияния ивабрадина на сердечно-сосудистый прогноз независимо от пола больных, их возраста, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, сопутствующих заболеваний, приема большинства иных лекарственных препаратов [82, 127]. Важно, что позитивный эффект ивабрадина на прогноз снижался по мере увеличения дозы β -АБ; при этом в подгруппе лиц, получавших целевые дозы β -АБ, этот благоприятный эффект ивабрадина был незначимым [83, 220].

Для определения места препарата в кардиологической практике важное значение имеют данные нейтрального по результатам РКИ SIGNIFY [83, 207]. В этом исследовании ивабрадин и плацебо сравнивались у 19 102 взрослых лиц со стабильной ИБС но без клинически значимой ХСН (ФК ХСН не более I), имевших СР [94, 190]. Назначение β -АБ в этом исследовании не являлось обязательным [75, 207]. Начальная доза ивабрадина составляла по 7,5 мг 2 раза в день; ее можно было повышать до 10 мг 2 раза в день или снижать до 5 мг 2 раза в день – для достижения целевой ЧСС, составлявшей 55-60 ударов в минуту [75, 190]. Первичную конечную точку составляло сочетание сердечно-сосудистой смерти и ИМ [75, 207]. На протяжении периода наблюдения в среднем 24,1 месяц, ивабрадин не оказал существенного влияния на сердечно-сосудистый прогноз (по первичной конечной точке – HR: 1.08, 95% CI = 0,96, 1,20) [4, 190].

Определенный интерес представляют результаты не крупного (116 человек), но существенно расширившего горизонты применения ивабрадина, педиатрического исследования, в котором ивабрадин показал благоприятные клинические эффекты у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с дилатационной кардиомиопатией, имевших синусовую тахикардию [75, 176, 183].

Представленные выше данные явились основанием для регистрации ивабрадина крупнейшими мировыми регламентирующими организациями: в Европе – с 2006 г. (EMA – European Medicines Agency [154]), в США – с 2015 г. (FDA – Food and Drug Administration [157]). Экспертами этих организаций для применения зарегистрированы 2 лекарственных формы – таблетки по 5 и 7,5 мг и раствор для приема внутрь (стерильный, в пластиковых ампулах – 5 мг / 5 мл) [154, 157]. Последняя форма в отечественной клинической практике не представлена (в западных странах используется у ослабленных больных и у детей) [154, 157]. В США зарегистрированы следующие показания для назначения ивабрадина: (1) для снижения риска госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности у взрослых со стабильной ХСН с симптомами, при ФВ ЛЖ ≤ 35 %, имеющих СР с ЧСС в покое ≥ 70 ударов в минуту, получающих максимально переносимые дозы β -АБ или имеющих противопоказания к применению последних; (2) для лечения стабильной сердечной недостаточности с симптомами, обусловленной дилатационной кардиомиопатией, у педиатрических больных в возрасте ≥ 6 месяцев, имеющих синусовую тахикардию [84, 157]. В Европе в дополнение к этим двум показаниям ивабрадин также зарегистрирован для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии у лиц с СР, принимающих β -АБ или имеющих противопоказания к их назначению или имеющих непереносимость β -АБ [33, 154]. В качестве возможных, но не подкрепленных результатами серьезных РКИ, сфер применения ивабрадина (так называемые показания «off-label») рядом авторов также

рассматриваются неадекватная синусовая тахикардия (inappropriate sinus tachycardia), а также синусовая тахикардия у лиц с декомпенсацией ХСН (в настоящее время у лиц с тяжелой декомпенсированной ХСН, получающих добутамин и имеющих синусовую тахикардию, даже проводится некрупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с ивабрадином) [50, 135, 194]. Отражением растущей популярности ивабрадина при лечении ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ является появление в последние несколько лет генерических его форм, на зарубежном фармацевтическом рынке – представление фиксированной комбинации ивабрадина с карведилолом в одной таблетке, а на отечественном – представление фиксированной комбинации ивабрадина с метопрололом – от оригинального производителя [26, 134, 181].

Среди противопоказаний к назначению ивабрадина: (1) острая декомпенсированная сердечная недостаточность (по причине отсутствия данных «доказательной медицины»); (2) клинически значимая гипотензия; (3) синдром слабости синусового узла, сино-аурикулярная блокада или атрио-вентрикулярная блокада III степени (если не установлен искусственный водитель ритма); (4) клинически значимая брадикардия; (5) тяжелое поражение печени (класс C по классификации Чайлд-Пью); (6) сопутствующее использование сильных и умеренно-сильных ингибиторов цитохрома CYP3A4 (противогрибковые азолы – кетоконазол, итраконазол; макролиды – кларитромицин; а также верапамил, дилтиазем, рифампицин, барбитураты, грейпфрутовый сок) [80, 87, 154, 157, 176].

Ивабрадин в исследованиях на животных демонстрировал фето- и эмбриотоксичность, ввиду чего при его применении женщинами детородного возраста требуется адекватная контрацепция [50, 177]. В литературе представлены единичные случаи применения ивабрадина в сочетании с β -АБ у беременных женщин с тяжелой ХСН и синусовой тахикардией; авторы акцентируют внимание на необходимости особенно тщательного контроля ЧСС плода в этих случаях; кроме брадикардии иных негативных фетальных

эффектов отмечено не было [50, 181]. Лактация на фоне применения ивабрадина не рекомендуется [50, 176].

У пожилых лиц коррекции дозы препарата не требуется, однако отмечается недостаточная изученность его у лиц в возрасте 65 лет и старше, а особенно, старше 75 лет [80, 154, 157]. Также не требуется коррекции дозы ивабрадина у лиц со скоростью клубочковой фильтрации 60-15 мл/мин; при ее уровнях < 15 мл/мин препарат не изучался [87, 154, 157].

При использовании ивабрадина несколько повышается вероятность возникновения фибрилляции предсердий *de novo* (в РКИ SHIFT ее частота составила 2,8 % в группе ивабрадина и 0,5 % – в группе плацебо) [59, 114]. На фоне применения ивабрадина рекомендуется регулярный контроль ритма, а в случае развития фибрилляции предсердий – отмена препарата [80, 154, 157].

Наиболее распространенным побочным эффектом ивабрадина является синусовая брадикардия [15, 154, 157]. В большинстве случаев она умеренной выраженности и транзиторна по характеру [87, 154, 157]. В случаях тяжелой брадикардии, связанной с передозировкой ивабрадина, могут быть использованы такие поддерживающие гемодинамику подходы, как временная кардиостимуляция, введение атропина, внутривенное введение жидкостей, β -адреностимуляторов (изопротеренола) [80, 154, 157].

Среди побочных эффектов ивабрадина, наряду с брадикардией, отдельного рассмотрения заслуживают фосфены [23, 228]. Этот визуальный феномен описывают как транзиторно увеличивающуюся яркость в ограниченном поле зрения, появление гало, расщепление изображения (стробоскопический, калейдоскопический эффекты), окрашенное яркое свечение или множественность изображения [65, 113]. Фосфены обычно провоцируются внезапными изменениями интенсивности света [48, 218]. Их возникновение связывают с воздействием ивабрадина на фоторецепторы сетчатки [34, 113]. Начало появления фосфенов обычно приходится на первые 2 месяца от начала приема препарата; они могут повторяться [17,

218]. Выраженность их – от небольшой до умеренной [39, 154, 157]. Фосфены в РКИ являлись причиной отмены ивабрадина менее чем у 1 % больных [83, 114]. Фосфены обычно устраняются в процессе лечения, либо после его прекращения [28, 141, 171].

Второй рассматриваемой в настоящем обзоре литературы группой лекарственных препаратов, снижающих ЧСС, являются β -АБ. Исторически, эта группа введена в число стандартных подходов к лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ гораздо раньше, чем ивабрадин (так, карведилол по этому показанию используется с 1995 г.) [47, 228]. Среди β -АБ для лечения больных с ХСН применяются 4 препарата: карведилол (РКИ US Carvedilol, COPERNICUS, CAPRICORN, COMET), метопролол (MERIT-HF), бисопролол (CIBIS II), небиволол (SENIORS) [4, 5, 24, 36, 167, 229, 235]. Важными представляются данные недавнего (2018 г.) мета-анализа 11 РКИ с β -АБ при ХСН (18 637 больных, из них 14 462 – с СР и 3050 – с фибрилляцией предсердий; средний возраст – 65 лет, ИБС как причина ХСН – у 66 %, средний уровень ФВ ЛЖ в начале – 27 %, средняя длительность наблюдения – 1,5 года) [36, 111]. Было показано, что явное положительное влияние β -АБ на прогноз (с уменьшением как общей, так и сердечно-сосудистой смертности) касалось лишь больных с СР, но не с фибрилляцией предсердий (хотя степени снижения ЧСС и повышения уровней ФВ ЛЖ были сравнимыми в обеих этих подгруппах) [4, 111]. Причины выявленного отличия во влиянии β -АБ на прогноз в зависимости от ритма (СР или фибрилляция предсердий) остаются неясными, требуют подтверждения в других сообщениях и дополнительного изучения [24, 111]. Что касается механизмов благоприятного влияния препаратов этой группы на прогноз при ХСН, то они, несмотря на длительный период изучения, также во многом неясны [5, 235]. Если раньше ведущая роль в этом отводилась уменьшению неблагоприятных эффектов гиперактивности симпатической системы на миокардиоциты и клетки сосудистой стенки, то в настоящее время все больше свидетельств в пользу того, что снижение ЧСС на фоне применения β -АБ может оказывать

самостоятельный позитивный эффект на прогноз (по крайней мере, у лиц с СР) [36, 229].

С учетом задач, поставленных в настоящей работе, подробнее будет охарактеризован один из наиболее широко применяемых при ХСН представителей класса β -АБ – карведилол. Он относится к неселективным β -АБ с α_1 -адреноблокирующим эффектом и не обладает внутренней симпатомиметической активностью [24, 229]. Представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-энантиомеров (стереоизомеров) [47, 148]. Из них β -АБ – эффекты оказывает преимущественно S(-)-энантиомер, а α_1 -адреноблокирующие (и вазодилатирующие) эффекты – в равной степени оба стереоизомера [36, 235].

Значимый β -АБ эффект (с уменьшением ЧСС и сердечного выброса) развивается примерно через 1 час после приема препарата внутрь, а существенный α_1 -адреноблокирующий эффект (вазодилатация) – приблизительно через 30 минут после приема внутрь [50, 179]. Не оказывает влияния на уровне в плазме норадреналина, альдостерона, электролитов, триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты, креатинина; повышает уровни ренина и предсердного натрийуретического пептида; сообщается о редких случаях транзиторного повышения аминотрансфераз [44, 160]. При приеме внутрь быстро всасывается [40, 225]. Прием карведилола с пищей замедляет скорость всасывания без значимого снижения биодоступности; именно такой режим применения рекомендуется для того, чтобы свести к минимуму ортостатические реакции (гипотензия вследствие вазодилатации) на фоне его использования, что нередко особенно важно для лиц с ХСН [11, 211]. Период полувыведения – около 7-10 часов, это диктует необходимость двукратного приема в течение суток [67, 229]. Выводится преимущественно с желчью и калом [76, 228].

Карведилол не взаимодействует с варфарином и торасемидом [24, 229]. При сочетанном применении с дигоксином концентрация последнего может увеличиваться примерно на 15 %; с учетом того, что оба препарата

замедляют атрио-вентрикулярную проводимость и снижают ЧСС, за больными, получающими такую комбинацию, требуется более тщательный контроль, особенно в моменты начала, титрования дозы и отмены карведилола [47, 148]. Амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон, являющиеся ингибиторами CYP2C9, примерно в 2 раза повышают концентрации S(-)-энантиомера карведилола [36, 235]. Показано, что совместное применение карведилола с амиодароном и другими ингибиторами CYP2C9 (например, флуконазолом) может усилить β -АБ эффекты карведилола, что требует более тщательного контроля за ЧСС и параметрами электрокардиограммы (ЭКГ) [36, 235]. Сочетанное применение карведилола (как и других β -АБ) с блокаторами кальциевых каналов верапамилом или дилтиаземом в отечественной клинической практике не рекомендовано (в США и некоторых европейских странах считается допустимым в ряде случаев при лечении больных с АГ и хронической ИБС, но требует более тщательного контроля за уровнями артериального давления (АД) и за ЭКГ) [50, 154,157].

Позиция карведилола в кардиологической практике (и, в частности, при ХСН с низкой ФВ ЛЖ) базируется на данных целого ряда серьезных РКИ; результаты части из них в сжатом виде представлены ниже [24, 229, 235]. У лиц с умеренно-тяжелой ХСН карведилол изучен в 5 плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях и в одном РКИ с активным препаратом сравнения (COMET) [36, 229, 235].

В числе плацебо-контролируемых исследований – 4 проводившихся в США (US Carvedilol, всего – 1 094 больных) и 1 проведенное в Австралии и Новой Зеландии (415 больных) [24, 160]. В эти исследования входили лица с ХСН при ФК II-III с уровнями ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; в подавляющем большинстве они получали диуретики, ингибиторы АПФ и дигиталис [36, 160]. В этих 5 РКИ карведилол в сравнении с плацебо продемонстрировал: (1) замедление прогрессии ХСН (особенно показательно – в одном из исследований, где это являлось первичной конечной точкой – на 48 % за 7 месяцев, $p=0,008$); (2)

тенденцию к уменьшению ФК ХСН; (3) улучшение самочувствия больных (по опросникам – во всех 5 РКИ); (4) отсутствие достоверного повышения переносимости физических нагрузок (это было первичной конечной точкой в 3 из 5 РКИ); (5) достоверное снижение общей смертности в 2 РКИ [24, 36, 229, 235].

РКИ COMET включало 3029 больных с ХСН ФК II-IV (но ФК II-III был представлен у 96 %) при ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которые были рандомизированы на прием либо карведилола (целевая доза при титровании – по 25 мг 2 раза в день), либо метопролола тартрата короткого действия (целевая доза – по 50 мг 2 раза в день) [96, 101]. Средняя ФВ ЛЖ составила в начале исследования 26 % [93, 144]. Диуретики получали 99 %, ингибиторы АПФ – 91 %, дигоксин – 59 % [9, 216]. Продолжительность в среднем составила 4,8 года [96, 101]. Средняя доза карведилола к концу исследования составляла 42 мг/сут [46, 122]. Были выделены 2 первичных конечных точки: общая смертность и комбинация смерти + госпитализации по поводу любых причин [93, 144]. Общая смертность составила 34 % в группе карведилола и 40 % – в группе короткодействующего метопролола (HR: 0.83, 95 % CI = 0,74, 0,93; $p = 0,0017$) [9, 216]. Влияние на смертность преимущественно было обусловлено снижением сердечно-сосудистой смертности (на 20 %) [46, 122]. Различия между группами по второй (комбинированной) первичной конечной точке не были значимыми ($p = 0,122$) [96, 101]. Ожидаемая средняя продолжительность жизни для группы карведилола составила 8 лет, для группы короткодействующего метопролола тартрата – 6,6 лет [93, 144].

У лиц с тяжелой ХСН карведилол изучен в COPENICUS – двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, куда вошли 2289 больных с симптомами ХСН в покое (ФК IV) или с ФВ ЛЖ $< 25\%$ (средняя ФВ в этом РКИ – 20 %), сохранявшихся несмотря на применение диуретиков (99 %), ингибиторов АПФ (89 %) и дигоксина (66 %) [16, 224]. У большинства больных, получавших карведилол, в ходе титрования была достигнута его целевая доза (по 25 мг 2 раза в день) [35, 107]. Первичной конечной точкой

являлась общая смертность [9, 123]. Исследование было завершено досрочно через примерно 10 месяцев из-за отмеченного снижения общей смертности на 35 % в группе карведилола (на плацебо – 19,7 %, на карведилоле – 12,8 %; HR: 0,65, 95% CI = 0,52, 0,81; $p = 0,0014$) [75, 224]. Благоприятный эффект на выживаемость преимущественно был связан с уменьшением внезапной сердечной смерти [35, 107]. Больные, получавшие карведилол, демонстрировали достоверное улучшение качества жизни (по опросникам), снижение общего количества госпитализаций, а также госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и вследствие декомпенсации ХСН [9, 123]. Позитивные эффекты препарата не зависели от пола, возраста и расы больных, наличия или отсутствия сахарного диабета, ИБС, уровней ЧСС (< 70 и ≥ 70 ударов в минуту) и систолического АД (< 120 и ≥ 120 мм рт.ст.) [15, 224].

Привлекают также внимание результаты РКИ CAPRICORN, в котором карведилол сравнивался с плацебо у лиц с низкой ФВ ЛЖ (≤ 40 %), недавно перенесших ИМ (в сроки менее 21 дня от начала инфаркта) [10, 212]. В исследование вошли 1959 больных, из них симптомы ХСН имелись у 47 % [14, 224]. Для лечения в остром периоде ИМ использовали аспирин у 85 %, β -АБ – у 37 %, нитраты – у 73 %, гепарин – у 64 %, тромболитики – у 40 %, ангиопластику – у 12 %; также применяли ингибиторы АПФ или сартаны – у 97%, антикоагулянты – у 20 %, статины – у 20 %, диуретики – у 34 % [10, 202]. Средняя доза карведилола составила 40 мг/сутки [10, 143]. На фоне применения карведилола отмечено снижение общей смертности (первая первичная конечная точка) на 23 % (с 15% до 12%; $p = 0,03$) [57, 212]. Почти все случаи смерти были сердечно-сосудистыми, а из них подавляющее большинство – внезапные сердечные смерти или смерти от прогрессирования ХСН (все эти виды смертности были достоверно ниже на фоне применения карведилола в сравнении с плацебо) [27, 106]. По второй первичной конечной точке (общая смертность + госпитализации по поводу любых причин) различия между группами оказались недостоверными [1, 224]. На

фоне карведилола отмечено уменьшение количества повторных ИМ на 40 % (как смертельных, так и не-смертельных; $p = 0,01$); подобное снижение количества ИМ выявлено и в мета-анализе плацебо-контролируемых РКИ с карведилолом при ХСН [10, 202].

Данные приведенных здесь, а также ряда других исследований определили показания к применению карведилола: (1) для лечения ХСН от небольшой до тяжелой степени выраженности, ишемической и кардиомиопатической этиологии, обычно в добавление к диуретикам, ингибиторам АПФ и сердечным гликозидам – для увеличения выживаемости и снижения риска госпитализаций; (2) для снижения сердечно-сосудистой смертности у клинически стабильных больных, перенесших ИМ и имеющих ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (с наличием симптомов ХСН или без них); (3) для лечения АГ – изолированно или в сочетании с другими гипотензивными препаратами [42, 70, 71, 99, 100, 151, 152].

Дополнительно рассмотрим некоторые практические особенности применения карведилола у лиц с ХСН. Его дозировку рекомендуют подбирать на индивидуальной основе в процессе титрования в сторону увеличения при тщательном врачебном контроле [24, 144]. До начала приема препарата требуется свести к минимуму задержку жидкости. Стартовая доза карведилола при ХСН – по 3,125 мг 2 раза в день [65, 225]. При переносимости возможно увеличение ее с интервалом не менее 2 недель до 6,25, 12,5, и 25 мг 2 раза в день [24, 143]. Если более высокую дозу больной не переносит, его следует стараться удерживать на наибольшей еще переносимой дозе препарата [9, 160]. Максимальная доза (по 50 мг 2 раза в день) использовалась у лиц с ХСН ФК II-III, весящих > 85 кг [10, 160]. Больных следует информировать о том, что в течение первого часа в начале лечения и (в меньшей степени) при повышении дозы могут развиваться транзиторные симптомы слабости и головокружения (редко – синкопы) [24, 106]. В эти периоды рекомендуется избегать вождения транспортных средств или выполнения иных подобных опасных видов деятельности [11, 122]. Эти

симптомы вазодилатации обычно не требуют лечения, но могут быть ослаблены при разделении времени приема карведилола и ингибиторов АПФ или при временном снижении дозы последних [9, 212]. Для уменьшения этих проявлений препарат принимают во время еды [9, 123]. Дозу карведилола не следует повышать до стабилизации симптомов ХСН и проявлений вазодилатации [10, 228]. Признаки задержки жидкости (в сочетании с ухудшением других симптомов ХСН или без такового) рекомендуют контролировать путем увеличения дозы диуретиков [14, 225]. Дозировка карведилола требует уменьшения у лиц с ЧСС < 55 ударов в минуту [24, 160]. Эпизоды слабости или задержки жидкости, которые могут возникать в ходе титрования карведилола, обычно можно контролировать без прерывания лечения; их не следует рассматривать как признаки безуспешности титрования и признаки отсутствия положительного ответа на карведилол [27, 144].

Противопоказания к использованию карведилола включают: (1) бронхиальную астму и другие состояния с бронхоспазмом; (2) атрио-вентрикулярные блокады 2 и 3 степени; (3) синдром слабости синусового узла; (4) тяжелую брадикардию (если не имплантирован искусственный водитель ритма); (5) тяжелое поражение печени. Карведилол не рекомендуется применять у лиц с кардиогенным шоком или с декомпенсацией сердечной недостаточности, требующих внутривенного применения инотропных препаратов [65, 106].

Всем больным, получающим карведилол, как и другие β -АБ, включая лиц с АГ, ХСН, а особенно – с ИБС, следует советовать избегать его резкой отмены [47, 225]. При резкой отмене β -АБ могут развиваться тяжелое ухудшение стенокардии, инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма (причем последние два осложнения могут возникать без предшествующего ухудшения стенокардии) [9, 212]. Если отмена препарата запланирована – то требуется свести физическую активность больного к минимуму и обеспечить

тщательное наблюдение за ним [67, 148]. Процесс отмены должен занимать, при возможности, 1-2 недели и быть постепенным [10, 225].

В процессе применения карведилола одним из нередких побочных эффектов является брадикардия; ее частота в РКИ при АГ, ИБС и ХСН составляет от 2 до 9% [11, 106]. При снижении ЧСС до уровня < 55 на фоне приема карведилола – дозу последнего рекомендуют уменьшить [9, 212].

С учетом выраженного позитивного действия β -АБ на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, их применение (и карведилола, в частности), считается допустимым и у лиц с ХСН, имеющих бронхоспастические нарушения (при условии, что не требуется прием пероральных или ингаляционных препаратов для контроля бронхоспазма) [24, 143]. У таких лиц требуются особая осторожность, возможно использование более низких дозировок и более медленного темпа титрования; снижение дозы β -АБ при малейшем проявлении бронхоспазма [14, 160].

β -АБ могут маскировать некоторые из проявлений гипогликемии, особенно тахикардию [27, 160]. Неселективные β -АБ могут способствовать развитию инсулин-индуцируемой гипогликемии [47, 228]. Это требует осторожности при применении карведилола у лиц, склонных к спонтанной гипогликемии, а также у лиц с сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные анти-диабетические препараты [10, 122]. В некоторых случаях у лиц с ХСН и сопутствующим сахарным диабетом при применении β -АБ (и карведилола в том числе) имело место развитие гипергликемии, что требовало интенсификации приема анти-диабетических средств [14, 106]. Контроль гликемии требуется в начале применения карведилола, в процессе его титрования, а также после отмены [67, 160]. Нарастания уровней гликозилированного гемоглобина при длительном применении карведилола у лиц с АГ и компенсированным сахарным диабетом не наблюдалось [47, 143]. β -АБ также могут маскировать клинические проявления гипертиреоза, такие как тахикардия [67, 144]. Резкая отмена карведилола может способствовать усилению симптомов тиреотоксикоза [27, 123]. Как и другие β -АБ,

карведилол требует осторожности при использовании у больных с периферическими сосудистыми поражениями (поскольку может у таких лиц усиливать симптомы артериальной недостаточности) [14, 122]. Неселективные β -АБ могут провоцировать возникновение ангинальных болей у лиц с вариантной стенокардией; полагают, однако, что наличие у карведилола α_1 -адреноблокирующей активности может ослаблять этот эффект; все же при его использовании у таких больных требуется осторожность [67, 160]. Карведилол не применяется у беременных и у кормящих грудью женщин; он не изучался у лиц младше 18 лет [47, 123].

По данным приведенных выше РКИ, частота отмены карведилола по причине развития побочных эффектов оказалась сравнимой с таковой для плацебо [27, 143]. Так, единственной причиной прерывания приема карведилола, частота которой была $> 1\%$ и которая встречалась чаще, чем при приеме плацебо, было головокружение (1,3 % – карведилол, 0,6 % – плацебо) [14, 144].

Наряду с ивабрадином и β -АБ, среди препаратов, снижающих ЧСС и применяемых в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ, требуют обсуждения сердечные гликозиды, среди которых в последнее время доминирует дигоксин [61, 159]. Реже используется изоланид, что же касается строфантина и коргликона, то эти лекарственные средства практически вышли из употребления [61, 159]. Сердечные гликозиды – наиболее давно используемая в лечении ХСН группа препаратов [45, 159]. В 1785 г. английский химик, ботаник и врач Уильям Уитеринг опубликовал свои данные о применении наперстянки пурпуровой для лечения состояния, обозначенного как *cardiac dropsy* (ХСН) [61, 159]. Несмотря на использование на протяжении более чем двух столетий, дигоксин до конца 1990-х годов не имел одобрения Food and Drug Administration США для применения при ХСН [50, 159]. В настоящее время его считают показанным для лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ и умеренными клиническими проявлениями; эксперты подчеркивают, что дигоксин увеличивает ФВ ЛЖ и

уменьшает симптомы ХСН, что проявляется повышением переносимости физической нагрузки и уменьшением частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН; однако, препарат не оказывает влияния на смертность [45, 159]. Обычно его рекомендуют использовать не в качестве препарата первой линии, но, скорее, как лечебный подход, дополнительный к стандартному лечению у таких больных (при недостаточном эффекте от диуретиков, ингибиторов АПФ / сартанов, β -АБ, антагонистов минералокортикоидных рецепторов) [42, 70, 71, 99, 100, 151, 152].

Наряду с ХСН, дигоксин достаточно широко используется для контроля частоты ритма желудочков при фибрилляции предсердий (у лиц как с низкой, так и с сохранной ФВ ЛЖ) [45, 75, 159]. Он также находит применение в ряде других ситуаций за пределами официальных показаний («off-label»), включая суправентрикулярные тахикардии, тахикардию у плода, легочное сердце, легочную гипертензию [50, 61, 159]. Использование дигоксина ограничено целым рядом факторов, ведущими из которых являются; (1) риск развития гликозидной интоксикации (см. ниже), это диктует необходимость тщательного выбора дозы препарата и регулярного контроля за безопасностью (в западных странах широко используется контроль сывороточных концентраций дигоксина, что в отечественной практике не применяется); (2) многочисленные лекарственные взаимодействия [55, 198].

В основе механизма действия дигоксина лежат: (1) ингибирование натрий-калиевой АТФ-азы, приводящее к повышению внутриклеточного уровня кальция и, таким образом, увеличивающее сократимость миокарда – положительный инотропный эффект; (2) парасимпатомиметическое действие с повышением вагусного тонуса, что обуславливает уменьшение автоматизма синусового узла со снижением ЧСС (отрицательный хронотропный эффект) и улучшением вариабельности ЧСС, а также замедление проведения в атриовентрикулярном узле; (3) повышение чувствительности сосудистых барорецепторов с уменьшением активации

симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [50, 52, 117, 159]. Гемодинамические эффекты дигоксина: увеличение ФВ ЛЖ (за счет положительного инотропного эффекта и, как полагает ряд авторов, также за счет снижения ЧСС), и сердечного выброса, снижение давления в легочной артерии, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов и дилатации ЛЖ [50, 113]. Применение дигоксина в терапевтических дозировках может приводить к удлинению интервала pQ и депрессии интервала ST на ЭКГ; при выполнении нагрузочных проб на фоне его приема возможно развитие ложноположительных изменений ST-T; эти электрофизиологические эффекты не рассматривают как проявления токсичности препарата [61, 117].

Кратко коснемся некоторых практических аспектов применения дигоксина [45, 132]. При использовании у лиц с ХСН нагрузочные дозы не применяются; начальные и поддерживающие – составляют обычно 0,125-0,25 мг в день [61, 166]. Поскольку препарат выводится преимущественно почками (в меньшей степени – кишечником), его доза зависит от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при СКФ > 120 мл/мин доза дигоксина – 0,25 мг в день; при СКФ 80-120 мл/мин – через день 0,25 и 0,125 мг; при СКФ 30-80 мл/мин – 0,125 мг в день; при СКФ < 30 мл/мин – 0,125 мг через день; при терминальной почечной недостаточности (СКФ < 10 мл/мин) – 0,0625 мг через день; препарат не выводится при гемодиализе [45, 166]. Лицам в возрасте > 75 лет дигоксин рекомендуется назначать в дозах по 0,125 мг в день или через день [50, 205]. Для приема внутрь начало действия – через 30-120 минут; пиковый эффект – через 2-6 часов; для внутривенного введения – соответственно через 15-30 минут и через 1-3 часа [45, 169]. У лиц с фибрилляцией предсердий эксперты США указывают на возможность использования нагрузочной дозы (при контроле сывороточных концентраций препарата) – по 0,25 мг внутрь или внутривенно каждые 2 ч, максимально до 1,5 мг в день; поддерживающие дозы обычно – 0,125-

0,375 мг в день с соответствующей коррекцией дозы в зависимости от СКФ и возраста больных [61, 203].

Ведущим исследованием, определившим место дигоксина при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, явилось плацебо-контролируемое двойное слепое РКИ DIG, краткие данные из которого здесь приводим [56, 159]. Вошедшие в это РКИ 6801 лиц с ХСН (ФВ ЛЖ > 45% – у 987, 25-45% – у 4543 и < 25% – у 2258 больных; ФК ХСН I-II – у 4571 и ФК III-IV – у 2224, исходная ЧСС – 79 ударов в минуту) в 71 % случаев имели ишемический генез ХСН, получали ингибиторы АПФ в 94 % и диуретики в 82 % случаев [56, 205]. Подбор дозы дигоксина осуществлялся с учетом СКФ и возраста больных; длительность наблюдения составляла (медиана) 37 месяцев [25, 139]. За этот период отличий между группами дигоксина и плацебо по общей смертности выявлено не было; однако среди лиц, получавших дигоксин, отмечено достоверное уменьшение частоты госпитализаций по причине декомпенсаций ХСН на 25% [56, 130]. При дополнительном анализе отчетливая тенденция к снижению комбинации общей смертности + госпитализаций по поводу ХСН была отмечена в подгруппах лиц как с менее, так и с более тяжелой ХСН [88, 102]. Показательно, что благоприятные эффекты препарата были ассоциированы с его использованием в относительно невысоких дозах (0,125-0,25 мг в день) [45, 139]. Оценка динамики ЧСС в РКИ DIG не проводилась [56, 189].

При использовании с индивидуальным подбором дозы и учетом факторов риска развития токсических эффектов, прием дигоксина обычно хорошо переносится [61, 131]. В современных РКИ, в которых для лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ изучаются другие препараты, доля лиц, получающих дигоксин, составляет от 12 до 32 %; в реальной клинической практике она еще выше [13, 107, 114]. Побочные эффекты дигоксина развиваются преимущественно, если он используется в высоких дозах, особенно у пожилых лиц [45, 131].

Применение дигоксина противопоказано у лиц с фибрилляцией желудочков и у лиц с гиперчувствительностью к сердечным гликозидам [61, 200]. Его не следует использовать у лиц с синдромом слабости синусового узла, а также у лиц с атриовентрикулярными блокадами (из-за риска развития тяжелой брадикардии и усугубления нарушений проводимости), если им не имплантирован искусственный водитель ритма [45, 159]. У больных с синдромами предвозбуждения, имеющими эпизоды фибрилляции / трепетания предсердий, использование дигоксина противопоказано ввиду риска ускорения проведения антеградного возбуждения по дополнительному пути с развитием желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков [61, 75, 159]. Дигоксин не следует назначать лицам с констриктивным перикардитом, острым эпизодом тромбоэмболии легочной артерии (повышение риска гликозидной интоксикации), обструктивными формами гипертрофической кардиомиопатии (риск усиления обструкции выносящего тракта ЛЖ) [61, 159]. При использовании дигоксина желательно контролировать и поддерживать на нормальных уровнях концентрации калия и магния (особого контроля требуют лица с нарушениями всасывания, с диареей, повторной рвотой, принимающие петлевые / тиазидовые диуретики, антациды, глюкокортикоиды) [61, 159]. Риск гликозидной интоксикации возрастает у лиц с гиперкальциемией; в то же время, при гипокальциемии инотропный эффект дигоксина может нивелироваться; ввиду этого у ряда больных может требоваться контроль уровней кальция в крови [50, 159]. Лица с фибрилляцией предсердий на фоне гипертиреоза обычно резистентны к назначению дигоксина и удовлетворительно отвечают на тиреостатическую терапию [45, 75, 159]. У лиц с острым ИМ дигоксин может увеличивать потребление миокардом кислорода и усиливать ишемизацию; при его использовании у этих больных требуется особая осторожность [50, 159]. Нежелательно назначение дигоксина лицам с миокардитом [61, 159]. Дозу дигоксина рекомендуют снижать за 1-2 дня до предстоящей электрической кардиоверсии при фибрилляции предсердий (для снижения риска развития

желудочковых аритмий) [50, 75, 159]. У беременных и кормящих женщин дигоксин может быть использован с осторожностью, при наличии соответствующих показаний [45, 159].

Серьезную проблему может представлять гликозидная интоксикация [19, 132]. Все сердечные гликозиды имеют узкое «терапевтическое окно» (интервал между терапевтическими и токсическими концентрациями в плазме), ввиду этого токсические эффекты при их применении относительно часты [6, 132]. Явная гликозидная интоксикация развивается при плазменных уровнях дигоксина > 2 нг/мл, но ее формирование возможно и при более низких уровнях, особенно при сопутствующем наличии гипокалиемии и гипонатриемии, а также у пожилых [19, 222]. Среди проявлений гликозидной интоксикации выделяют кардиальные (желудочковые и наджелудочковые аритмии, атриовентрикулярные блокады, синусовая тахикардия) и некардиальные (анорексия, тошнота, рвота, абдоминальная боль, визуальные нарушения – гало, фотофобия, красно-зеленое или желто-зеленое окрашивание полей зрения; слабость, нарушения сознания) [6, 132]. Опасность развития гликозидной интоксикации – один из факторов, ограничивающих применение дигоксина в современной кардиологии [6, 132]. В западных странах для коррекции гликозидной интоксикации находят применение Fab-фрагменты специфических анти-дигоксиновых антител, в отечественной практике такой возможности нет [19, 222].

Важное значение имеют взаимодействия дигоксина с другими лекарственными препаратами [61, 76, 159]. В первую очередь, говорят о необходимости соблюдать особую осторожность при сочетанном его применении с другими группами препаратов, подавляющих функцию синусового и атриовентрикулярного узлов (β -АБ, не-дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов) [6, 139]. Снижение сывороточных концентраций дигоксина считают типичным для его совместного применения с: (1) гидроокисью и другими соединениями алюминия (прием дигоксина рекомендуют за 2 часа до приема этих соединений); (2) противоопухолевыми

препаратами (циклофосфамидом, метотрексатом, винкристином, доксорубицином) [61, 222]. Повышение концентраций дигоксина в сыворотке с увеличением риска гликозидной интоксикации может наблюдаться при его комбинации с: (1) противоаритмиками (амиодароном, дронедазоном, пропафеноном, хинидином – требуется снижение дозы дигоксина на 50% до начала их применения); (2) макролидами (азитромицином, кларитромицином, они снижают бактериальную инактивацию дигоксина в тонком кишечнике; такой эффект может длиться несколько недель после отмены антибиотиков); (3) телмисартаном (повышает концентрацию дигоксина на 20-50%) [52, 139, 222].

Завершая представленное здесь обсуждение, можно говорить о том, что лечебные подходы, уменьшающие ЧСС, находят широкое применение в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ [83, 119, 110]. Некоторые из этих подходов имеют доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз (β -АБ, ивабрадин), другие такими данными не обеспечены (сердечные гликозиды) [42, 98, 100]. Ряд аспектов применения препаратов, уменьшающих ЧСС у обсуждаемой категории больных, остается недостаточно изученным (например, для ивабрадина – возможность его назначения еще до β -АБ у некоторых категорий больных, в особенности, с гипотензией; влияние ивабрадина на качество титрования β -АБ; суточный профиль ЧСС при применении ивабрадина) [89, 162]. Это обосновывает целесообразность дальнейшего изучения этих вопросов – для улучшения лечебной тактики при ХСН [28, 140, 205].

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

2.1. Методы исследования

Под нашим проспективным наблюдением за период с 2009 г. по 2018 г. находилось 138 больных (77 мужчин и 61 женщина, средний возраст $62,6 \pm 10,3$ года) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функциональных классов (ФК) с синусовым ритмом (имевших частоту сердечных сокращений – ЧСС > 70 ударов в минуту) при уровнях фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 49\%$. Период наблюдения за этими больными составил от 2 до 5 лет (в среднем $3,9 \pm 1,3$ года). Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц, не имевших клинических проявлений ХСН, сравнимых с группой больных по полу и возрасту.

Наличие и выраженность ХСН определяли согласно классификации, утвержденной экспертами Российского Кардиологического Общества и Ассоциации Кардиологов Украины с выделением клинической стадии и ФК; кроме того, выделяли варианты с низкой ФВ ЛЖ (при ее уровнях $< 40\%$) и с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) [42, 70, 100]; лица с сохранной ФВ ЛЖ в настоящее исследование не вошли.

Наличие артериальной гипертензии (АГ), ее степень и стадию констатировали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества, Ассоциации Кардиологов Украины и Европейского общества Кардиологов [46, 66, 210].

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливали на основании данных о перенесенных ранее инфарктах миокарда (ИМ) у 87 человек, в остальных случаях – на основании клинических данных (типичные жалобы, анамнез), у части (24 больных) при наличии атеросклеротических изменений при коронарной ангиографии [51, 60, 71, 99, 152].

У всех больных оценивали жалобы, проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, проводили стандартные

общеклинические и биохимические лабораторные исследования (в т.ч. определяли уровни глюкозы, креатинина, гликозилированного гемоглобина, аминотрансфераз, липидных фракций, подсчитывали скорость клубочковой фильтрации). ЧСС оценивали в ходе измерения артериального давления (АД; в покое, после 15 минутного отдыха, с соблюдением стандартных требований к этому измерению), троекратно, результат усредняли (далее представлена как «ЧСС в покое»), измеряли дистанцию ходьбы в метрах в течение 6-ти минут («тест с 6-минутной ходьбой»), оценивали уровни АД (аппарат «MICROLIFE BPA 50», Швейцария). Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (аппараты «Юкард 200», Украина; Heart mirror ИКО, Венгрия).

С целью оценки состояния структуры и функции ЛЖ сердца, а также особенностей его систолической и диастолической функции использовали эхокардиографию. Эхокардиографическое исследование проводили всем больным, во многих случаях в динамике. Применяли ультразвуковой аппарат «Xario SSA-660A» (Toshiba, 2012) с датчиком 2,0 мГц. Методика выполнения двухмерных и доплерографических исследований соответствовала традиционным требованиям [72, 97, 140]. Оценивали конечно-систолические и конечно-диастолические размеры и объемы ЛЖ, подсчитывали индексированные показатели объемов ЛЖ на площадь поверхности тела. Также определяли толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ; массу миокарда ЛЖ подсчитывали в соответствии с рекомендациями Devereux R.B. et al., ее также индексировали на площадь поверхности тела [41, 70]. Оценивали размеры левого предсердия, корня аорты, определяли ударный и минутный объемы, подсчитывали сердечный индекс и ФВ ЛЖ [69, 140]. Диастолическое наполнение ЛЖ оценивали на основании определения показателей трансмитрального кровотока с помощью импульсно-волновой доплерографии (пиковые скорости раннего – Е и позднего – А потоков, их

соотношения, время изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT, время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ – DT) [63, 156]. Наличие гипертрофии ЛЖ, с учетом Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов, констатировали при уровнях индекса массы миокарда ЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин [41, 156]. Наличие дилатации ЛЖ устанавливали при значениях его конечно-диастолического размера $\geq 60 \text{ мм}$, дилатации левого предсердия при значениях его индекса объема $\geq 34 \text{ мл/м}^2$ [41, 69]. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по уровням его фракции выброса, измеренным модифицированным методом Симпсона [63, 70]. Среди вариантов диастолической дисфункции выделяли следующие ее типы: 1 тип – с нарушением расслабления ($E/A < 1$, IVRT $> 100 \text{ мс}$, DT $> 220 \text{ мс}$); 2 тип – псевдонормальный ($E/A = 1-2$, IVRT = 60-100 мс, DT = 150-220 мс); 3 тип – рестриктивный ($E/A > 2$, IVRT $< 60 \text{ мс}$, DT $< 150 \text{ мс}$) [41, 156].

У 76 больных проводили холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на системе «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА. В 62 случаях ХМ ЭКГ выполняли в динамике (с интервалом в 2 недели) на фоне применения различных лекарственных препаратов, снижающих ЧСС. Анализ результатов мониторирования проводили в соответствии с рекомендациями [2, 93, 99, 151]. Особое внимание обращали на особенности ЧСС, оценивали значения минимальной, максимальной, среднедневной, средненочной и среднесуточной ЧСС, определяли продолжительность интервалов ЭКГ. Оценивали количество эпизодов тахикардии (ЧСС $> 100/\text{мин}$) и брадикардии (ЧСС $< 40/\text{мин}$). Анализировали особенности и характер наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, наличие пауз ($\geq 2000 \text{ мс}$), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) и ишемические изменения ST-T, диагностику которых проводили на основании стандартных подходов [2, 58, 151].

В ходе проспективного наблюдения больным рекомендовали осуществление контроля за уровнями АД (с поддержанием его на целевых уровнях $< 140/90$ мм рт. ст.), а также проведение медикаментозного лечения ХСН, соответствующего принятым сейчас отечественным и международным Рекомендациям [42, 70, 98, 100]. Обычно в состав такой терапии включали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или сартаны (между собой их не комбинировали), диуретики, в части случаев – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, антитромботические препараты, нитраты [42, 70, 98, 100]. В качестве препаратов, уменьшающих ЧСС, использовали β -адренергические блокаторы (β -АБ – в большинстве случаев), ивабрадин, по показаниям также – сердечные гликозиды, амиодарон [28, 140, 205]. Лицам с сахарным диабетом рекомендовали коррекцию уровней гликемии (целевым считали уровень гликозилированного гемоглобина $< 7,0\%$) [46, 64, 147, 229].

Для оценки эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, были выполнены два отдельных исследования. В первом из них у 62 больных до начала применения таких препаратов (в частности, карведилола, ивабрадина, дигоксина и амиодарона) и на фоне их применения в течение 2 недель, выполняли парные ХМ ЭКГ с детальным анализом параметров ЧСС, также в динамике оценивали особенности клинической картины (ФК ХСН, дистанция 6-минутной ходьбы).

Во втором исследовании у 72 пост-инфарктных больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ при исходной ЧСС в покое > 80 ударов в минуту проводили сравнительную оценку особенностей титрования карведилола (был избран среди β -АБ как один из наиболее изученных представителей этого класса препаратов [24, 229, 235]) при его изолированном или сочетанном с ивабрадином использовании. ЧСС-снижающие препараты во всех случаях добавлялись к используемой стандартной терапии ХСН [42, 70, 98, 100]. Мотивом для проведения этого исследования явилось предположение о том, что добавление к β -АБ второго снижающего ЧСС при синусовом ритме (СР)

препарата (блокатора *If*-каналов синусового узла – ивабрадина) может благоприятно сказаться на результатах титрования β -АБ при ХСН (в частности, повысить достигаемую при титровании дозировку β -АБ). Особое внимание в ходе этого исследования обращали на тщательность процесса титрования карведилола (с соблюдением всех требований, содержащихся в Рекомендациях [42, 70, 98, 100]), оценку динамики ЧСС (измеряемой в этом исследовании в кабинете врача), изменения дозировок карведилола и ивабрадина, переносимость лечения. Продолжительность этого исследования составила от 6 до 12 месяцев (в среднем, $8,5 \pm 2,4$ месяца).

Для систематизации полученных результатов была первоначально разработана формализованная карта больного, которая включала традиционные разделы (анкета, анамнез, результаты динамических общеклинических и инструментальных исследований, сведения о проводимой терапии) (рис. 2.1).

Формализованная карта № _____

Анкетные данные: ФИО _____ Возраст, лет _____ Пол _____ Диагноз _____ Жалобы _____ Анамнез _____	Лабораторные данные: Креатинин _____ СКФ _____ Глюкоза _____ Холестерин _____ Билирубин _____ АЛТ _____ АСТ _____	Эхокардиография: КДР ЛЖ _____ КСР ЛЖ _____ Диаметр ЛП _____ ФВ _____ Сократимость _____ МЖП _____ ЗС ЛЖ _____ ИММ ЛЖ _____
---	--	---

Холтеровское мониторирование ЭКГ:			
Ритм _____	Максимальная ЧСС _____	Минимальная ЧСС _____	Средняя ЧСС _____
Среднедневная ЧСС _____	Средноночная ЧСС _____		
Наджелудочковая экстрасистолия _____	Желудочковая экстрасистолия _____		
Интервал QT _____	Тахикардии _____	Брадикардии _____	Паузы _____
Изменения ST-T _____			

ЭКГ: Ритм _____ ЧСС _____ ST-T _____	Ивабрадин: Критерии включения _____ Критерии исключения _____ Дата начала _____ Побочные эффекты _____	Кардиопротекция: Статин _____ Доза _____ ИАПФ/АРАП _____ Доза _____ Антиагреганты _____ Доза _____ АМР _____ Доза _____ БКК _____ Доза _____
---	--	---

Рисунок 2.1. Схема формализованной карты истории болезни.

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АСТ – аспартатаминотрансфераза; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка.

Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007. Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, или медианы с верхним и нижним квартилями ($Me[LQ;UQ]$) в случае распределения, которое отличается от нормального. Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков-t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального-непараметрический U-критерий Манна-Уитни. С целью установления факторов риска развития тахикардии у больных с ХСН, а также для определения критериев эффективности применения ЧСС-снижающих препаратов использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий χ^2 [12, 49].

2.2. Характеристика больных

За период с 2009 г. по 2018 г. под наблюдением находились 138 больных с ХСН II-III ФК с СР (при ЧСС >70 ударов в минуту) и уровнями ФВ ЛЖ $\leq 49\%$. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц, без клинических проявлений ХСН, имевших ЧСС в покое > 70 ударов в минуту. Длительность наблюдения составила от 2 до 5 лет (в среднем $3,9 \pm 1,3$ лет).

На рисунке 2.1 представлена характеристика обследованных лиц по полу и возрасту.

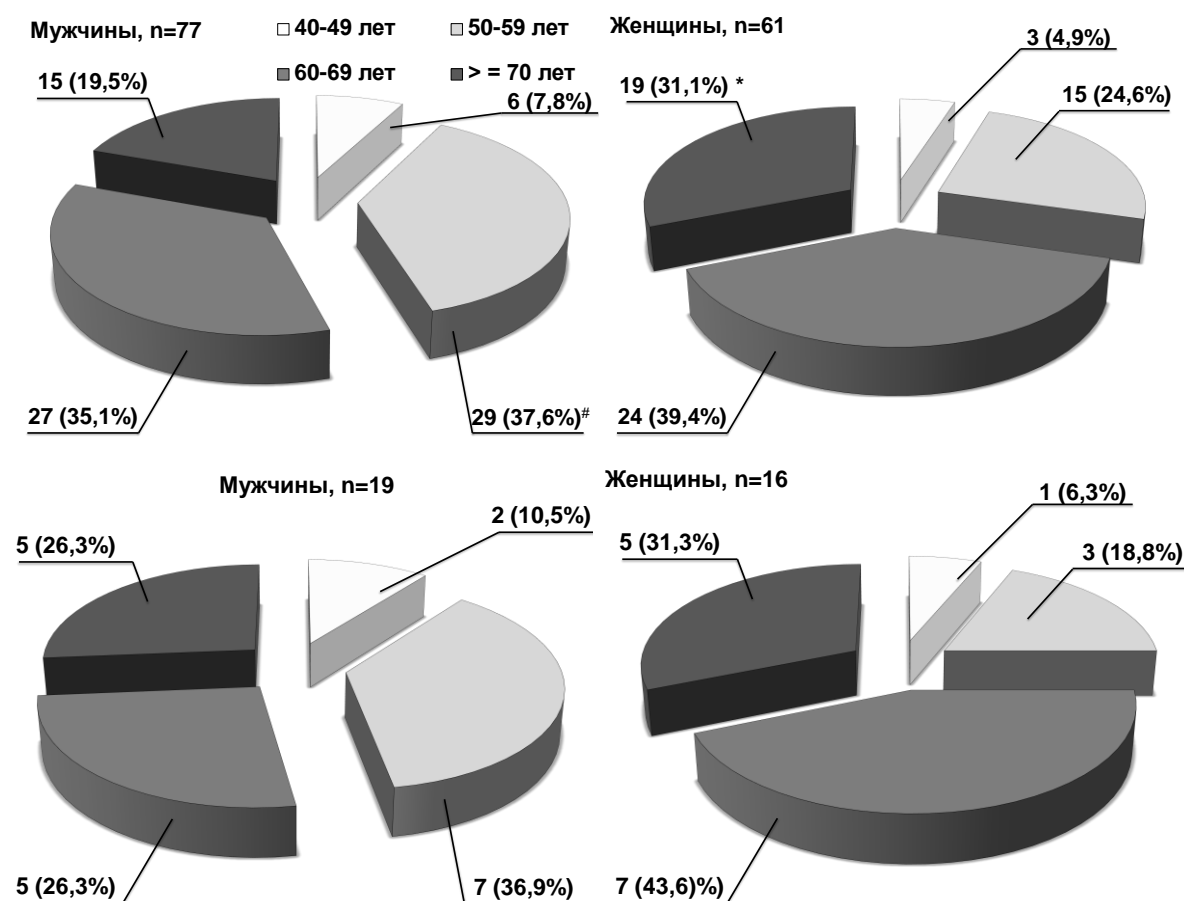


Рисунок 2.1. Характеристика по полу и возрасту больных с ХСН (вверху) и лиц контрольной группы (внизу). Представлены абсолютное количество обследованных, в скобках – процент от количества лиц соответствующего пола в группе.

Примечания: * – доля лиц в возрасте ≥ 70 лет среди женщин с ХСН достоверно выше, чем среди мужчин с ХСН, $p < 0,05$; [#] – доля лиц в возрасте 50-59 лет среди мужчин с ХСН достоверно выше, чем среди женщин с ХСН, $p < 0,05$.

Как видно из представленного рисунка, среди больных с ХСН было 77 мужчин (55,8%) и 61 (44,2%) женщина, среди лиц контрольной группы – 19 мужчин (54,3%) и 16 женщин (45,7%), различия в распределении по полу между группами недостоверны, $p > 0,05$. Средний возраст мужчин с ХСН составил $60,9 \pm 9,4$ года, женщин с ХСН – $63,7 \pm 13,2$ года; в группе контроля, соответственно, $61,6 \pm 11,2$ и $63,2 \pm 10,7$ года, все $p > 0,05$. При оценке по возрастным группам: среди мужчин с ХСН доля лиц в возрасте 40-

49 лет составила 7,8%, 50-59 лет – 37,6%, 60-69 лет – 35,1%, 70 лет и старше – 19,5%; среди женщин с ХСН соответствующие значения составили 4,9%, 24,6%, 39,4% и 31,1%; доля лиц в возрасте ≥ 70 лет среди женщин оказались достоверно выше таковых среди мужчин, и наоборот доля лиц в возрасте 50-59 лет среди мужчин была достоверно выше таковых среди женщин, $p < 0,05$; других различий не было. Не отмечено также существенных отличий в распределении по возрастным группам больных с ХСН в сравнении со здоровыми лицами (рисунок 2.2.1, $p > 0,05$).

Среди больных с ХСН артериальная гипертензия (АГ) имела место в 118 (85,5%) случаях (в 76 – она относилась к 1 степени, в 42 – ко 2 степени; в 21 – ко II стадии и в 97 – к III стадии). Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе имел место у 116 (84,1%) больных, он имел переднюю локализацию в 67 наблюдениях, заднюю – в 49; был с патологическим зубцом Q в 54 случаях, без зубца Q – в 62; был однократным – в 72 и повторным – в 44 случаях. Стабильная стенокардия напряжения присутствовала в 86 (62,3%) наблюдениях. ХСН в начале наблюдения относилась ко II ФК у 39 (28,3%) больных, к III ФК – у 99 (71,7%); ко IА стадии – у 47 (34,1%), к IБ стадии – у 91 (65,9%) больного. Уровни ФВ ЛЖ составляли $< 40\%$ (низкая ФВ ЛЖ) в 102 (73,9%) случаях, в 36 (26,1%) – они были в пределах 40-49% (промежуточная ФВ ЛЖ).

У 41 (29,7%) больного имел место сахарный диабет 2 типа (он был в состоянии гликемической компенсации в 27 случаях, был субкомпенсированным – в 14; только пероральные сахароснижающие препараты получали 29 больных, остальным также назначали препараты инсулина). Хроническая болезнь почек констатирована в 37 (26,8%) наблюдениях (относилась к I стадии в 6, ко II стадии – в 15, и к III стадии – в 16 случаях; была представлена хроническим гломерулонефритом у 8 больных, диабетической нефропатией – у 9, гипертензивной нефропатией – у 20).

На рисунках 2.2–2.5 представлены средние уровни некоторых изученных клинико-лабораторных параметров у здоровых лиц и у больных с ХСН (как в целом, так и у отдельных групп).

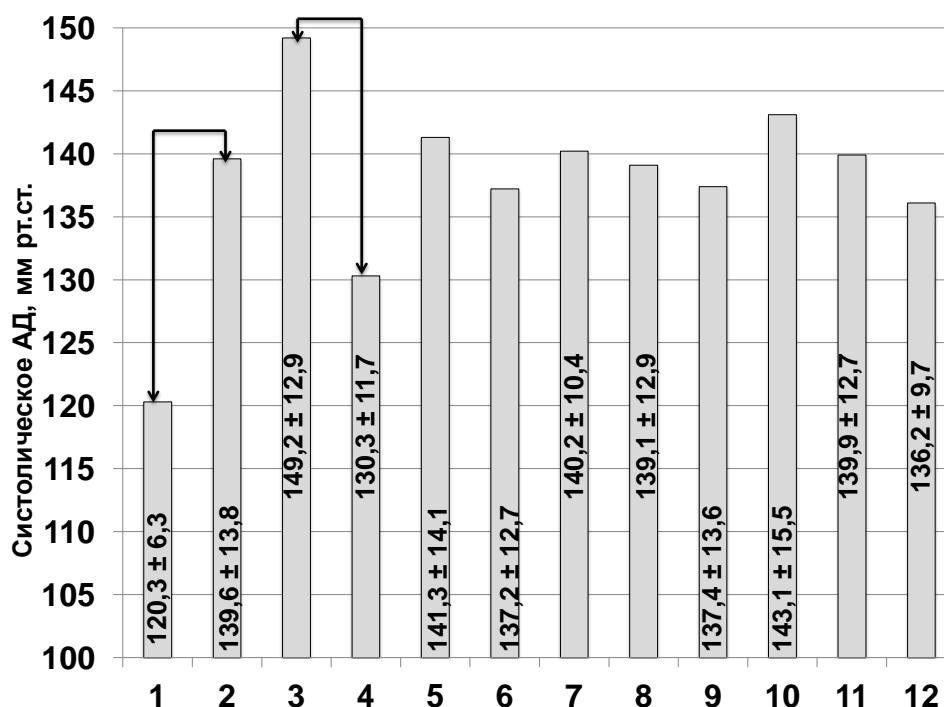


Рисунок 2.2. Средние уровни систолического АД, мм рт.ст.

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – ПА стадия ХСН; 8 – ПБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ < 40%; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – лица с ХСН с сахарным диабетом 2 типа (СД2); 12 – с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 2.2, средние уровни систолического АД у больных с ХСН ($139,6 \pm 13,8$ мм рт.ст.) были статистически значимо выше таковых у здоровых лиц ($120,3 \pm 6,3$ мм рт.ст.), $p < 0,05$. Среди лиц с ХСН значения систолического АД, естественно, оказались отчетливо выше при наличии АГ по сравнению с ее отсутствием ($149,2 \pm 12,9$ против $130,3 \pm 11,7$ мм рт.ст., $p < 0,05$). В то же время, существенных отличий в величинах систолического АД у лиц с разными ФК ХСН, ее стадиями, уровнями ФВ ЛЖ, наличием или

отсутствием сахарного диабета 2 типа (СД 2) нами не отмечено, все $p > 0,05$. Аналогичными были и особенности диастолического АД: его уровни были выше у больных ХСН в сравнении со здоровыми ($80,6 \pm 8,4$ мм рт.ст. против $74,2 \pm 7,2$ мм рт.ст.); они достоверно не зависели от ФК и стадии ХСН, величины ФВ ЛЖ, наличия диабета.

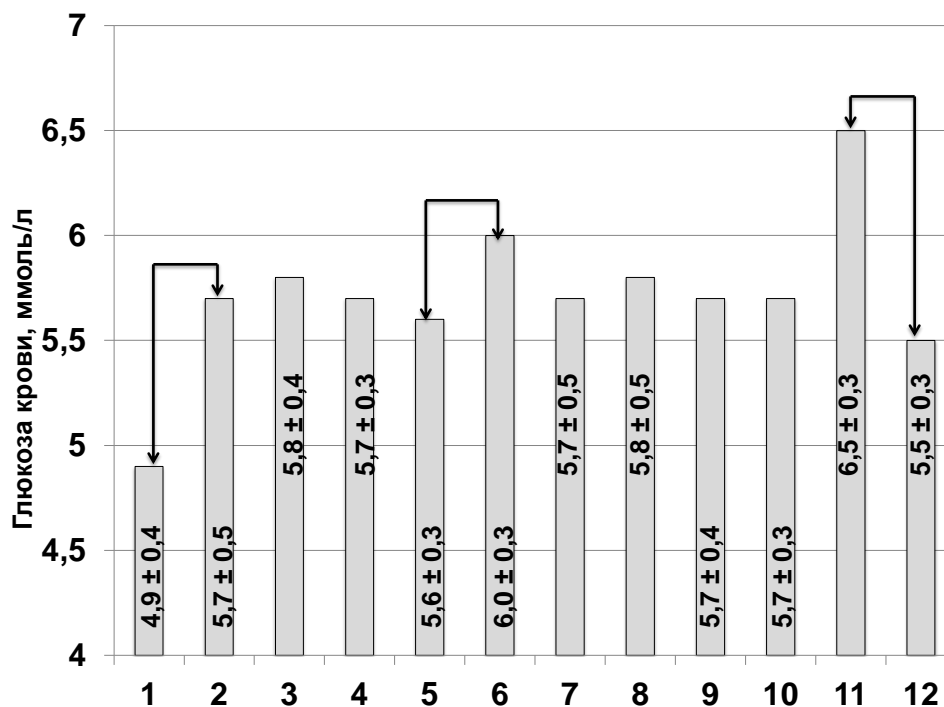


Рисунок 2.3. Средние уровни глюкозы крови, ммоль/л

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – IА стадия ХСН; 8 – IБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ $< 40\%$; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$.

На рисунке 2.3 показаны средние величины глюкозы крови у обследованных. Как видно из этого рисунка, они были статистически достоверно выше у больных с ХСН ($5,7 \pm 0,5$ ммоль/л) по сравнению с лицами контрольной группы ($4,9 \pm 0,4$ ммоль/л), $p < 0,05$. Среди больных с ХСН уровни глюкозы оказались выше при наличии СД2 по сравнению с отсутствием такового ($6,5 \pm 0,3$ против $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л), а также при ФК III

ХСН по сравнению с ФК II ($6,0 \pm 0,3$ против $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$); последнее может быть связано с тем, что в подгруппу с ФК III вошло большее количество больных с диабетом.

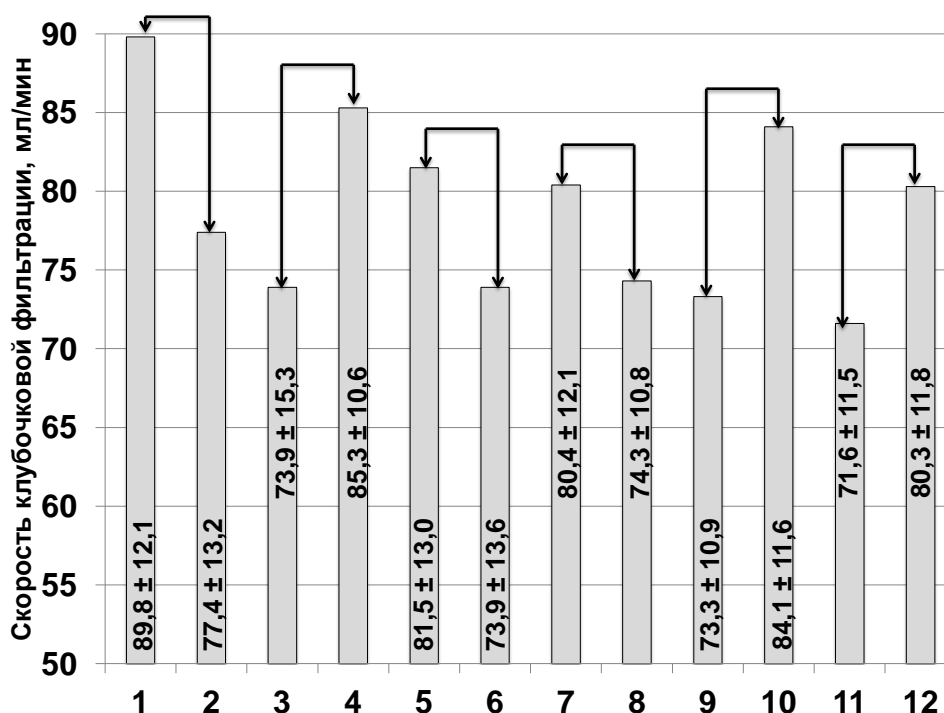


Рисунок 2.4. Средние уровни скорости клубочковой фильтрации, мл/мин

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – ПА стадия ХСН; 8 – ПБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ $< 40\%$; 10 – ФВ ЛЖ = $40-49\%$; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$.

Отчетливые различия между выделенными группами обследованных были отмечены в уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ, рисунок 2.2.4). Они оказались существенно выше у здоровых лиц в сравнении с больными с ХСН ($89,8 \pm 12,1$ против $77,4 \pm 13,2$ мл/мин), у лиц без АГ в сравнении с теми, у кого АГ имела место ($85,3 \pm 10,6$ против $73,9 \pm 15,3$ мл/мин), при ХСН II ФК по сравнению с III ФК ($81,5 \pm 13,0$ против $73,9 \pm 13,6$ мл/мин), при ХСН II А по сравнению с II Б ($80,4 \pm 12,1$ против $74,3 \pm$

10,8 мл/мин), у лиц с ФВ в пределах 40-49% по сравнению с ФВ ЛЖ < 40% ($84,1 \pm 11,6$ против $73,3 \pm 10,9$ мл/мин), при отсутствии СД2 по сравнению с наличием такового ($80,3 \pm 11,8$ против $71,6 \pm 11,5$ мл/мин), все $p < 0,05$.

Уровни общего холестерина ($5,2 \pm 1,0$ ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($3,4 \pm 0,3$ ммоль/л) у больных с ХСН были отчетливо выше таковых в контрольной группе (соответственно, $3,5 \pm 0,4$ и $2,4 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$). Между группами больных с ХСН и лиц контрольной группы не было отличий в уровнях общего билирубина (соответственно, $15,5 \pm 4,3$ против $14,7 \pm 5,2$ ммоль/л), аспартатаминотрансферазы (соответственно, $32,3 \pm 11,2$ против $28,9 \pm 10,4$ ед/л) и аланинаминотрансферазы (соответственно, $34,6 \pm 18,4$ против $38,1 \pm 9,7$ ед/л), все $p > 0,05$.

Рисунок 2.5 иллюстрирует результаты проведения теста с 6-минутной ходьбой у обследованных лиц. Как видно из этого рисунка, проходимая в этом тесте дистанция была у больных с ХСН достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($309,5 \pm 78,3$ против $507,2 \pm 63,8$ м), $p < 0,05$. Среди больных этот показатель не зависел от наличия или отсутствия АГ, но был существенно ниже при ФК III в сравнении с ФК II ($283,5 \pm 54,3$ против $324,3 \pm 59,1$ м), при ХСН IIБ стадии в сравнении с ХСН IIА ($291,5 \pm 56,8$ против $335,2 \pm 60,9$ м), при ФВ ЛЖ < 40% в сравнении с ФВ ЛЖ в пределах 40-49% ($285,1 \pm 64,2$ против $332,2 \pm 57,8$ м), а также при наличии СД2 в сравнении с его отсутствием ($286,7 \pm 65,4$ против $314,6 \pm 76,2$ м), все $p < 0,05$.

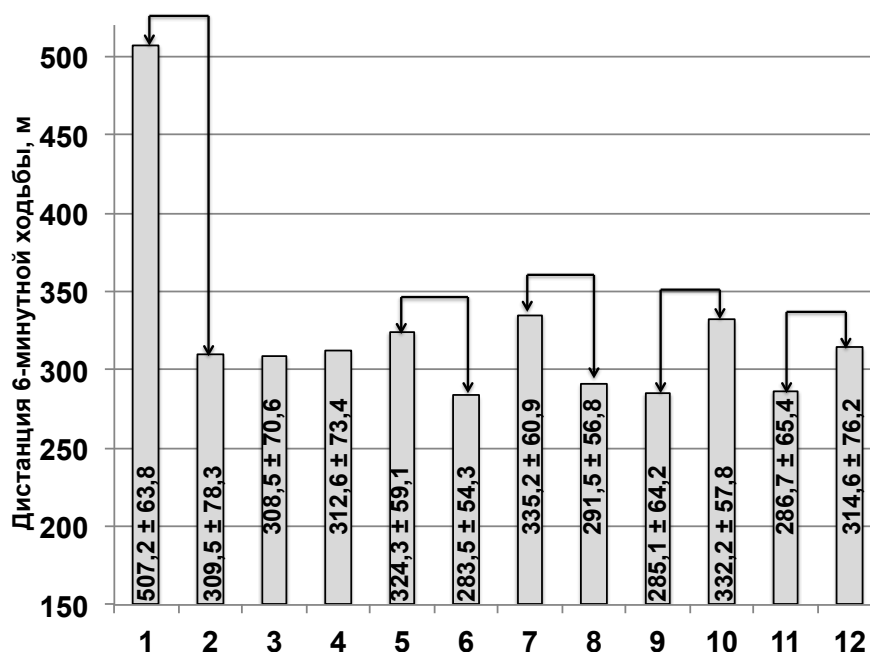


Рисунок 2.5. Средние уровни дистанции, проходимой в тесте с 6-минутной ходьбой, м

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – ПА стадия ХСН; 8 – ПБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ < 40%; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$

На рисунках 2.6–2.9 показана сравнительная характеристика некоторых эхокардиографических параметров у обследованных лиц. Как видно из этих рисунков, средние уровни конечно-диастолического размера ЛЖ, индекса массы его миокарда, ФВ ЛЖ и отношения Е / А трансмитрального кровотока существенно различались между выделенными группами. Так, конечно-диастолический размер ЛЖ (рисунок 2.6) у больных с ХСН ($5,85 \pm 0,64$ см) был существенно больше, чем у лиц контрольной группы ($4,49 \pm 0,67$ см), $p < 0,05$; среди лиц с ХСН уровни этого показателя оказались статистически значимо выше при наличии АГ по сравнению с ее отсутствием ($5,87 \pm 0,69$ против $5,41 \pm 0,52$ см), при ХСН III ФК по сравнению со II ФК ($5,96 \pm 0,65$

против $5,76 \pm 0,49$ см), при ХСН ПБ по сравнению с ХСН ПА ($5,94 \pm 0,72$ против $5,73 \pm 0,41$ см), при ФВ ЛЖ $< 40\%$ по сравнению с ФВ ЛЖ в пределах 40-49% ($5,93 \pm 0,61$ против $5,69 \pm 0,48$ см) и при наличии СД2 по сравнению с его отсутствием ($5,97 \pm 0,59$ против $5,76 \pm 0,53$ см), все $p < 0,05$.

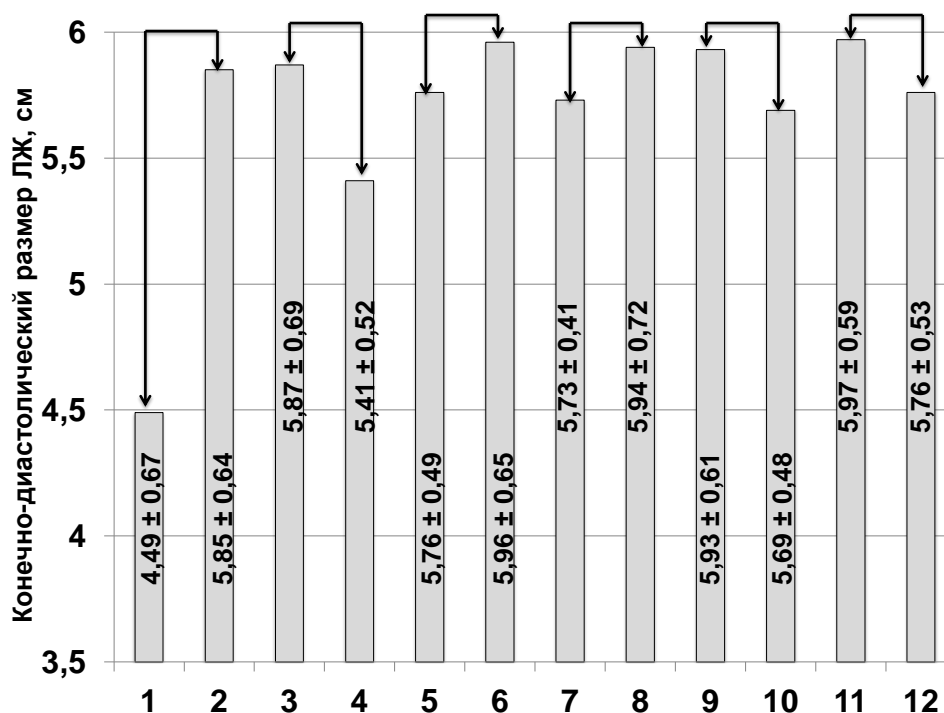


Рисунок 2.6. Средние уровни конечного-диастолического размера ЛЖ, см

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – ПА стадия ХСН; 8 – ПБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ $< 40\%$; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$

Значения индекса массы миокарда ЛЖ у обследованных лиц представлены на рисунке 2.7. Как видно из рисунка, уровни этого параметра оказались достоверно выше у больных с ХСН по сравнению с лицами контрольной группы ($124,6 \pm 37,9$ против $114,8 \pm 22,5$ г/м²), а в группе больных с ХСН – при наличии АГ по сравнению с ее отсутствием ($131,7 \pm 35,2$ против $116,2 \pm 32,1$ г/м²), при ХСН III ФК по сравнению со II ФК ($132,9$

$\pm 33,0$ против $121,5 \pm 29,7$ г/м²), при ХСН IIБ по сравнению с ХСН IIА ($130,9 \pm 24,3$ против $120,4 \pm 32,3$ г/м²), при ФВ ЛЖ в пределах 40-49% по сравнению с ФВ ЛЖ < 40% ($132,7 \pm 23,8$ против $122,3 \pm 34,7$ г/м²) и при наличии СД2 по сравнению с его отсутствием ($128,9 \pm 33,1$ против $117,1 \pm 29,7$ г/м²), все $p < 0,05$.

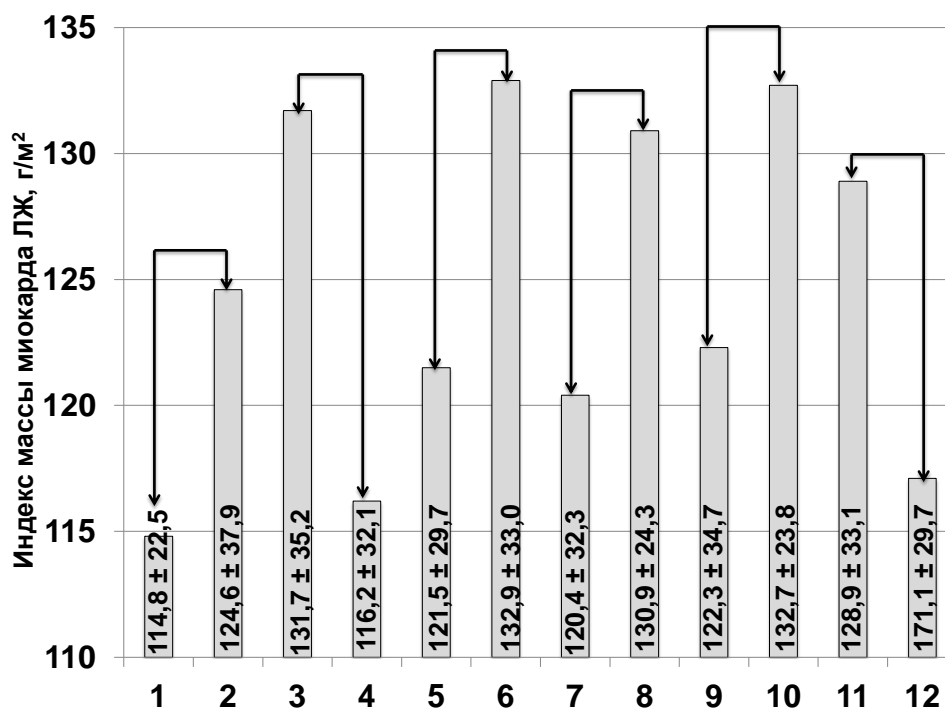


Рисунок 2.7. Средние уровни индекса массы миокарда ЛЖ, г/м²

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – IIА стадия ХСН; 8 – IIБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ < 40%; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$.

На рисунке 2.8 показаны средние уровни ФВ ЛЖ у обследованных лиц. Как видно из рисунка, значения ФВ ЛЖ у больных с ХСН ($39,2 \pm 8,7\%$) были значительно ниже в сравнении с таковыми в контрольной группе ($61,7 \pm 7,1\%$), $p < 0,05$. Наличие или отсутствие АГ на величину ФВ ЛЖ существенного влияния не оказывало. Величины ФВ ЛЖ были отчетливо ниже у лиц с ХСН

ФК III в сравнении с ФК II ($36,3 \pm 5,7$ против $45,1 \pm 6,1$ %), при стадии ХСН IIБ в сравнении с IIА ($37,2 \pm 5,0$ против $44,7 \pm 4,9$ %), при наличии СД2 в сравнении с его отсутствием ($37,3 \pm 6,9$ против $40,4 \pm 7,9$ %), все $p < 0,05$.

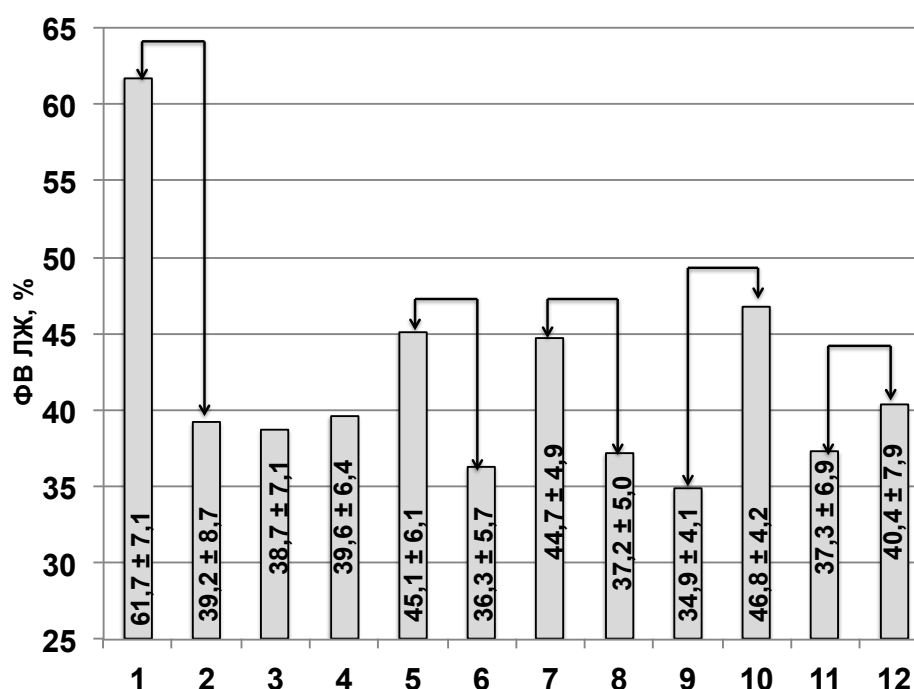


Рисунок 2.8. Средние уровни фракции выброса ЛЖ, %

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – IIА стадия ХСН; 8 – IIБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ $< 40\%$; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$

Рисунок 2.9 иллюстрирует средние значения отношения Е / А трансмитрального кровотока в разных группах обследованных (среди больных с ХСН в этот анализ вошли только лица, не имевшие II и III типов диастолической дисфункции ЛЖ – см. ниже). Величины отношения Е / А трансмитрального кровотока были достоверно ниже у больных с ХСН, чем у здоровых лиц ($0,8 \pm 0,31$ против $1,12 \pm 0,1$); среди лиц с ХСН они оказались существенно ниже у тех, кто имел АГ, в сравнении с теми, у кого АГ

отсутствовала ($0,75 \pm 0,17$ против $0,87 \pm 0,16$), при ФК III в сравнении с ФК II ($0,76 \pm 0,24$ против $0,87 \pm 0,29$), при ХСН IIБ стадии в сравнении с IIА стадией ($0,75 \pm 0,22$ против $0,84 \pm 0,25$), при уровнях ФВ ЛЖ в пределах 40-49% в сравнении с ФВ ЛЖ < 40% ($0,72 \pm 0,22$ против $0,83 \pm 0,29$), а также при наличии СД2 в сравнении с его отсутствием ($0,74 \pm 0,26$ против $0,84 \pm 0,28$), все $p < 0,05$.

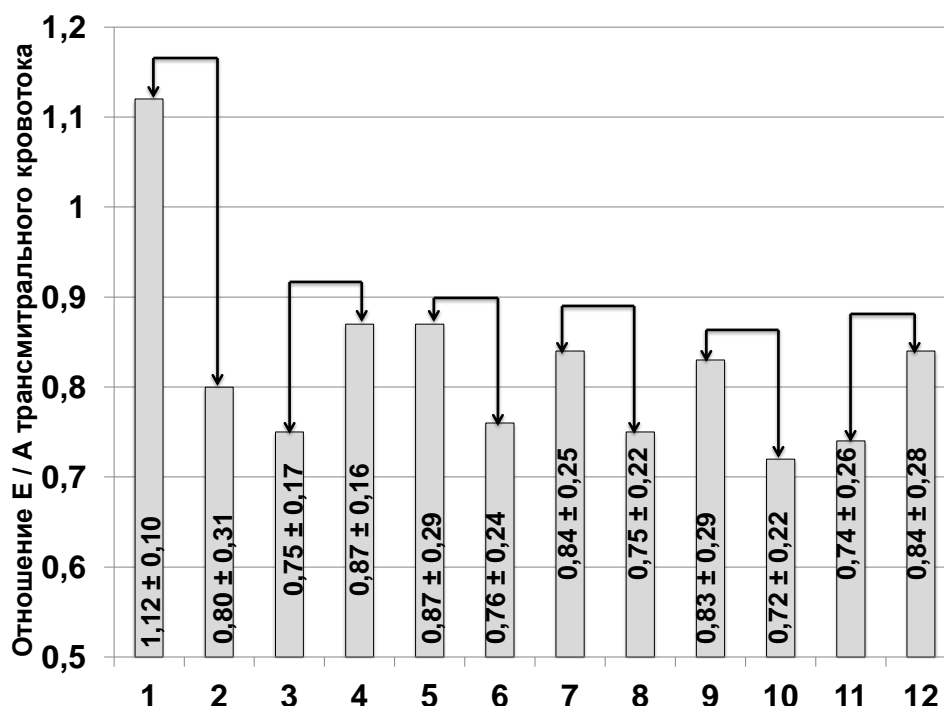


Рисунок 2.9. Средние уровни отношения скоростей раннего и позднего (E / A) трансмитрального кровотока (среди больных с ХСН – для лиц без II и III типов диастолической дисфункции ЛЖ)

Примечания: 1 – лица контрольной группы; 2 – больные с ХСН в целом; 3 – больные с ХСН с АГ; 4 – больные с ХСН без АГ; 5 – II ФК ХСН; 6 – III ФК ХСН; 7 – IIА стадия ХСН; 8 – IIБ стадия ХСН; 9 – ФВ ЛЖ < 40%; 10 – ФВ ЛЖ = 40-49%; 11 – больные с ХСН с СД2; 12 – больные с ХСН без СД2. Стрелками указана достоверность отличий между выделенными группами, $p < 0,05$.

Анализ эхокардиографических данных позволил выявить следующие структурно-функциональные нарушения у обследованных лиц с ХСН.

Гипертрофия ЛЖ была представлена у 91 (65,9%) больных, она была умеренной у 40 (43,9%) и выраженной – у 51 (56,1%); концентрической – у 62 (68,1%) и эксцентрической – у 29 (31,9%) больных. Дилатация ЛЖ отмечена в 98 (71,0%) наблюдениях; в 43 (31,1%) она была выраженной, в остальных – умеренной. Дилатация левого предсердия была представлена в 113 (81,9%) случаях. Систолическая дисфункция с уровнями ФВ ЛЖ $< 40\%$ имела место у 102 (73,9%) больных (у 35 – значения ФВ ЛЖ были менее 30%, у остальных 67 – были в пределах 30-39%); в 36 (26,1%) случаях величины ФВ ЛЖ составляли 40-49%. Диастолическая дисфункция ЛЖ имела место в 105 (76,1%) наблюдениях; ее I тип – с нарушением расслабления – был представлен в 64 (60,9%), II тип – псевдонормальный – в 33 (31,4%) и III тип – рестриктивный – в 8 (7,7%) наблюдениях.

Холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) выполнялось 76 больным с ХСН. Детальный анализ особенностей ЧСС, в т.ч. в динамике, по данным ХМ ЭКГ, будет представлен в последующих разделах. Здесь кратко представлена общая характеристика данных ХМ ЭКГ. Наджелудочковые нарушения ритма выявлялись у всех больных. Они были представлены редкой наджелудочковой экстрасистолой (< 30 в час) в 53 (69,7 %) случаях, частой наджелудочковой экстрасистолой (≥ 30 в час) – в 23 (30,3 %) случаях; эпизоды регулярной тахикардии с узкими комплексами QRS имели место в 6 (7,9 %) наблюдениях (во всех из них – длительностью не более 3 минут, в количестве – до 5 эпизодов в сутки); эпизоды фибрилляции предсердий – в 4 (5,3 %) случаях (все – не более 3 минут, в количестве – 1-2 в сутки). Желудочковые нарушения ритма были отмечены также у всех больных, включая редкие желудочковые экстрасистолы – в 69 (90,8 %) случаях, частые (> 30 в час) – в 7 (9,2 %); политопные / полиморфные – в 3 (3,9 %); групповые – в 1 (1,3 %); ранние желудочковые экстрасистолы – отсутствовали. Эпизодов нарушений атриовентрикулярной проводимости в ходе ХМ ЭКГ не было ни в одном из наблюдений. Небольшая частота клинически значимых нарушений ритма и отсутствие

нарушений проводимости, представленные в настоящем наблюдении, объясняется особенностями отбора больных с ХСН для включения в него. Эпизоды депрессии сегмента ST на ЭКГ и / или транзиторной инверсии зубца Т отмечены в 39 (51,3%) случаях.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Устойчивая тахикардия считается присущей многим больным с ХСН, а адекватное снижение ЧСС рассматривается как одна из целей их лечения [39, 94, 109, 127, 158, 220, 228]. Ввиду этого, в лечении лиц с ХСН определенное место отводят препаратам, снижающим ЧСС [42, 70, 100, 151]. Следует отметить, что ряд вопросов, касающихся особенностей ЧСС у больных с ХСН, требует дальнейшего изучения [28, 89, 162, 205]. Это касается как распространенности тахикардии, так и ее связи с особенностями ХСН; также требует уточнения суточный профиль ЧСС, по данным холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) [28, 42, 205, 215].

В настоящем разделе представлен анализ данных о ЧСС у 138 больных с ХСН (с частотой синусового ритма >70 ударов в минуту) при первом обследовании в клинике. У всех ЧСС оценивали в ходе измерения АД (в покое, с соблюдением стандартных требований к этому измерению), трехкратно, результат усредняли. Анализировали связь ЧСС с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных. Кроме того, у 76 больных ЧСС анализировали в ходе ХМ ЭКГ; выделяли минимальную, максимальную, среднесуточную, среднедневную и средненочную ЧСС, определяли количество эпизодов тахикардии (ЧСС > 100 /мин) и брадикардии (ЧСС < 40 /мин); эти данные также соотносили с имевшимися у больных особенностями клинической картины.

На рисунках 3.1-3.3 представлена общая характеристика ЧСС по данным измерения в кабинете врача у всех обследованных больных и у лиц контрольной группы. Как видно из рисунка 3.1, средние значения ЧСС у лиц с ХСН ($79,7 \pm 16,4$ ударов в минуту) оказались достоверно выше, чем у здоровых лиц ($70,3 \pm 13,2$ ударов в минуту), а среди больных с ХСН они были выше у женщин ($82,4 \pm 14,9$ ударов в минуту) в сравнении с

мужчинами ($77,3 \pm 15,3$ ударов в минуту) и у лиц в возрасте 60 лет и старше ($82,3 \pm 14,7$ ударов в минуту) в сравнении с более молодыми ($76,9 \pm 15,1$ ударов в минуту), все $p < 0,05$.

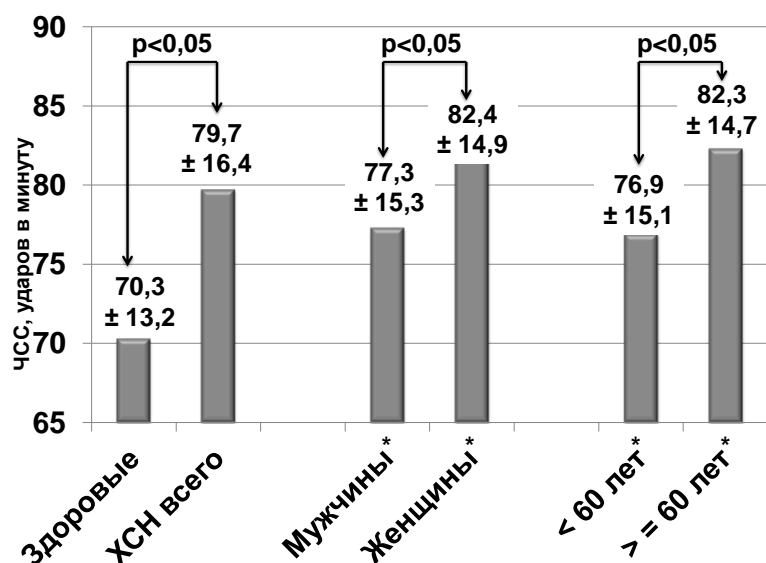


Рисунок 3.1. Характеристика ЧСС (ударов в минуту, М ± стандартное отклонение) у здоровых и у больных ХСН.

Примечание. Достоверность различий указана стрелками. * – имеются достоверные различия с группой здоровых ($p < 0,05$).

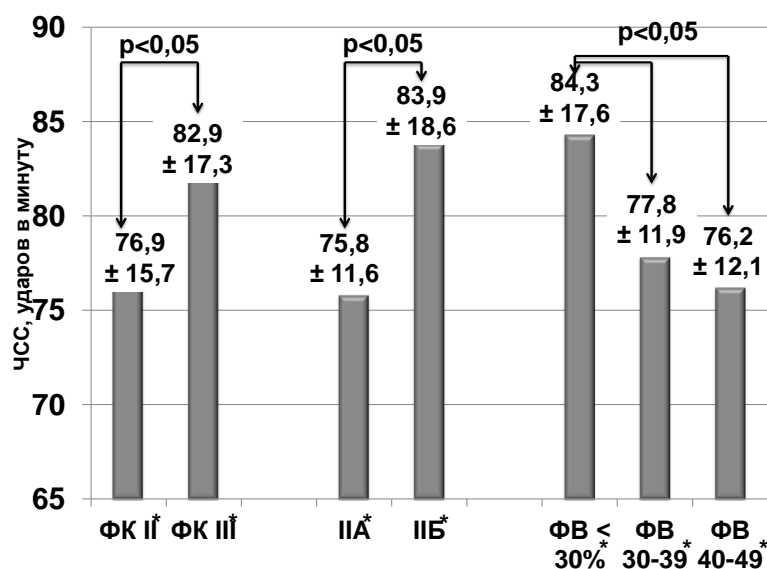


Рисунок 3.2. Характеристика ЧСС (ударов в минуту, М ± стандартное отклонение) в зависимости от особенностей ХСН.

Примечание. Достоверность различий указана стрелками. * – имеются достоверные различия с группой здоровых ($p < 0,05$).

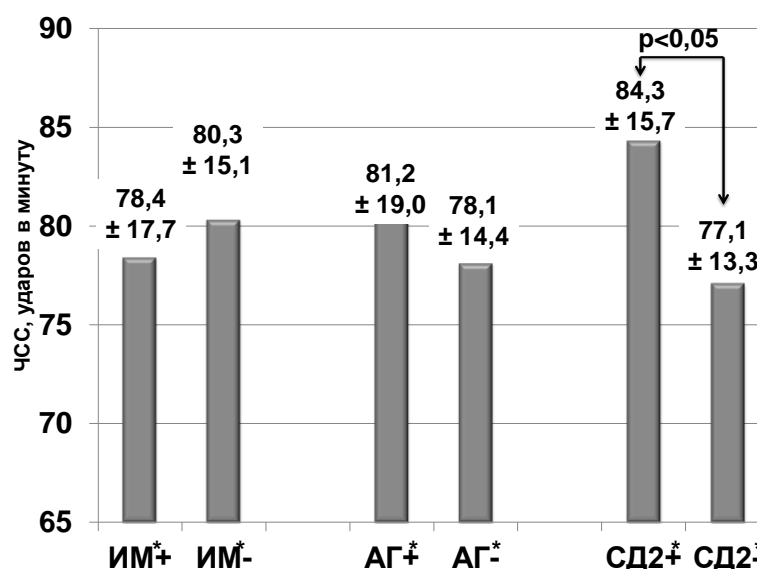


Рисунок 3.3. Характеристика ЧСС (ударов в минуту, М ± стандартное отклонение) у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ, наличия АГ и СД2.

Примечание. Достоверность различий указана стрелками. * - имеются достоверные различия с группой здоровых ($p < 0,05$).

Выявлены также различия ЧСС в зависимости от особенностей ХСН (см. рис.3.2). Так, ее уровни оказались достоверно более высокими у больных с ХСН III функционального класса (ФК) ($82,9 \pm 17,3$ ударов в минуту) в сравнении со II ФК ($76,9 \pm 15,7$ ударов в минуту), при ПБ стадии ХСН ($83,9 \pm 18,6$ ударов в минуту) в сравнении со ПА стадией ($75,8 \pm 11,6$ ударов в минуту), а также у лиц с ФВ ЛЖ $< 30\%$ ($84,3 \pm 17,6$ ударов в минуту) по сравнению с таковыми при ФВ ЛЖ в пределах 30-39% ($77,8 \pm 11,9$ ударов в минуту) и 40-49% ($76,2 \pm 12,1$ ударов в минуту), все $p < 0,05$. Существенных различий в уровнях ЧСС в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ) не выявлено (у постинфарктных больных ЧСС оказалась даже несколько ниже, чем у тех, кто ИМ не переносил), что представлено на рис.3.3. В то же время, ЧСС покоя у больных с СД2 ($84,3 \pm 15,7$ ударов в

минуту) оказалась достоверно выше, чем у лиц без диабета ($77,1 \pm 13,3$ ударов в минуту), $p < 0,05$.

Представилось важным оценить частоту выявления различных уровней ЧСС в покое у лиц с ХСН в целом и у отдельных категорий больных, в частности (рисунки 3.4-3.6). В целом среди 138 больных с ХСН ЧСС находилась в пределах 70-79 ударов в минуту в 74 (53,6%) случаях, 80-89 ударов в минуту – в 43 (31,2%) и 90 и более ударов в минуту – в 21 (15,2%) случаях (рис.3.4). При этом варианте анализа также выявлены различия между полами: так, среди 77 мужчин доля лиц с ЧСС в пределах 70-79 ударов в минуту (47 человек – 61,0%) была существенно выше, а доля больных с ЧСС 90 и более ударов в минуту (8 больных, 10,4%) – значимо ниже, чем среди 61 женщины (соответственно 27 человек – 44,3% и 13 человек – 21,3%), $p < 0,05$.

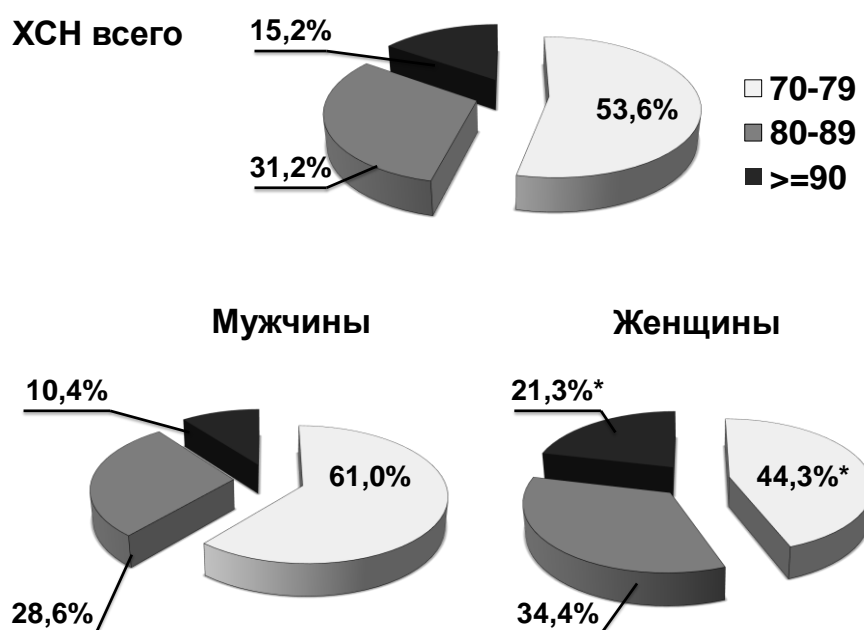


Рисунок 3.4. Градации ЧСС в покое по данным оценки в кабинете врача в целом для больных ХСН (вверху) и у лиц разного пола (внизу).

Примечание. * – различия в частоте градации среди лиц разного пола достоверны, $p < 0,05$.

Распределение выделенных градаций ЧСС покоя также различалось в зависимости от возраста и от ФК ХСН (рисунок 3.5). Среди 62 лиц в возрасте < 60 лет уровни ЧСС в пределах 70-79 ударов в минуту отмечались в 43 (69,4 %) наблюдениях, ЧСС 80-89 ударов в минуту – в 14 (22,6 %) и ЧСС ≥ 90 ударов в минуту – всего в 5 (8,0 %) наблюдениях. В то же время, среди 76 больных в возрасте 60 лет и старше соответствующие уровни ЧСС определялись в 31 (40,8 %), 29 (38,2 %) и 16 (21,0 %) случаях, $p < 0,05$. Также, среди 39 больных с ФК ХСН II ЧСС на уровне 70-79 ударов в минуту была представлена в 29 (74,4 %) наблюдениях, ЧСС 80-89 ударов в минуту – в 9 (23,1 %) и ЧСС ≥ 90 ударов в минуту – в 1 (2,5 %) наблюдении; а при ФК III (99 больных) соответствующие величины ЧСС отмечались в 43 (43,4 %), 35 (35,4 %) и 21 (21,2 %), $p < 0,05$.

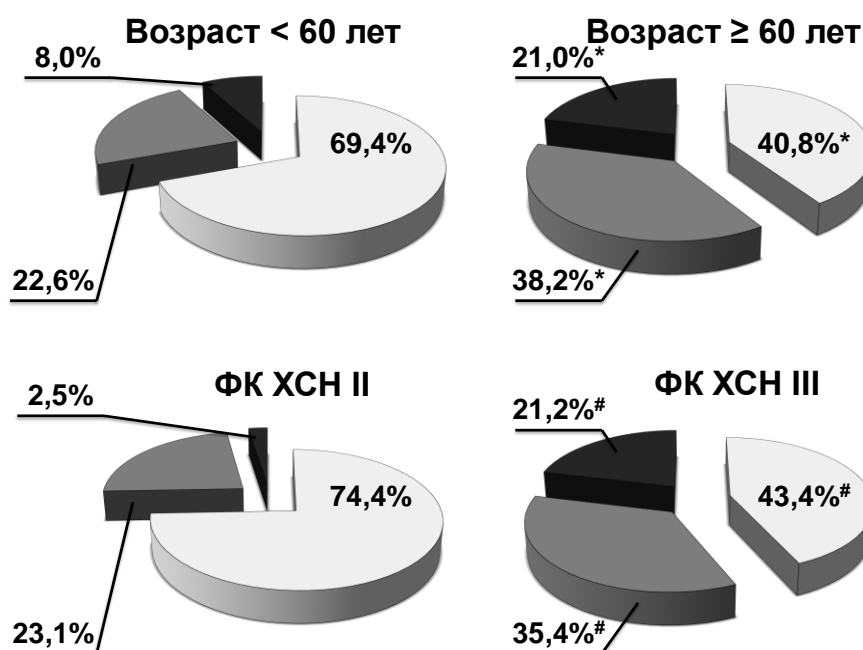


Рисунок 3.5. Градации ЧСС в покое по данным оценки в кабинете врача у больных разного возраста и разных ФК ХСН.

Примечания: * – различия в частоте градации между лицами разного возраста достоверны, $p < 0,05$; # – различия в частоте градации между лицами с разными ФК ХСН достоверны, $p < 0,05$.

Отмечены различия в распределении больных по уровням ЧСС и при разных значениях ФВ ЛЖ (рисунок 3.6). Так, если среди 35 больного с ФВ ЛЖ $< 30\%$ уровни ЧСС 70-79 ударов в минуту были в 9 (25,7 %) случаях, ЧСС 80-89 ударов в минуту – в 21 (60,0 %) и ЧСС ≥ 90 ударов в минуту – в 5 (14,3 %) случаях, то среди 67 больного с ФВ ЛЖ в пределах 30-39 % – соответственно в 41 (61,2 %), 15 (22,4 %) и 11 (16,4 %), а среди 36 лиц с ФВ ЛЖ 40-49% – соответственно в 25 (69,4 %), 7 (19,4 %) и 4 (11,2 %) случаях. При этом различия между группами больных с ФВ ЛЖ $< 30\%$, с одной стороны, и лицами, имеющими более высокие уровни ФВ ЛЖ, с другой стороны, оказались достоверными, $p < 0,05$.

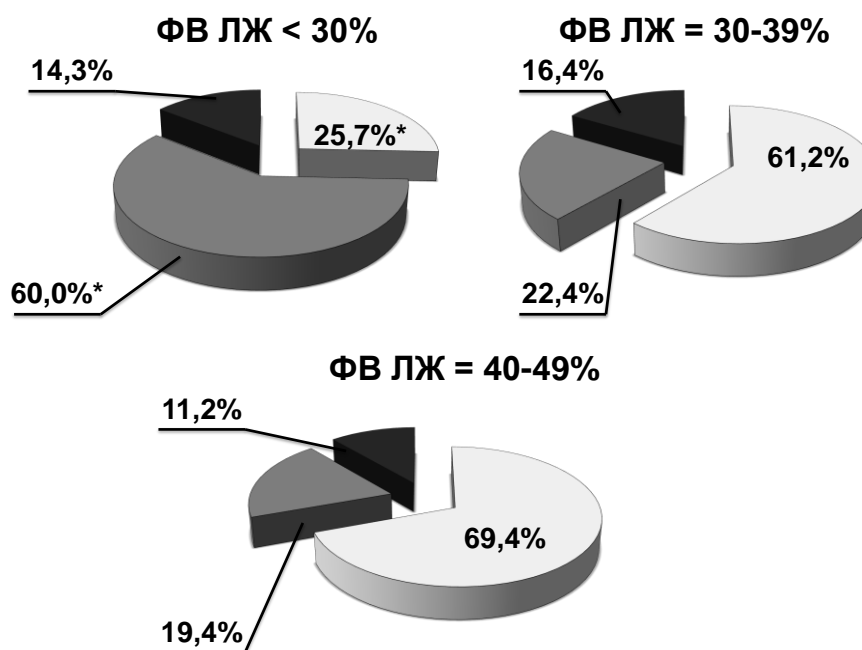


Рисунок 3.6. Градации ЧСС в покое по данным оценки в кабинете врача в для лиц с разной ФВ ЛЖ.

Примечание. * – различия в частоте градации у больных с ФВ ЛЖ $< 30\%$ по сравнению с лицами, имеющими более высокие уровни ФВ ЛЖ, достоверны, $p < 0,05$.

Не было выявлено отличий в распределении ЧСС покоя в группах лиц с разными стадиями ХСН (IIА и IIБ стадиями); это распределение также не

зависело от перенесенного ИМ, наличия АГ и СД2 (для всех этих сравнений $p > 0,05$).

Проведен отдельный анализ особенностей ЧСС, определяемых при ХМ ЭКГ (для 76 больных ХСН и 35 лиц контрольной группы). Следует отметить, что хотя у всех этих больных имел место СР, в 12 (15,8 %) случаях при ХМ ЭКГ регистрировались и кратковременные единичные эпизоды фибрилляции предсердий (составлявшие суммарно не более 0,5 % от продолжительности мониторингирования); уровни ЧСС во время таких эпизодов в общий анализ ЧСС не включались. Как видно из рисунка 3.7, средние значения всех изученных параметров ЧСС (кроме максимальной) у больных с ХСН оказались значимо выше соответствующих им значений у здоровых лиц.

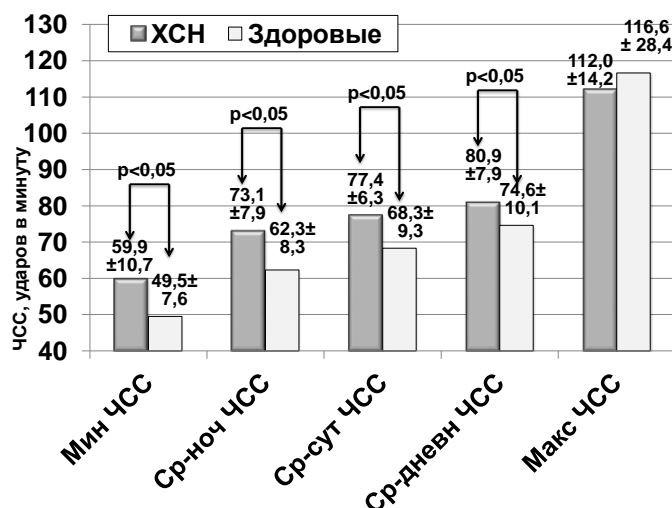


Рисунок 3.7. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у 76 больных с ХСН и у 35 лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение). Достоверность различий между группами указана стрелками.

Так, минимальная ЧСС у больных с ХСН в сравнении со здоровыми составила $59,9 \pm 10,7$ против $49,5 \pm 7,6$ ударов в минуту; средненочная – $73,1 \pm 7,9$ против $62,3 \pm 8,3$; среднесуточная – $77,4 \pm 6,3$ против $68,3 \pm 9,3$; среднедневная – $80,9 \pm 7,9$ против $74,6 \pm 10,1$ ударов в минуту, все $p < 0,05$. Уровни максимальной ЧСС у лиц с ХСН оказались даже несколько ниже, чем у обследованных контрольной группы (соответственно $112,0 \pm 14,2$

против $116,6 \pm 28,4$ ударов в минуту, $p > 0,05$). В ходе ХМ ЭКГ эпизоды тахикардии с ЧСС более 100 ударов в минуту имели место у всех обследованных, однако их среднее количество оказалось статистически значимо выше (в 1,6 раза, $p < 0,05$) у больных с ХСН в сравнении с лицами контрольной группы. Эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту в группе больных с ХСН не было отмечено; в то же время они имели место в группе контроля (в 8 наблюдениях – 22,9%; все были бессимптомными, ЧСС ни в одном из случаев не была ниже 35 ударов в минуту).

При сравнении особенностей ЧСС, выявляемых при ХМ ЭКГ, у лиц разного пола (рисунок 3.8), как было отмечено выше и для ЧСС в кабинете врача, по ряду параметров отмечены более высокие ее уровни у женщин (37 человек) в сравнении с мужчинами (39 человек).

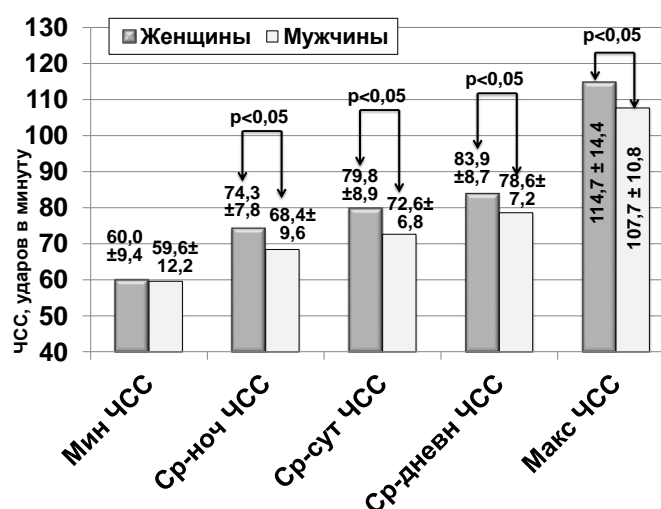


Рисунок 3.8. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН – женщин, $n = 37$, в сравнении с мужчинами, $n = 39$ (М ± стандартное отклонение). Достоверность различий между группами указана стрелками.

В частности, у женщин отчетливо выше, чем у мужчин, оказались уровни таких показателей, как средненочная ЧСС ($74,3 \pm 7,8$ против $68,4 \pm 9,6$ ударов в минуту), среднесуточная ЧСС ($79,8 \pm 8,9$ против $72,6 \pm 6,8$ ударов в минуту), среднедневная ЧСС ($83,9 \pm 8,7$ против $78,6 \pm 7,2$ ударов в

минуту) и максимальная ЧСС ($114,7 \pm 14,4$ против $107,7 \pm 10,8$ ударов в минуту), все $p < 0,05$. Различий в средних уровнях минимальной ЧСС между полами не было (соответственно $60,0 \pm 9,4$ и $59,6 \pm 12,2$ ударов в минуту; $p > 0,05$). Среднее количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту среди женщин также оказалось выше (в 1,27 раза, $p < 0,05$).

На рисунке 3.9 представлен анализ особенностей ЧСС (по данным ХМ ЭКГ) у больных с ХСН в зависимости от возраста.

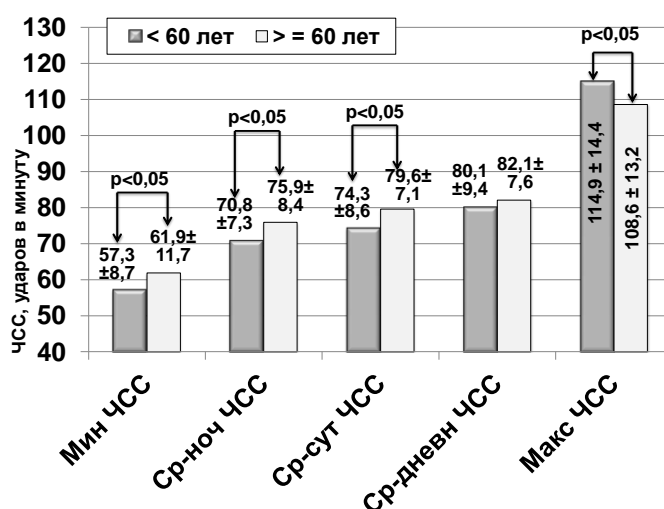


Рисунок 3.9. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН в возрасте ≥ 60 лет, $n = 42$, в сравнении с < 60 лет, $n = 34$ ($M \pm$ стандартное отклонение). Достоверность различий между группами указана стрелками.

Обращает внимание более высокие уровни ряда изучавшихся показателей у лиц в возрасте ≥ 60 лет (42 человека) в сравнении с более молодыми (34 человека): минимальной ЧСС ($61,9 \pm 11,7$ против $57,3 \pm 8,7$ ударов в минуту), средненочной ЧСС ($75,9 \pm 8,4$ против $70,8 \pm 7,3$ ударов в минуту) и среднесуточной ЧСС ($79,6 \pm 7,1$ против $74,3 \pm 8,6$ ударов в минуту), все $p < 0,05$. Уровни среднедневной ЧСС в разных возрастных группах существенно не отличались (соответственно $82,1 \pm 7,6$ против $80,1 \pm 9,4$ ударов в минуту, $p > 0,05$), а значения максимальной ЧСС у старшей

возрастной группы оказались даже достоверно более низкими (соответственно $108,6 \pm 13,2$ против $114,9 \pm 14,4$ ударов в минуту, $p < 0,05$). Последняя особенность, по нашему мнению, может отражать снижение хронотропного резерва, свойственное пожилым лицам [73, 142]. При анализе количества эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту различий между разными возрастными группами нами не отмечено, $p > 0,05$.

Анализ особенностей ЧСС по данным ХМ ЭКГ в зависимости от ФК ХСН (ФК II – 19 человек и ФК III – 57 человек) показан на рисунке 3.10.

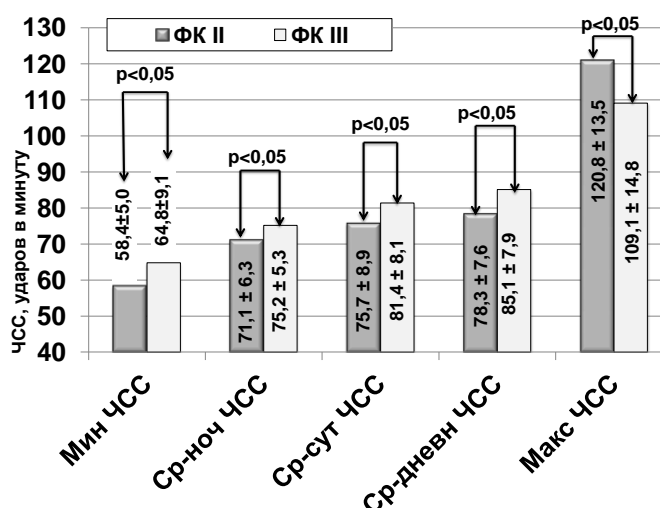


Рисунок 3.10. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН при ФК II, $n = 19$; ФК III, $n = 57$ (М \pm стандартное отклонение). Достоверность различий между группами указана стрелками.

Как видно из этого рисунка, с увеличением ФК ХСН отмечалось достоверное повышение всех анализировавшихся значений ЧСС, кроме максимальной (это может быть связано с глубокими нарушениями хронотропной функции сердца при тяжелых вариантах ХСН).

Так, средние значения минимальной ЧСС у лиц с ХСН при ФК II ($58,4 \pm 5,0$ ударов в минуту) оказались статистически значимо ниже таковых при ФК III ($64,8 \pm 9,1$ ударов в минуту, $p < 0,05$). Средние уровни среднenoчной, среднесуточной и среднедневной ЧСС в подгруппах больных с ХСН при

ФК III были достоверно более высокими в сравнении с уровнями соответствующих показателей среди лиц с ХСН при ФК II, все $p < 0,05$. Уровни максимальной ЧСС оказались наибольшими у лиц с ХСН при ФК II ($120,8 \pm 13,5$ ударов в минуту) в сравнении с ФК III ($109,1 \pm 14,8$ ударов в минуту, $p < 0,05$). Количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту также оказалось достоверно выше (в 1,77 раза) среди лиц с ФК II в сравнении с таковым, имевшими ХСН ФК III.

При анализе особенностей ЧСС (по данным ХМ ЭКГ) также отмечено возрастание ряда показателей с увеличением стадии ХСН; в то же время максимальная ЧСС при этом снижалась (рисунок 3.11 – 40 больных с ХСН ПА стадии и 36 больных с ХСН ПБ стадии).

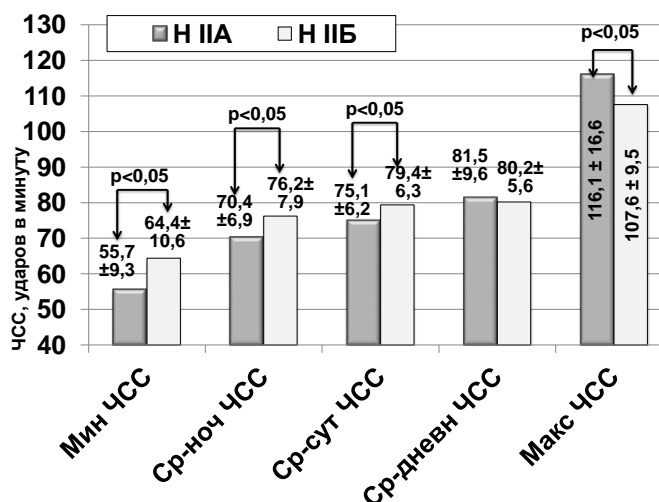


Рисунок 3.11. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН ПА, $n = 40$; и ПБ, $n = 36$ (М ± стандартное отклонение). Достоверность различий между группами указана стрелками.

Как видно из рисунка, минимальная ЧСС у больных с ХСН ПА стадии в сравнении с ПБ стадией составила $55,7 \pm 9,3$ против $64,4 \pm 10,6$ ударов в минуту; средненочная – $70,4 \pm 6,9$ против $76,2 \pm 7,9$; среднесуточная – $75,1 \pm 6,2$ против $79,4 \pm 6,3$ ударов в минуту, все $p < 0,05$. Различий в уровнях среднедневной ЧСС (соответственно, $81,5 \pm 9,6$ против $80,2 \pm 5,6$ ударов в минуту) не было отмечено. При ХСН ПБ уровни максимальной ЧСС были

ниже, чем при ХСН IIА (соответственно, $107,6 \pm 9,5$ против $116,1 \pm 16,6$ ударов в минуту, $p < 0,05$). Достоверных отличий в средних величинах эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту между лицами с разными стадиями ХСН не оказалось.

При анализе связи ЧСС (по данным ХМ ЭКГ) с инструментальными особенностями больных, нами не отмечено отличий изучавшихся особенностей ЧСС в зависимости от наличия и выраженности гипертрофии ЛЖ, его дилатации, особенностей диастолической функции ЛЖ, наличия дилатации левого предсердия, все $p > 0,05$. В то же время, имелись отчетливые различия в группах с разными уровнями ФВ ЛЖ, что представлено на рисунке 3.12.

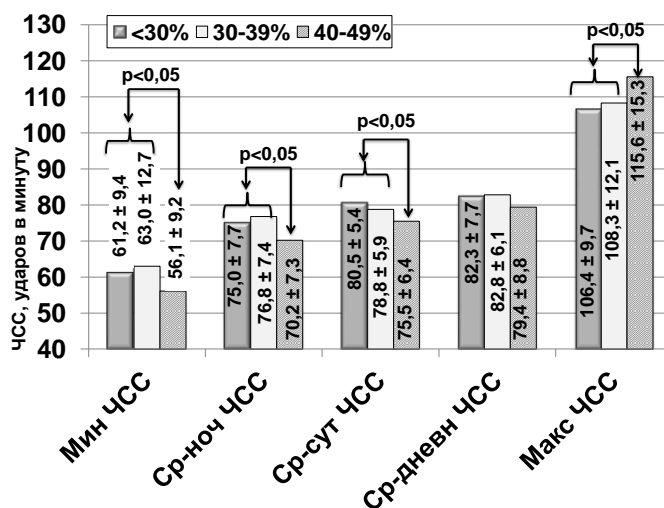


Рисунок 3.12. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН при ФВ ЛЖ $< 30\%$, $n = 21$; $30-39\%$, $n = 22$; и $40-49\%$, $n = 33$ ($M \pm$ стандартное отклонение). Достоверность различий указана стрелками.

Как видно из этого рисунка, более высокие уровни ЧСС (кроме ее максимальных значений) оказались присущими лицам с низкой ФВ ЛЖ. Так, значения минимальной, средненочной и среднесуточной ЧСС при ФВ ЛЖ, составлявшей $40-49\%$, были достоверно ниже таковых при меньших значениях ФВ ЛЖ (все $p < 0,05$). Существенных отличий в уровнях среднедневной ЧСС при разных величинах ФВ ЛЖ не было отмечено.

Максимальная ЧСС оказалась наиболее низкой при уровнях ФВ ЛЖ $< 30\%$ (различия этого параметра в подгруппах с ФВ ЛЖ $< 30\%$ и $30-39\%$, с одной стороны, и $40-49\%$, с другой стороны, были достоверными, $p < 0,05$). Среднее количество эпизодов тахикардии существенно не зависело от уровней ФВ ЛЖ.

На рисунках 3.13-3.15 представлены особенности ЧСС, оцениваемые при ХМ ЭКГ, в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ, наличия или отсутствия АГ и СД2.

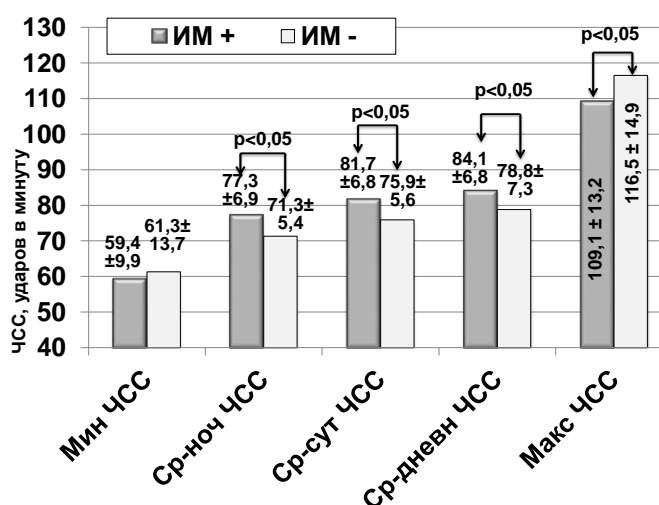


Рисунок 3.13. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН, перенесших ИМ, $n = 56$; и не переносивших ИМ, $n = 20$ ($M \pm$ стандартное отклонение). Достоверность различий указана стрелками.

Как видно из рисунка 3.13, лица, ранее переносившие ИМ (56 человек) в сравнении с теми, кто ИМ не переносил (20 человек), имели более высокие уровни средненочной ЧСС ($77,3 \pm 6,9$ против $71,3 \pm 5,4$ ударов в минуту), среднесуточной ЧСС ($81,7 \pm 6,8$ против $75,9 \pm 5,6$ ударов в минуту) и среднедневной ЧСС ($84,1 \pm 6,8$ против $78,8 \pm 7,3$ ударов в минуту), все $p < 0,05$. Уровни минимальной ЧСС от перенесенного ИМ не зависели. В то же время, пост-инфарктные больные демонстрировали менее высокие уровни максимальной ЧСС по сравнению с лицами без перенесенного ИМ (соответственно, $109,1 \pm 13,2$ против $116,5 \pm 14,9$ ударов в минуту, $p < 0,05$).

Лица, перенесшие ИМ, в сравнении с теми, кто ИМ не переносил, имели при ХМ ЭКГ более высокое количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту (в 1,32 раза, $p < 0,05$). Следует отметить, что наиболее высокие уровни среднесуточной ЧСС среди пост-инфарктных больных демонстрировали лица, переносившие ранее передний ИМ с патологическим зубцом Q (в сравнении с другими видами ИМ).

Не было отмечено связи особенностей ЧСС с рядом анализировавшихся клинико-лабораторных особенностей больных (наличием АГ, хронической болезни почек, уровнями гемоглобина, холестерина, креатинина, скорости клубочковой фильтрации). В качестве примера отсутствия такой связи приводим рисунок 3.14, где значения ЧСС не демонстрируют различий между подгруппами с наличием и отсутствием АГ.

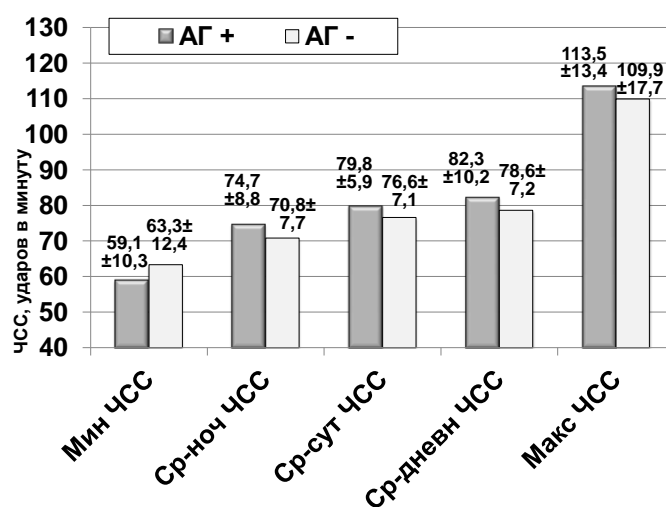


Рисунок 3.14. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН, имеющих АГ, $n = 52$; и без АГ, $n = 24$ ($M \pm$ стандартное отклонение). Достоверность различий указана стрелками.

В то же время, связь ЧСС с наличием СД2 была отмечена (рис. 3.15). Как видно из этого рисунка, лица с СД2 имели более высокими, в сравнении с больными с ХСН без диабета, уровни минимальной ЧСС ($64,2 \pm 6,9$ против $57,1 \pm 8,3$ ударов в минуту), средненочной ЧСС ($76,9 \pm 7,6$ против $70,2 \pm 7,5$ ударов в минуту) и среднесуточной ЧСС ($80,4 \pm 5,3$ против $74,6 \pm 6,9$ ударов

в минуту), все $p < 0,05$. Уровни среднедневной и максимальной ЧСС, а также среднее количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту между группами с СД2 и без диабета не различались ($p > 0,05$).

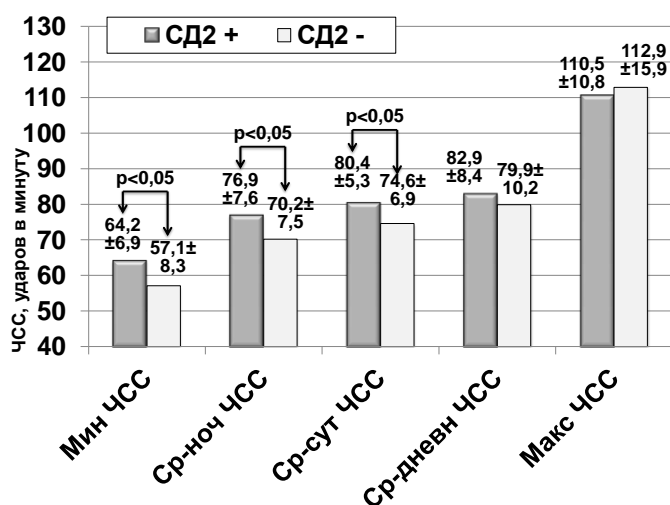


Рисунок 3.15. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН, имеющих СД2, $n = 27$; и без диабета, $n = 49$ ($M \pm$ стандартное отклонение). Достоверность различий указана стрелками.

С учетом представленных выше данных, характеризующих у обследованных больных с ХСН и синусовым ритмом, ЧСС в покое в кабинете врача, а также особенности ЧСС при ХМ ЭКГ, проведен анализ с целью установления факторов риска развития тахикардии у таких больных. Для этого среди лиц с ХСН выделены такие, которые имели ЧСС > 80 ударов в минуту в покое при измерении в кабинете врача (эта величина явилась медианой выборки) и/или (при наличии данных ХМ ЭКГ) имели среднесуточную ЧСС > 75 ударов в минуту (также медиана). Среди обследованных 138 больных таких оказалось 84 (60,9%). Использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий χ^2 . Не было выявлено достоверной связи между наличием тахикардии, с одной стороны, и такими факторами, как наличие и особенности АГ, хронической болезни почек, гипертрофии, дилатации и диастолической

дисфункции ЛЖ, наличие дилатации левого предсердия, количество перенесенных ИМ, давность последнего ИМ, уровней гемоглобина, холестерина, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, с другой стороны (по одному или по обоим примененным статистическим критериям $p > 0,05$). В то же время, имелась связь между наличием тахикардии, с одной стороны, и такими факторами, как уровни ФВ ЛЖ ($\phi^* = 2,574$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,51$, $p < 0,05$), вариант перенесенного ИМ ($\phi^* = 2,272$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,36$, $p < 0,05$), пол ($\phi^* = 2,219$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,22$, $p < 0,05$), возраст ($\phi^* = 2,071$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,09$, $p < 0,05$), а также СД2 ($\phi^* = 1,914$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,89$, $p < 0,05$), с другой стороны. Таким образом, факторами риска развития тахикардии у больных с ХСН при синусовом ритме явились уровни ФВ ЛЖ $< 40\%$, перенесенный передний Q-ИМ, женский пол, возраст ≥ 60 лет, и наличие СД2.

В ходе проспективного наблюдения за больными с ХСН (составлявшего в среднем $3,9 \pm 1,3$ года) проанализирована связь ЧСС при первом обследовании с особенностями течения ХСН. С учетом медианы оценено количество случаев госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. В группе лиц, имевших исходно уровни ЧСС, превышающие медиану, количество госпитализаций в пересчете на 1 больного составило $2,41 \pm 0,73$, в группе с меньшими значениями исходной ЧСС – этот показатель был достоверно ниже и составлял $2,11 \pm 0,53$ ($p < 0,05$).

Представленные в настоящем разделе материалы могут быть суммированы следующим образом:

- Как по данным оценки в покое в кабинете врача, так и по результатам ХМ ЭКГ, больные с ХСН с СР демонстрировали отчетливо более высокие уровни ЧСС в сравнении с лицами контрольной группы. Среднее количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту у больных с ХСН оказалось достоверно выше по сравнению со здоровыми.

- Среди лиц с ХСН уровни ЧСС были выше в подгруппе женщин в сравнении с мужчинами, а также у лиц в возрасте ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми.
- Уровни ЧСС, измеренной как в кабинете врача, так и при ХМ ЭКГ (для среднесуточной величины) нарастали по мере увеличения ФК и стадии ХСН, а также по мере снижения ФВ ЛЖ; они также зависели от наличия перенесенного ИМ и от СД2.
- Более тяжелые варианты ХСН (с высоким ФК, при наличии ПБ стадии, при низкой ФВ ЛЖ) демонстрировали менее высокие уровни максимальной ЧСС при ХМ ЭКГ, что отражает истощение механизмов регуляции ЧСС.
- Факторами риска развития тахикардии у больных с ХСН при синусовом ритме явились уровни ФВ ЛЖ $< 40\%$, перенесенный передний Q-ИМ, женский пол, возраст ≥ 60 лет, и наличие СД2.
- Лица, исходно имевшие уровни ЧСС, превышавшие величину медианы, при проспективном наблюдении демонстрировали более высокую частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

ГЛАВА 4

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Повышенные уровни частоты сердечных сокращений (ЧСС) достаточно часто отмечаются у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [39, 109]; в настоящее время устойчивая тахикардия рассматривается в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска [28, 205]. Уменьшение избыточно высоких значений ЧСС считается одной из целей лечения лиц с ХСН [42, 100]. В то же время, данные о динамике ЧСС (в особенности, полученные при повторном проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы – далее ХМ ЭКГ) на фоне лечения весьма немногочисленны [2, 93, 137]. Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения изменений ЧСС на фоне применения различных классов препаратов, уменьшающих тахикардию, у больных с ХСН.

В настоящем разделе представлен анализ данных парных ХМ ЭКГ (проводившихся с интервалом в 2 недели) у 62 больных с ХСН, которые принимали разные лекарственные средства, снижающие ЧСС. Все эти больные имели синусовый ритм (СР) с частотой ≥ 70 ударов в минуту. У всех в ходе ХМ ЭКГ выделяли минимальную, максимальную, среднесуточную, среднедневную и средненочную ЧСС, определяли количество эпизодов тахикардии (ЧСС > 100 /мин) и брадикардии (ЧСС < 40 /мин); эти данные также соотносили с имевшимися у больных особенностями клинической картины.

Среди вошедших в этот анализ 62 больных прием препаратов, снижающих ЧСС, распределялся следующим образом: в 16 (25,8 %) случаях имел место изолированный прием карведилола; в 13 (20,9 %) – изолированный прием ивабрадина; в 13 (20,9%) – сочетанный прием карведилола и ивабрадина; в 11 (17,7 %) – сочетанный прием ивабрадина и

дигоксина; и в 9 (14,7 %) – сочетанный прием ивабрадина и амиодарона. Наряду с препаратами, снижающими ЧСС, все эти больные получали стандартную терапию для лечения ХСН, соответствующую современным рекомендациям (существенных отличий между подгруппами по характеру такого лечения и использовавшимся дозам препаратов отдельных фармакологических классов не было). У тех лиц, у которых при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ не назначался β -АБ, имели место противопоказания к использованию этого класса лекарственных средств (наиболее часто это была гипотензия, реже – бронхоспастические нарушения).

Далее представлена отдельная характеристика динамики ЧСС и клинической картины (включая функциональный класс – ФК – ХСН и дистанцию 6-минутной ходьбы) на фоне использования вышеперечисленных вариантов лечебной тактики. Применение карведилола без сочетания с другими препаратами, снижающими ЧСС, имело место у 16 больных. Первое из двух запланированных ХМ ЭКГ выполнялось у них еще до начала приема карведилола; сразу же после мониторирования начинали титрование препарата (в 5 случаях стартовая доза была 6,25 мг в сутки; в остальных – 12,5 мг в сутки). Перед вторым ХМ ЭКГ средняя доза препарата составила $19,6 \pm 5,3$ мг в сутки.

Лечение, включавшее карведилол, переносилось удовлетворительно. Лишь в 2 случаях в начале лечения отмечено увеличение общей слабости, в 3 наблюдениях было транзиторное развитие умеренной гипотензии и еще в 2 – нарастание выраженности отеочного синдрома. Все эти проявления (развившиеся суммарно у 6 из 16 больных – 37,5 %) были транзиторными (нивелировались в течение нескольких дней) и не потребовали отмены или снижения дозы карведилола (в 3 наблюдениях возникла необходимость в снижении дозировок ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или увеличении доз диуретиков).

На фоне лечения все анализировавшиеся параметры ЧСС демонстрировали отчетливую тенденцию к уменьшению (см. рис. 4.1).

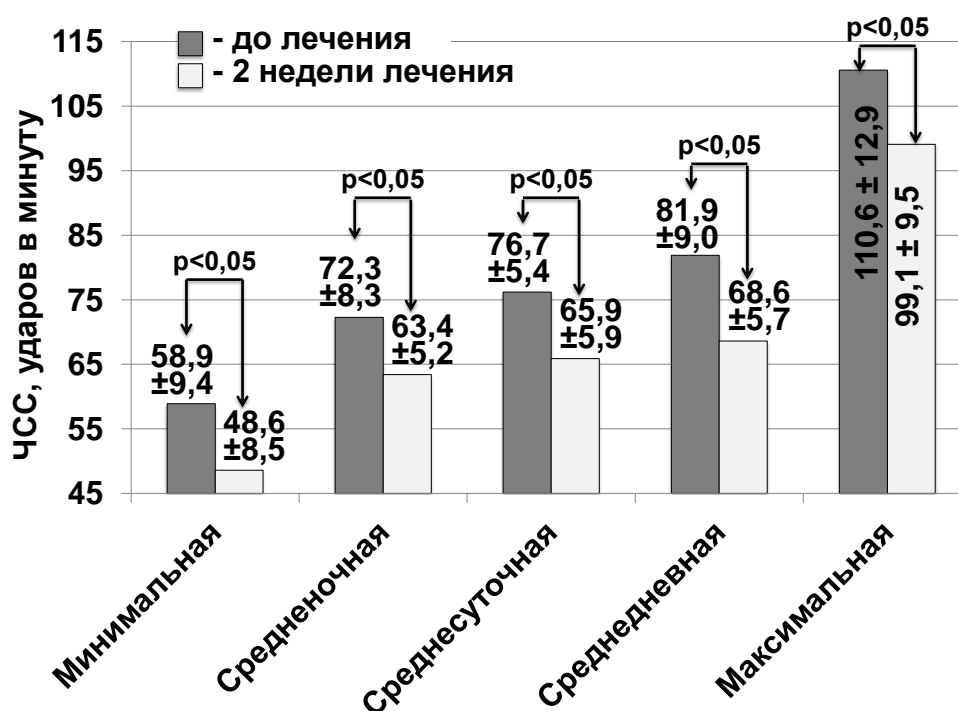


Рисунок 4.1. Динамика показателей ЧСС, полученных при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения лечения, включавшего карведилол.

Примечание: различия между уровнями всех анализируемых показателей ЧСС до лечения и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из этого рисунка, лечение с использованием карведилола в течение 2 недель ассоциировалось с достоверным (все $p < 0,05$) снижением уровней минимальной ЧСС (с $58,9 \pm 9,4$ до $48,6 \pm 8,5$ ударов в минуту); средненочной ЧСС (с $72,3 \pm 8,3$ до $63,4 \pm 5,2$ ударов в минуту); среднесуточной ЧСС (с $76,7 \pm 5,4$ до $65,9 \pm 5,9$ ударов в минуту); среднедневной ЧСС (с $81,9 \pm 9,0$ до $68,6 \pm 5,7$ ударов в минуту), а также максимальной ЧСС (с $110,6 \pm 12,9$ до $99,1 \pm 9,5$ ударов в минуту).

На фоне этого лечения регистрировалось существенное уменьшение количества эпизодов тахикардии (с ЧСС > 100 ударов в минуту): если до

назначения карведилола не менее 5 таких эпизодов в сутки имели место у всех 16 больных, то уже через 2 недели – лишь у 3 (18,8 %) из них; при этом количество этих эпизодов уменьшилось в среднем в $5,4 \pm 4,7$ раза. Эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту на фоне лечения, включающего карведилол, не отмечено ни в одном из случаев. Лечение ассоциировалось с уменьшением количества наджелудочковых экстрасистол (в $1,7 \pm 1,3$ раза, $p < 0,05$), а также желудочковых экстрасистол (в $2,1 \pm 1,6$ раза, $p < 0,05$). Не было отмечено существенного изменения ФК ХСН (до лечения он составил $2,57 \pm 1,17$, через 2 недели – $2,62 \pm 1,21$) и дистанции 6-минутной ходьбы (соответственно $307,3 \pm 53,1$ м и $322,5 \pm 39,7$ м), что, вероятно, обусловлено небольшой продолжительностью лечения.

Динамика ЧСС изучена у 13 больных, которые принимали ивабрадин без сочетания с другими ЧСС-снижающими препаратами (β -АБ этим больным не были назначены из-за наличия противопоказаний: у 7 – тенденции к гипотонии и у 6 – бронхоспастических нарушений). Первое ХМ ЭКГ проводили до назначения ивабрадина; затем препарат назначали в дозе по 5 мг 2 раза в сутки в 11 наблюдениях и по 2,5 мг 2 раза в сутки – в 2 случаях. Перед вторым ХМ ЭКГ в 4 наблюдениях доза ивабрадина составляла по 7,5 мг 2 раза в сутки, в остальных случаях – по 5 мг 2 раза в сутки (в среднем – $11,6 \pm 2,1$ мг в сутки).

Лечение, включавшее ивабрадин, переносилось удовлетворительно. Побочных эффектов препарата (включая фосфены) не было отмечено ни в одном из случаев. Особенно отметим отсутствие динамики имевших место в умеренном количестве при первом ХМ ЭКГ наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, а также отсутствие появления эпизодов фибрилляции предсердий на фоне ивабрадина. Лечение ассоциировалось с отчетливым снижением значений ЧСС (см. рис. 4.2).

Уменьшение минимальной ЧСС (с $58,5 \pm 8,8$ до $51,3 \pm 4,9$ ударов в минуту) на фоне лечения, включавшего ивабрадин, оказалось менее значительным, чем при применении лечения, включавшего карведилол (Δ

минимальной ЧСС составила $-6,2 \pm 5,1$ против $-10,1 \pm 5,2$ ударов в минуту, $p < 0,05$).

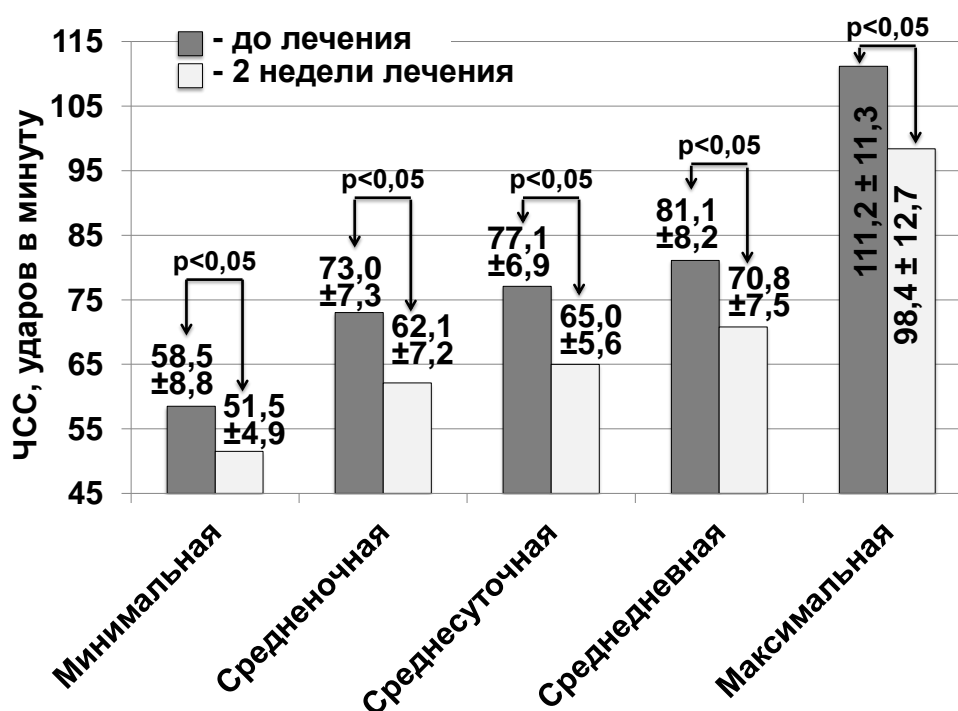


Рисунок 4.2. Динамика показателей ЧСС, полученных при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения лечения, включавшего ивабрадин.

Примечание: различия между уровнями всех анализируемых показателей ЧСС до лечения и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Степень уменьшения остальных анализировавшихся параметров ЧСС – средненочной (с $73,0 \pm 7,3$ до $62,1 \pm 7,2$ ударов в минуту), среднесуточной (с $77,1 \pm 6,9$ до $65,0 \pm 5,6$ ударов в минуту), среднедневной (с $81,1 \pm 8,2$ до $70,8 \pm 7,5$ ударов в минуту) и максимальной (с $111,2 \pm 11,3$ до $98,4 \pm 12,7$ ударов в минуту) при использовании лечения с применением ивабрадина была сравнимой с той, которая имела место на фоне лечения с применением карведилола.

На фоне ивабрадина отмечалось значительное снижение количества эпизодов тахикардии. Так, если до назначения препарата более 5 в сутки эпизодов с ЧСС > 100 ударов в минуту имелось у 12 из 13 больных (92,3 %),

то через 2 недели – лишь у 1 (7,7 %); в среднем, количество этих эпизодов сократилось в $3,7 \pm 3,2$ раза. Прием ивабрадина ни в одном из наблюдений не сопровождался развитием брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту. Как и для лиц, получавших карведилол, у больных, принимавших ивабрадин в течение 2 недель, не было отмечено значимой динамики ФК ХСН (исходно – $2,48 \pm 1,23$, на фоне лечения – $2,43 \pm 1,13$), в то же время, зарегистрировано достоверное увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (с $287,7 \pm 47,8$ до $335,9 \pm 43,2$ м, $p < 0,05$). Устранение тахикардии при применении ивабрадина у 5 из 7 больных, исходно имевших гипотонию, позволило у них повысить уровни артериального давления до величин, позволивших спустя 2 недели начать использование небольших дозировок β -АБ.

Оценка уровней ЧСС в динамике на основании данных парных ХМ ЭКГ также проведена у 13 больных, которые получали сочетание карведилола с ивабрадином. Как и для других представленных выше вариантов применения ЧСС-снижающих препаратов, первое ХМ ЭКГ осуществлялось у этих больных еще до назначения карведилола и ивабрадина. Сразу после мониторирования начинали титрование карведилола (стартовая доза в 8 случаях – 6,25 мг в сутки, в остальных – 12,5 мг в сутки), а спустя 3-4 дня к нему добавляли ивабрадин (начиная с дозы по 5 мг 2 раза в сутки в 9 наблюдениях, и по 2,5 мг 2 раза в сутки – в 4 наблюдениях). Перед вторым ХМ ЭКГ доза карведилола в среднем составила $20,2 \pm 4,8$ мг в сутки (что существенно не отличалось от таковой в группе, получавшей только карведилол, см. выше); средняя доза ивабрадина составила $9,2 \pm 1,8$ мг в сутки (меньше, чем в группе, где был прием только ивабрадина, см. выше, $p < 0,05$).

Лечение, включавшее карведилол в сочетании с ивабрадином, достаточно удовлетворительно переносилось. Побочные эффекты препаратов отмечены в 5 (38,5%) наблюдениях; как и для изолированного применения каждого из этих препаратов, такие эффекты были преходящими, а по выраженности – умеренными, и не требовали изменения назначенных

дозировок ЧСС-снижающих препаратов или их отмены. Побочные проявления в 1 случае характеризовались развитием умеренных фосфенов (на 6-7 день от начала применения ивабрадина); в 3 случаях было увеличение общей слабости; в 1 – развитие умеренной гипотензии; и в 1 – усиление отеочного синдрома. Вследствие этих эффектов у 1 больного возникла необходимость во временном снижении дозировок ингибиторов АПФ, еще у 1 – в увеличении дозировок диуретиков.

Динамика ЧСС у этих больных на фоне лечения представлена на рисунке 4.3.

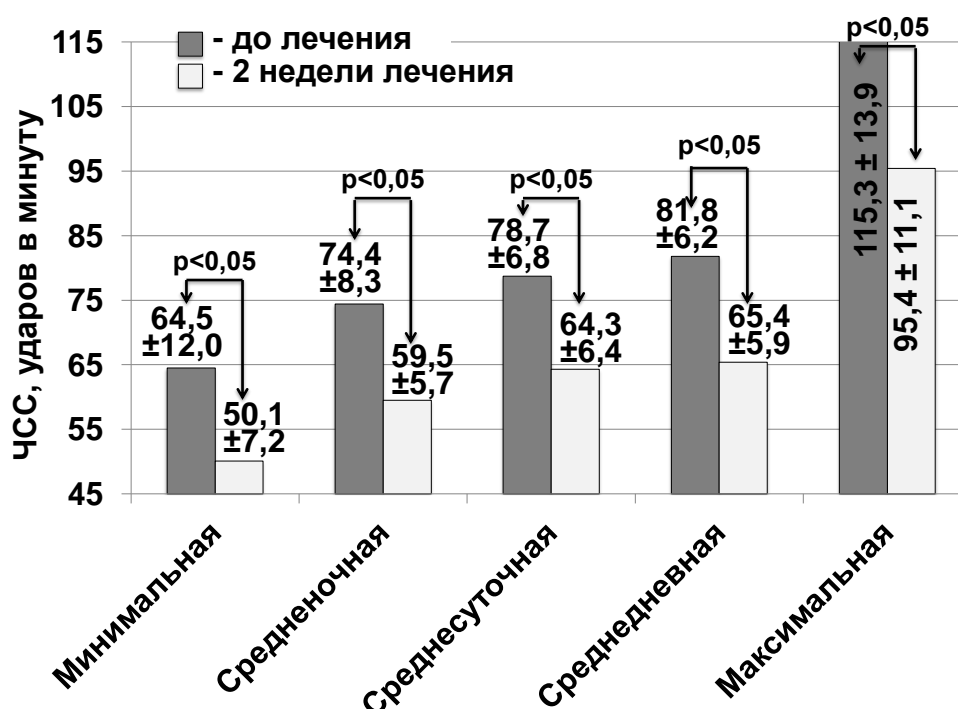


Рисунок 4.3. Динамика показателей ЧСС при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения лечения, включавшего карведилол в сочетании с ивабрадином.

Примечание: различия между уровнями всех анализируемых показателей ЧСС до лечения и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Все анализировавшиеся характеристики ЧСС при применении сочетания карведилола с ивабрадином показывали отчетливое снижение по сравнению с соответствующими исходными их значениями; при этом

степень выраженности этого снижения оказалась больше, чем у лиц, которые получали изолированно карведилол или ивабрадин.

На фоне применения карведилола с ивабрадином имело место (см. рис. 4.3) достоверное уменьшение значений минимальной ЧСС (с $64,5 \pm 12,0$ до $50,1 \pm 7,2$ ударов в минуту); средненочной ЧСС (с $74,4 \pm 8,3$ до $59,5 \pm 5,7$ ударов в минуту), среднесуточной ЧСС (с $78,7 \pm 6,8$ до $64,3 \pm 6,4$ ударов в минуту); среднедневной ЧСС (с $81,8 \pm 6,2$ до $65,4 \pm 5,9$ ударов в минуту), а также максимальной ЧСС (с $115,3 \pm 13,9$ до $95,4 \pm 11,1$ ударов в минуту), все $p < 0,05$.

Лечение сопровождалось достоверным уменьшением количества эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту. Так, если до назначения карведилола и ивабрадина у всех 13 больных имело место не менее 5 таких эпизодов в сутки, то спустя 2 недели такое их количество было представлено лишь в 1 (7,7%) случае; уменьшение числа подобных эпизодов в сутки составило $5,9 \pm 3,6$ раза (что сравнимо с соответствующим эффектом у лиц, получавших отдельно карведилол или ивабрадин). Сочетанное применение карведилола с ивабрадином не сопровождалось появлением эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту ни в одном из случаев. На фоне этого лечения также не было зафиксировано появления эпизодов фибрилляции предсердий. Лечение ассоциировалось с уменьшением количества наджелудочковых (в $1,5 \pm 1,3$ раза, $p < 0,05$) и желудочковых экстрасистол (в $2,0 \pm 1,4$ раза, $p < 0,05$). ФК ХСН изменений на фоне лечения не претерпел (до начала лечения он составлял $2,61 \pm 1,27$, спустя 2 недели – $2,50 \pm 1,19$); в то же время зарегистрировано увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (с $356,8 \pm 43,2$ до $407,6 \pm 49,4$ м, $p < 0,05$).

У 11 больных с ХСН динамика ЧСС оценена на фоне применения сочетания ивабрадина с дигоксином. Отсутствие назначения этим лицам препарата из группы β -АБ было связано с наличием противопоказаний к использованию лекарственных средств этой группы: в 8 случаях – гипотензии и в 3 – бронхоспастического синдрома. До проведения первого

ХМ ЭКГ ЧСС-снижающих препаратов эти лица не принимали. После мониторирования ЭКГ больные начинали прием ивабрадина (стартовая доза – по 5 мг 2 раза в сутки – в 7 случаях, и по 2,5 мг 2 раза в сутки – в 4 случаях), а спустя 3-4 дня к лечению добавляли дигоксин (по 0,25 мг в сутки в 4 наблюдениях, по 0,125 мг в сутки – в 4 и по 0,125 мг 1 раз в 2 суток – в 3 наблюдениях). Показанием к назначению дигоксина у всех этих больных служили низкие уровни ФВ ЛЖ ($< 35 \%$); в 8 случаях из-за склонности к гипотензии им не могли быть назначены адекватные дозы ингибиторов АПФ или сартанов, а также диуретиков; в остальных – несмотря на применение препаратов указанных групп в стандартных дозировках клинические проявления ХСН удерживались. Перед вторым ХМ ЭКГ средние дозы составили: ивабрадина $10,9 \pm 2,3$ мг в сутки (сравнима с соответствующей в группе, получавшей только ивабрадин), дигоксина – $0,17 \pm 0,09$ мг в сутки.

Сочетанный прием ивабрадина и дигоксина демонстрировал удовлетворительную переносимость. В 4 (36,4%) наблюдениях отмечены побочные эффекты этого лечения, включая 2 случая умеренных диспептических явлений и 2 случая транзиторного нарастания общей слабости. Во всех этих наблюдениях не было необходимости в коррекции лечебной тактики. Изменений уровней калия сыворотки крови, а также электрокардиографических проявлений гликозидной интоксикации не было ни в одном из случаев. У одного из больных при повторном ХМ ЭКГ были зафиксированы 2 эпизода фибрилляции предсердий длительностью до 1 минуты (у него уровни ФВ ЛЖ составляли 32 %, имела место небольшая дилатация левого предсердия с поперечным размером 43 мм, по данным эхокардиографического исследования).

На рисунке 4.4. показана динамика ЧСС у этих больных. Как видно из рисунка, все изучавшиеся параметры ЧСС демонстрировали отчетливое снижение. Так, отмечено уменьшение минимальной ЧСС (с $62,3 \pm 5,5$ до $54,0 \pm 9,2$ ударов в минуту), средненочной (с $76,0 \pm 6,6$ до $62,3 \pm 8,4$ ударов в минуту), среднесуточной (с $78,3 \pm 5,9$ до $65,1 \pm 6,0$ ударов в минуту),

среднедневной (с $81,7 \pm 6,5$ до $71,7 \pm 5,9$ ударов в минуту) и максимальной ЧСС (с $105,2 \pm 7,2$ до $97,3 \pm 9,4$ ударов в минуту), все $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями соответствующих показателей. Степень снижения минимальной ЧСС у лиц, получавших сочетание ивабрадина с дигоксином, оказалась больше, чем у больных, получавших только ивабрадин, но меньше таковой у лиц, получавших комбинацию карведилола с ивабрадином.

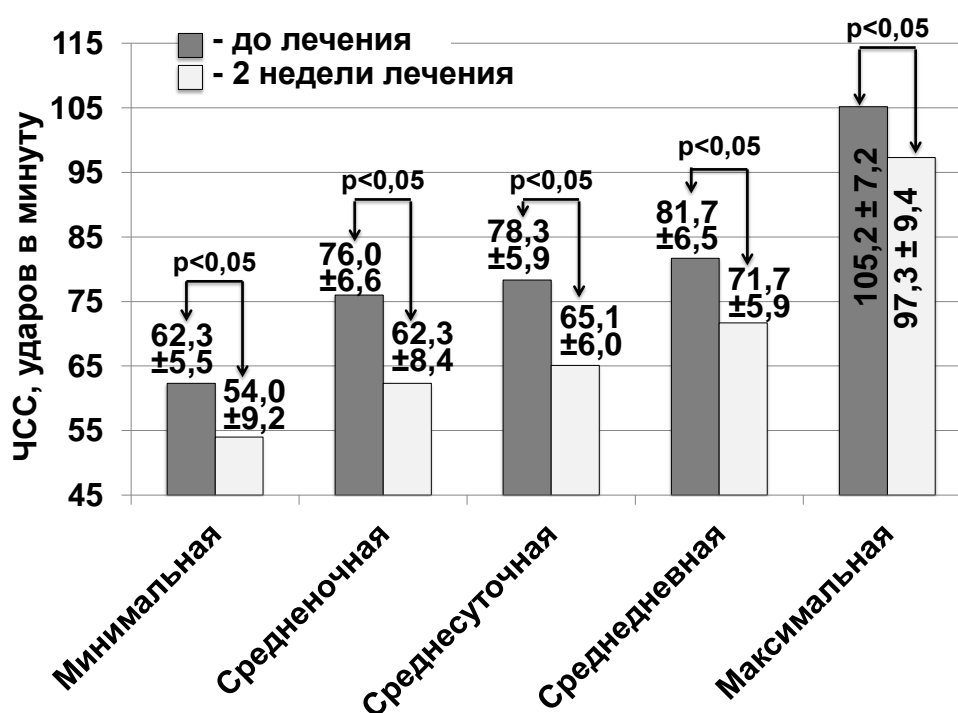


Рисунок 4.4. Динамика показателей ЧСС при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения лечения, включавшего ивабрадин в сочетании с дигоксином.

Примечание: различия между уровнями всех анализируемых показателей ЧСС до лечения и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Как и при использовании иных, представленных выше, ЧСС-снижающих режимов лечения, применение комбинации ивабрадина с дигоксином ассоциировалось с существенным уменьшением количества эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту. В то же время, степень такого снижения оказалась меньше, чем при назначении других лечебных

режимов. Если до лечения у всех больных было не менее 5 эпизодов тахикардии в течение суток, то через 2 недели лечения таких лиц было лишь 4 (36,4 %); уменьшение количества эпизодов тахикардии в среднем составило $2,7 \pm 1,9$ раза, $p < 0,05$ в сравнении с исходной величиной и $p < 0,05$ в сравнении с использованием как карведилола, так и его сочетания с ивабрадином. Развития эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту на фоне приема ивабрадина с дигоксином отмечено не было. Существенных изменений количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, уровней ФК ХСН и дистанции 6-минутной ходьбы за 2 недели лечения выявлено не было. Представляется существенным, что устранение тахикардии на фоне лечения у этих больных привело в 6 из 8 случаев к уменьшению исходно имевшейся тенденции к гипотензии, что позволило уже через 2 недели включить в лечебную программу применение небольших дозировок β -АБ. В качестве примера эффективного применения лечебной тактики, включавшей ивабрадин в сочетании с дигоксином (позволившей преодолеть имевшуюся гипотонию и обеспечить возможность для начала приема β -АБ), приводим описание случая.

Больной К., 56 лет, поступил в кардиологическое отделение в декабре 2018 года с жалобами на одышку, возникающую при ходьбе до 100 м и проходящую в покое, отеки ног, преимущественно по вечерам, головокружение, снижение артериального давления (АД) до 85/60 мм рт.ст., общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение последних 4-5 лет – периодически повышалось АД до 150/100 мм рт.ст., к врачам не обращался. В мае 2016 года лечился в кардиологическом отделении по поводу ИБС: ИМ переднее-перегородочной области левого желудочка с элевацией ST, Killip 1. Больному не проводилась реперфузионная терапия в связи с поздней госпитализацией в стационар. Больной принимал двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель), эплеренон, периндоприл, бисопролол. В июне 2016 года была проведена

коронарография, которая выявила субтотальную окклюзию второй порции передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии без существенных нарушений кровотока в других коронарных артериях с последующим стентированием передней межжелудочковой ветви, медикаментозная терапия была в прежнем объеме до июня 2017 года, когда был отменен клопидогрель. С ноября 2017 года усилилась одышка, появились отеки ног к концу дня, снижение АД до 85/60 мм рт.ст. Больной самостоятельно отменил все рекомендованное лечение из-за низкого АД.

При обращении в клинику состояние средней степени тяжести. Правильного телосложения (рост 184 см, вес 90 кг, индекс массы тела – 26,6 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, цианоз губ. Перкуторно над легкими - легочный звук, аускультативно - дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 18-20 в/мин. Границы сердца: левая – на 1,5 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, правая – на 0,5 см кнаружи от правого края грудины, верхняя - 3 ребро. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, 1 тон на верхушке ослаблен, короткий систолический шум без проведения. Акценты не выражены. ЧСС – 95/мин, АД - 85/60 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 4 см выступает из-под края реберной дуги. Отеки голеней и стоп.

На ЭКГ – СР нерегулярный с ЧСС 100 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, одиночные желудочковые экстрасистолы, QS в V2-V4, патологический Q в I, aVL, V5-V6, сегмент ST на изолинии, зубец T сглажен. Рубцовые изменения по передней стенке ЛЖ.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 160 м.

В анализах крови: гемоглобин 155 г/л, общий холестерин 6,1 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 3,9 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 47 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 45 ЕД/л, креатинин 93 мкмоль/л, СКФ – 100 мл/мин, глюкоза крови – 5,51 ммоль/л, калий плазмы 5,0 ммоль/л.

В общем анализе мочи: без особенностей.

Выполненное эхокардиографическое исследование позволило диагностировать наличие выраженной гипертрофии ЛЖ (уровни индекса массы миокарда ЛЖ составили $155,6 \text{ г/м}^2$, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ – 1,4 и 1,01 см соответственно), низкой ФВ ЛЖ (37,5 %) и низкой сократимости (18,3 %). Выявлена дилатация полостей левых камер сердца: поперечный размер левого предсердия – 5,06 см, конечно-диастолический размер ЛЖ – 6,72 см, его конечно-систолический размер – 5,49 см. Выявлены нарушения локальной сократимости: акинез в области среднего переднего перегородочного и среднего переднего сегментов. Гипокинез в области среднего перегородочного и среднего бокового сегментов. Дискинез в области апикального перегородочного и апикального бокового сегментов – аневризма верхушки ЛЖ.

При ХМ ЭКГ на фоне СР зафиксированы 135 эпизодов синусовой тахикардии (с ЧСС более 100 в минуту). Суммарная продолжительность эпизодов составила 3 часа 4 мин 50 секунд. Максимальная ЧСС за сутки составила 124 ударов в минуту, минимальная ЧСС - 67, а средняя ЧСС - 87 в минуту. Зарегистрирована одиночная наджелудочковая экстрасистолическая аритмия (848) и одиночная желудочковая экстрасистолическая аритмия (275). Продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) – 432 мс.

Клинический диагноз: ИБС: стенокардия напряжения ФК 3, постинфарктный (ИМ передней стенки ЛЖ в июне 2016 г) и атеросклеротический кардиосклероз, состояние после стентирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в июле 2016, аневризма передней стенки ЛЖ, наджелудочковая экстрасистолическая аритмия, желудочковая экстрасистолическая аритмия I градации по классификации Lown-Wolf, Н 2Б, с низкой ФВ ЛЖ (ФВ 37,5 %). Гипертоническая б-нь 3ст, степень-1, риск - очень высокий.

Учитывая наличие у больного тахикардии и сердечной недостаточности ему были назначены: ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в день и

через 3 дня - дигоксин по 0,25 мг 1 раз в сутки и кардио-вазопротекторная терапия, включавшая аспирин 75 мг 1 раз в сутки и аторвастатин 80 мг 1 раз в сутки, а также небольшие дозы фуросемида 20 мг и верошпирона 12,5 мг в сутки. β -АБ, ингибиторы АПФ / сартаны назначены не были в связи с гипотонией. Каждые 3-4 дня у больного оценивали ЧСС в покое и систолическое АД. На 3 день от начала лечения они составляли 89 ударов в минуту и 88 мм рт.ст., соответственно. Через 7 дней – 85 ударов в минуту и 93 мм рт.ст., соответственно. На 10 день – 81 ударов в минуту и 98 мм рт.ст., соответственно. Через 14 дней – 79 ударов в минуту и 100 мм рт.ст., соответственно.

Через 2 недели проведен повторный тест с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 240 м и проведено повторное ХМ ЭКГ. При ХМ ЭКГ отмечалось уменьшение количества и продолжительности эпизодов синусовой тахикардии (37 эпизодов, длительностью 35 мин) снижение средней ЧСС за сутки от 87 до 73 ударов в минуту, максимальной ЧСС от 124 ударов до 116 в минуту, минимальной ЧСС от 67 до 56 ударов в минуту. Существенной динамики в количестве наджелудочковых (848 и 811, соответственно) и желудочковых (275 и 270, соответственно) экстрасистол не было. Продолжительность интервала QTc – 437 мс.

С 14 дня, учитывая устранение гипотонии и отеочного синдрома, в дополнение к ивабрадину был назначен карведилол в дозе по 1,5625 мг (полтаблетки массой 3,125 мг) 2 раза в день и постепенно в течение 5 дней отменен дигоксин; в дальнейшем доза карведилола титровалась каждые 2 недели (под контролем АД и ЧСС) до максимально переносимой дозы 25 мг в сутки, которая была достигнута через 8 недель. В конце титрования карведилола систолическое АД составляло 115 мм рт.ст., а ЧСС в покое – 60 ударов в минуту, что позволило добавить к лечению рамиприл в дозе 2,5 мг в сутки, а еще через 8 недель его доза составляла 5 мг в сутки в 2 приема.

Динамическая оценка клинико-лабораторных показателей и ХМ ЭКГ были проведены спустя 2 месяца после первого обследования и назначения терапии.

Тест с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 310 м.

В повторном анализе крови существенной динамики не было.

При повторном (через 2 месяца) ХМ ЭКГ отмечалось снижение средней ЧСС за сутки от 87 до 66 ударов в минуту, максимальной ЧСС от 124 ударов до 105 в минуту, минимальной ЧСС от 67 до 52 ударов в минуту. Уменьшилось количество одиночных наджелудочковых экстрасистол до 239 в сутки. Уменьшилось количество одиночных желудочковых экстрасистол до 56 в сутки. Продолжительность интервала QTc – 440 мс. Эпизодов синусовой тахикардии не отмечалось.

При оценке показателей в динамике через год наблюдения нами получены следующие результаты:

Субъективно больной отмечает одышку при ходьбе до 300-400, проходящую в покое, чувствует себя удовлетворительно. Отеки ног не беспокоят. АД стабилизировано на цифрах 110-115/70 мм рт.ст.

Тест с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 370 м.

На ЭКГ – СР, регулярный с ЧСС 65 в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Рубцовые изменения передней стенки ЛЖ.

В анализах крови и мочи без динамики.

При эхокардиографическом исследовании через год наблюдения отмечено некоторое уменьшение дилатации полостей сердца: поперечный размер левого предсердия – 4,95 см, конечно-диастолический размер ЛЖ – 6,53 см, конечно-систолический размер ЛЖ – 5,1 см; уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ от 155,6 г/м² до 137,06 г/м². Показатели систолической функции ЛЖ остались сниженными (ФВ выросла от 37,5 до 39,4 %), сократимость ЛЖ увеличилась (22,5 %).

При ХМ ЭКГ через год лечения максимальная ЧСС снизилась до 89 ударов в минуту, минимальная ЧСС составила 48 ударов в минуту. Средняя

ЧСС – 65 ударов в минуту. Одиночные наджелудочковые экстрасистолы снизились до 193 в сутки, желудочковые экстрасистолы до 15 за сутки. Максимальная продолжительность интервала QTc – 440 мс.

Динамика показателей ХМ ЭКГ представлена на рисунке 4.5.

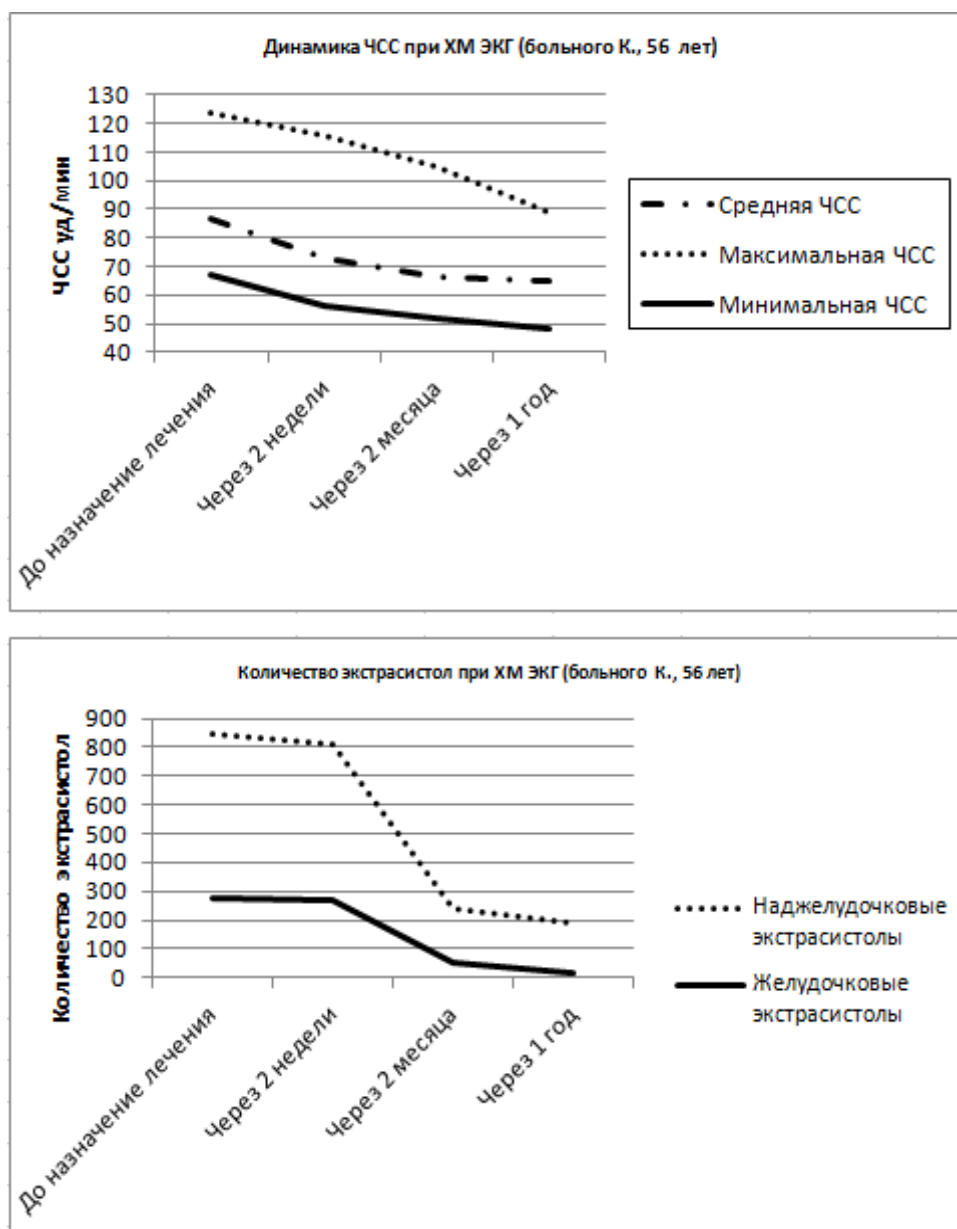


Рисунок 4.5. Динамика данных ХМ ЭКГ у больного К., 56 лет.

Таким образом, устранение тахикардии на фоне лечения ивабрадином и дигоксином у этого больного привело к уменьшению гипотензии, что позволило уже через 2 недели назначить больному небольшие дозировки β -АБ. В течение 12 месяцев применения терапии, включавшей ивабрадин и

карведилол, у больного отмечалось уменьшение симптомов ХСН, увеличение толерантности к физической нагрузке (увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой), при этом не регистрировалось развития брадикардии, существенного удлинения интервала QTc при ХМ ЭКГ, также не отмечено неблагоприятных изменений изучавшихся клинико-лабораторных параметров. Отмечалась тенденция к увеличению систолической функции ЛЖ. Констатирована достаточно высокая эффективность и безопасность данного лечебного режима.

Динамику ЧСС по данным парных ХМ ЭКГ с интервалом в 2 недели оценивали также у 9 больных с ХСН, получавших сочетание ивабрадина с амиодароном. Препараты из группы β -АБ этим больным не назначались ввиду наличия противопоказаний (главным образом, гипотензии). Показанием к назначению амиодарона во всех случаях было наличие (по данным первого ХМ ЭКГ) жизнеопасной желудочковой экстрасистолии (градаций III – у 3 и IVa – у 6 больных). До первого ХМ ЭКГ ЧСС-снижающих препаратов эти лица не получали. После мониторирования ЭКГ начинали лечение амиодароном (первые 2 дня – внутривенное инфузионное введение 300-450 мг в сутки в сочетании с пероральным приемом 400 мг в сутки; при последующем переводе на прием внутрь 600-400 мг в сутки). Спустя 5-7 дней к лечению добавляли ивабрадин, во всех случаях в дозе по 5 мг 2 раза в день. Перед повторным ХМ ЭКГ суточная доза амиодарона составила $467,3 \pm 91,6$ мг в сутки; ивабрадина – $11,1 \pm 2,0$ мг в сутки.

Больные удовлетворительно переносили такое лечение. Его побочные эффекты развились лишь в 2 (22,2 %) наблюдениях (это были умеренные преходящие диспептические явления). На фоне лечения во всех случаях отмечалось увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ (в среднем, с $382,3 \pm 45,9$ до $419,5 \pm 32,1$ мс, $p < 0,05$), а также увеличение его скорректированной продолжительности (с $421,5 \pm 15,5$ до $433,9 \pm 6,1$ мс, $p < 0,05$); однако ни в одном из случаев длительность интервала QTc не превысила 440 мс.

Динамика ЧСС на фоне лечения представлена на рисунке 4.6. Применение комбинации ивабрадина с амиодароном сопровождалось достоверным (все $p < 0,05$) уменьшением всех изучавшихся при ХМ ЭКГ характеристик ЧСС: минимальной (с $59,2 \pm 11,5$ до $48,4 \pm 9,2$ ударов в минуту), средненочной (с $72,3 \pm 8,3$ до $57,5 \pm 6,4$ ударов в минуту), среднесуточной (с $76,0 \pm 6,4$ до $62,8 \pm 6,2$ ударов в минуту), среднедневной (с $81,2 \pm 7,9$ до $64,9 \pm 5,7$ ударов в минуту) и максимальной (с $112,4 \pm 13,3$ до $83,7 \pm 7,4$ ударов в минуту).

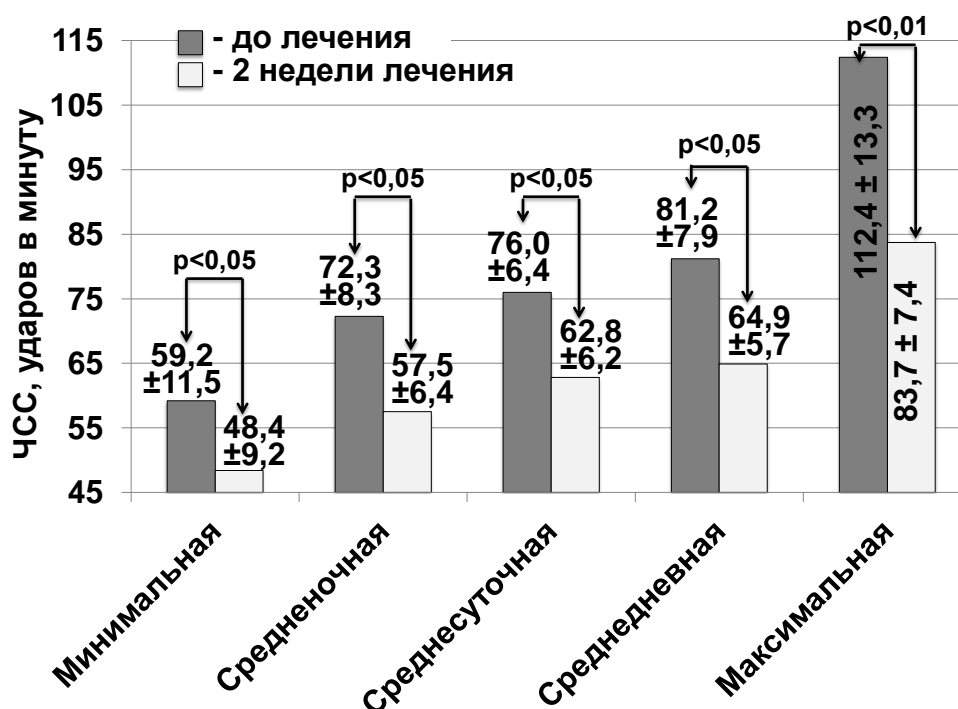


Рисунок 4.6. Динамика показателей ЧСС при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения лечения, включавшего ивабрадин в сочетании с амиодароном.

Примечание: различия между уровнями всех анализируемых показателей ЧСС до лечения и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Степень достигнутого снижения ЧСС при использовании этой комбинации оказалась более выраженной, чем при применении как отдельно карведилола и ивабрадина, так и сочетания ивабрадина с дигоксином; она оказалась сравнимой с таковой при использовании комбинации карведилола

с ивабрадином. Степень снижения максимальной ЧСС у лиц, получавших ивабрадин с амиодароном, оказалась достоверно более высокой по сравнению со степенью снижения этого показателя на фоне использования всех остальных видов лечения, снижающего ЧСС.

Отчетливо уменьшалось также количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту. Степень этого снижения оказалось при этом варианте лечения наиболее значительной в сравнении с остальными лечебными подходами. До лечения у всех больных имелось не менее 5 эпизодов тахикардии в течение суток; спустя 2 недели лечения подобное количество эпизодов тахикардии отмечалось только у 1 человека (11,1 %). В среднем уменьшение эпизодов тахикардии составило $8,1 \pm 1,4$ раза ($p < 0,05$ для сравнения с другими проанализированными выше режимами лечения). У одного больного на фоне лечения имело место появление эпизодов (трех в течение времени ХМ ЭКГ, общей продолжительностью 2,7 минуты) брадикардии с частотой 35-40 ударов в минуту без головокружений, пресинкопов и синкопов, что потребовало снижения дозы амиодарона.

Лечение сопровождалось уменьшением количества наджелудочковых экстрасистол (в среднем, в $3,1 \pm 1,2$ раза). На фоне лечения также уменьшилось количество желудочковых экстрасистол (в $5,4 \pm 1,6$ раза); при этом полное устранение жизнеопасных желудочковых экстрасистол отмечено в 8 из 9 случаев (88,9 %); лишь у 1 больного такие экстрасистолы фиксировались при повторном ХМ ЭКГ, однако количество их существенно снизилось. При лечении не произошло изменений ФК ХСН (исходно – $2,64 \pm 0,87$, через 2 недели – $2,57 \pm 0,69$); в то же время зафиксировано увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (исходно – $383,2 \pm 42,3$ м, через 2 недели – $424,9 \pm 45,9$ м, $p < 0,05$). У 5 из 9 больных (55,6 %) на фоне устранения тахикардии констатировано уменьшение тенденции к гипотензии, что позволило в дальнейшем приступить к использованию у них препаратов из группы β - АБ.

На рисунке 4.7 представлены значения динамических изменений (т.е. Δ), изучавшихся при повторных ХМ ЭКГ, с интервалом в 2 недели параметров ЧСС.

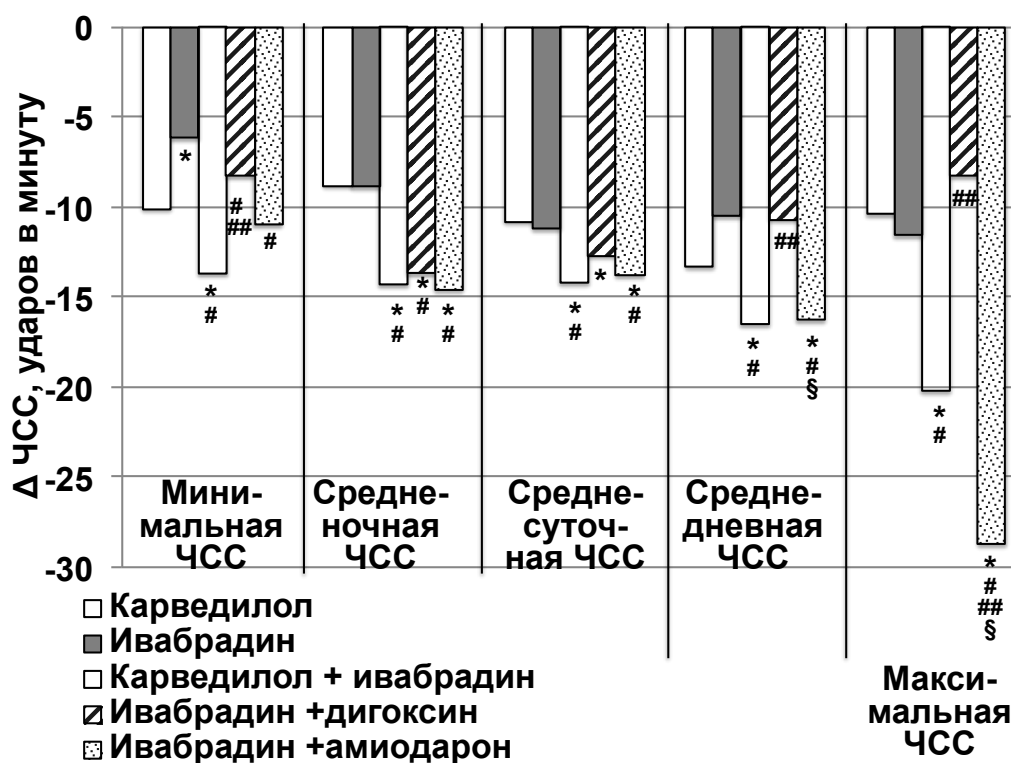


Рисунок 4.7. Степень снижения (Δ) ЧСС при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения различных вариантов использования ЧСС-снижающих препаратов.

Примечания: * – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими изолированно карведилол, достоверны, $p < 0,05$; # – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими изолированно ивабрадин, достоверны, $p < 0,05$; ## – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими карведилол с ивабрадином, достоверны, $p < 0,05$; \$ – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими ивабрадин с дигоксином, достоверны, $p < 0,05$;

Как видно из этого рисунка, степень снижения ЧСС на фоне раздельного применения карведилола и ивабрадина во многом была сравнимой

(несколько меньшей при применении ивабрадина оказалась лишь степень уменьшения минимальной ЧСС). Комбинация карведилола с ивабрадином обеспечивала достоверно более значительное уменьшение каждого из анализировавшихся параметров ЧСС по сравнению с таковым при раздельном применении каждого из этих препаратов. Сочетанное использование ивабрадина с дигоксином ассоциировалось с менее значительным снижением минимальной, среднесуточной и максимальной ЧСС, чем применение комбинации карведилола с ивабрадином. Степень снижения ЧСС при использовании сочетания ивабрадина с амиодароном оказалась по большинству параметров сравнимой с таковой для комбинации карведилола с ивабрадином; по среднесуточной и максимальной ЧСС она обеспечивала более выраженный эффект в сравнении с комбинацией ивабрадина с дигоксином.

Суммируя данные, представленные в настоящем разделе, можно выделить следующие основные моменты:

- Использование ивабрадина без сочетания с другими ЧСС-снижающими препаратами по степени ЧСС-снижающего эффекта оказалось сравнимым с влиянием карведилола. Применение ивабрадина в течение 2 недель (в отличие от карведилола) сопровождалось увеличением дистанции 6-минутной ходьбы.
- Комбинированное назначение карведилола и ивабрадина обеспечивало более значительное снижение ЧСС по сравнению с раздельным применением каждого из этих препаратов; развития эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту при этом не наблюдалось. Уменьшение количества эпизодов тахикардии при использовании сочетанного или раздельного применения этих лекарственных средств было сравнимым. Комбинированное лечение также обеспечивало положительный эффект на дистанцию 6-минутной ходьбы.

- Сочетанное применение ивабрадина и дигоксина (у лиц с противопоказаниями к назначению β -АБ) продемонстрировало умеренный ЧСС-снижающий эффект и приемлемый уровень безопасности без развития эпизодов брадикардии и клинически значимых побочных эффектов.

- Комбинация ивабрадина с амиодароном (при наличии противопоказаний к приему β -АБ в сочетании с наличием желудочковой экстрасистолии высоких градаций) также показала достаточно высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. ЧСС-снижающий эффект этого лечения был наиболее выраженным; в 1 случае отмечено развитие эпизодов брадикардии с ЧСС 35-50 ударов в минуту. На фоне лечения ни в одном из наблюдений не было отмечено увеличения продолжительности интервала QTc на ЭКГ более 440 мс, что является важным показателем безопасности при применении этой комбинации. Лечение у большинства больных ассоциировалось с устранением жизнеопасной желудочковой экстрасистолии. На фоне терапии достигнуто увеличение дистанции 6-минутной ходьбы.

- В различных вариантах применения продемонстрирована приемлемая безопасность ивабрадина. Лишь в 1 из 46 случаев его назначения имело место развитие фосфенов, в 1 наблюдении – появление эпизодов фибрилляции предсердий (при сочетанном использовании с дигоксином у больного, имевшего ФВ ЛЖ 32 % и дилатацию левого предсердия) и в 1 случае – возникновение эпизодов брадикардии (при комбинации с амиодароном). Ивабрадин не оказывал влияния на наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию.

- В ряде случаев, когда из-за имевшейся у больных тенденции к гипотонии назначение β -АБ было невозможно, использование ивабрадина посредством нивелирования тахикардии уже в течение 2 недель позволяло улучшить показатели АД. Это, в свою очередь, в 16 из 24 таких наблюдений (66,7%) дало возможность начать применение β -АБ.

ГЛАВА 5

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА И ИВАБРАДИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.

Среди препаратов снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС) ведущим классом, определяемым как один из «краеугольных камней» в лечении лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), являются β -адреноблокаторы (β -АБ) [47, 228]. Их прочная позиция определяется доказанным в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) благоприятным эффектом на сердечно-сосудистый прогноз у таких больных [4, 5, 24, 36, 167, 229, 235]. β -АБ повсеместно рассматриваются как «жизненно важная» группа лекарственных средств при ХСН [36, 111]. Яркой иллюстрацией императивности позиции мировых экспертов по отношению к назначению β -АБ при ХСН при низкой ФВ является их рекомендация о том, что даже у лиц, исходно имеющих брадикардию менее 50 ударов в минуту в покое, следует стремиться к назначению β -АБ (однако им предварительно рекомендуется имплантация искусственного водителя ритма) [24, 160].

Ивабрадин сравнительно недавно вошел в лечебную практику при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [51, 59, 113, 222] и хотя, несомненно, играет и самостоятельную роль, но в значительной степени используется как средство, дополнительное к β -АБ (при непереносимости последних, либо в добавление к ним в случае недостаточного эффекта на ЧСС) [84, 157]. В последнее время появились свидетельства того, что использование ивабрадина способно улучшить подходы к использованию β -АБ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, что опосредованно может благоприятно отразиться и на прогнозе у таких больных [26, 134, 181].

Известно, что применение β -АБ у обсуждаемой категории больных сопряжено с целым рядом сложностей [65, 106]. Примерно в 15-17 % случаев имеются противопоказания к их назначению, среди них около трети – составляют бронхоспастические нарушения, еще столько же – брадикардия и нарушения проводимости, и, наконец, еще около трети – гипотензия [11, 106]. Последнее из этих противопоказаний к использованию β -АБ составляет особую проблему. Для ее преодоления обычно рекомендуют уменьшать дозировки иных используемых при ХСН классов препаратов, способных снижать артериальное давление (АД), таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), сартаны, диуретики, нитраты, либо даже (временно ?) отменять их [9, 212]. Также указывается, что крайне осторожное назначение минимальных (ниже, чем стандартно рекомендуемые) доз β -АБ считается возможным даже у лиц с исходными уровнями систолического АД в пределах 95-105 мм рт.ст. [10, 228]. Однако, несмотря на использование этих подходов, гипотензия продолжает препятствовать назначению β -АБ у определенной части больных [9, 228]. Выше (в разделе 4) нами уже была показана возможность назначения на начальном этапе ивабрадина лицам с исходной гипотензией и тахикардией: эта мера способствовала снижению тахикардии, что уменьшало тенденцию к гипотензии и в ряде случаев давало возможность начать прием β -АБ.

Еще одну сложность при использовании β -АБ у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ составляет продемонстрированная в РКИ и особенно часто имеющаяся в реальной клинической практике значительная частота применения относительно низких (ниже рекомендуемых, т.е. целевых) доз β -АБ [3, 104]. По эпидемиологическим данным, целевых доз β -АБ в процессе титрования удается достигать лишь у 21-37 % больных [84, 218]. Даже в РКИ у немалой части больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ не удается в течение длительного времени удерживать прием целевых доз β -АБ [42, 70, 100, 151]. Кроме того, в ряде случаев уровни ЧСС остаются чрезмерно высокими даже у лиц, получающих оптимальные дозы β -АБ [3, 180].

С учетом этого, представляется актуальным изучение возможностей сочетанного применения β -АБ с ивабрадином с обращением особого внимания на возможности последнего в улучшении подходов к титрованию β -АБ.

В настоящем разделе представлены данные изучения применения β -АБ карведилола у 72 пост-инфарктных больных (43 мужчины и 29 женщин, средний возраст $62,3 \pm 11,8$ лет) с ХСН ФК II-III при ФВ ЛЖ $< 40\%$ (в среднем, $38,4 \pm 6,1\%$), имевших синусовый ритм (СР) и исходную ЧСС в покое > 80 ударов в минуту.

Критериями включения больных в это исследование были:

1. возраст от 50 до 85 лет;
2. наличие ХСН II / III ФК с низкой ФВ ЛЖ, диагноз которой был установлен на основании клинических и инструментальных данных;
3. наличие СР с ЧСС более 80 ударов в минуту;
4. прием полноценной органопротекторной и антитромботической терапии;
5. отсутствие приема β -АБ и ивабрадина в течение 2 месяцев до начала исследования;
6. готовность к участию в исследовании и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения явились:

1. уровни скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин;
2. атриовентрикулярные блокады II-III степеней, синоатриальные блокады, синдром слабости синусового узла;
3. артериальная гипотензия (АД $< 90/50$ мм рт. ст.);
4. наличие тяжелых поражений печени;
5. прием кларитромицина, верапамила, дилтиазема – при невозможности их отмены;
6. беременность и лактация.

К моменту начала наблюдения больные по разным причинам длительно (все более 2 месяцев) не принимали β -АБ; ранее они также не принимали ивабрадин. Все получали стандартную терапию, включавшую ингибитор АПФ или сартан, диуретик, антитромботические препараты, статины; в части случаев – сердечные гликозиды, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Всем больным в добавление к указанному лечению назначали карведилол, начиная со стартовой дозы 3,125 мг 2 раза в сутки с ее удвоением каждые 2 недели (при возможности), целевой дозой считали 50 мг/сут (или максимальную переносимую в пределах этой целевой). Из-за опасений усугубления имевшейся у 11 больных тенденции к гипотензии стартовые дозы карведилола у них составляли по 1,5625 мг 2 раза в сутки (при этом также старались свести к минимуму дозы всех прочих потенциально снижающих АД препаратов).

Схема протокола исследования представлена на рисунке 5.1. Как видно из этого рисунка, больные были разделены на 2 группы. Группа А (39 человек) получала только карведилол, группа В (33 больных) с 2-3 дня титрования карведилола (после установления переносимости первых доз β -АБ) получала ивабрадин в дозе 10 мг/сутки в 2 приема; спустя 1 месяц на фоне стандартного титрования карведилола при сохранении ЧСС > 70 в минуту дозу ивабрадина увеличивали до 15 мг/сутки в 2 приема. Продолжительность наблюдения составила 6-12 месяцев (в среднем, $8,5 \pm 2,4$ месяца).

У всех больных до начала наблюдения, еженедельно в течение первого месяца, ежемесячно в течение первых 3 месяцев и далее с интервалами в 3 месяца, а также при завершении наблюдения регистрировали ЧСС после 15-минутного периода отдыха (ЧСС в покое), показатели АД и побочные эффекты лечения. До начала и при завершении наблюдения выполняли стандартные общеклинические и лабораторные исследования, эхокардиографические исследования, проводили тест с 6-минутной ходьбой, оценивали ФК ХСН. Особое внимание в процессе наблюдения обращали на

особенности титрования карведилола (темп титрования, уровень достигнутых дозировок).



Рисунок 5.1. Схема протокола применения у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ карведилола (группа А) и сочетания карведилола с ивабрадином (группа В).

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография.

Между группами А и В не было различий (все $p > 0,05$) в распределении больных по полу (соотношение мужчины : женщины в группе А – 24 : 15; в группе В – 19 : 14), по видам перенесенного ИМ (соотношение ИМ с патологическим зубцом Q : без зубца Q в группе А – 27 : 12; в группе В – 22 : 11), а также по ФК ХСН (соотношение II ФК : III ФК в группе А – 11 : 28; в группе В – 10 : 23). Средние значения некоторых клиничко-лабораторных и инструментальных показателей в выделенных группах представлены в таблице 5.1. Как видно из этой таблицы, существенных отличий ни по одному из этих параметров между группами не было отмечено, все $p > 0,05$.

Таблица 5.1.

Исходные значения некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных групп А и В ($M \pm$ стандартное отклонение) *

Показатели	Группа А (n = 39)	Группа В (n = 33)
Возраст, лет	$59,5 \pm 9,2$	$63,1 \pm 6,4$
Время от последнего ИМ, месяцев	$9,3 \pm 11,6$	$7,2 \pm 13,9$
ЧСС в покое, ударов в минуту	$83,2 \pm 6,9$	$84,2 \pm 7,1$
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	$307,5 \pm 76,2$	$297,2 \pm 65,3$
Гемоглобин, г/л	$127,4 \pm 36,2$	$124,3 \pm 31,7$
Глюкоза крови, ммоль/л	$5,1 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,3$
СКФ, мл/мин	$93,2 \pm 14,7$	$91,3 \pm 16,1$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$119,8 \pm 16,4$	$125,6 \pm 18,9$
КДР ЛЖ, см	$5,76 \pm 0,59$	$5,92 \pm 0,63$
ФВ ЛЖ, %	$37,9 \pm 4,4$	$38,6 \pm 3,9$

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; КДР – конечно-диастолический размер; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

* – различий ни по одному из представленных в таблице показателей между группами не отмечено, все $p > 0,05$.

Применявшиеся в группе В дозы ивабрадина составляли в среднем в процессе лечения $13,4 \pm 3,1$ мг в сутки; подробный анализ доз карведилола представлен ниже. Лечение в обеих группах достаточно удовлетворительно переносилось. Среди лиц группы А побочные эффекты карведилола отмечены в 12 из 39 случаев (30,8 %); они были умеренными по выраженности и транзиторными; в 7 случаях потребовали замедлить темп титрования препарата (и временно уменьшить дозы ингибитора АПФ или сартана); необходимости в отмене β -АБ не возникла ни в одном из наблюдений. Эти побочные эффекты включали тенденцию к гипотензии в 8

случаях, общую слабость в 6 случаях, появление транзиторной атриовентрикулярной блокады I степени – в 2 случаях.

В группе В побочные эффекты ЧСС-снижающих препаратов были отмечены в 10 из 33 (30,3 %) наблюдений, они также были умеренными и преходящими. В 2 случаях это были фосфены (появились спустя 2 недели и спустя 2 месяца от начала лечения, длились до 1 недели, купировались в обоих случаях самостоятельно, без возобновления). Еще в 4 наблюдениях имела место тенденция к гипотензии, в 5 – общая слабость. Необходимость в замедлении темпа титрования карведилола (и временной коррекции дозы других использовавшихся базисных препаратов) возникла в 5 случаях. В снижении дозы карведилола или его отмене необходимости не возникло ни в одном из наблюдений.

На рисунке 5.2 представлена динамика уровней ЧСС в покое в группах А и В в процессе лечения. Уже через 1 неделю применения соответствующих ЧСС-снижающих препаратов в обеих группах было достигнуто достоверное в сравнении с исходными значениями уменьшение ЧСС (в группе А – с $83,2 \pm 6,9$ до $78,4 \pm 7,6$ ударов в минуту, в группе В – с $84,2 \pm 7,1$ до $76,2 \pm 6,9$ ударов в минуту, $p < 0,05$). В группе А уровни ЧСС в покое через 1 месяц лечения составляли $77,2 \pm 7,3$; через 3 месяца – $74,9 \pm 6,4$; через 6 месяцев – $75,7 \pm 6,6$; через 9 месяцев – $74,9 \pm 7,8$; и через 12 месяцев – $77,0 \pm 7,1$ ударов в минуту. В группе В, соответственно, к 1 месяцу лечения они были – $68,3 \pm 6,4$; к 3 месяцу – $69,6 \pm 7,2$; к 6 месяцу – $69,1 \pm 6,4$; к 9 месяцу – $70,0 \pm 7,3$; и к 12 месяцу – $70,7 \pm 6,9$ ударов в минуту. Достоверность отличий ЧСС по сравнению с исходными величинами удерживалась в течение всего времени наблюдения.

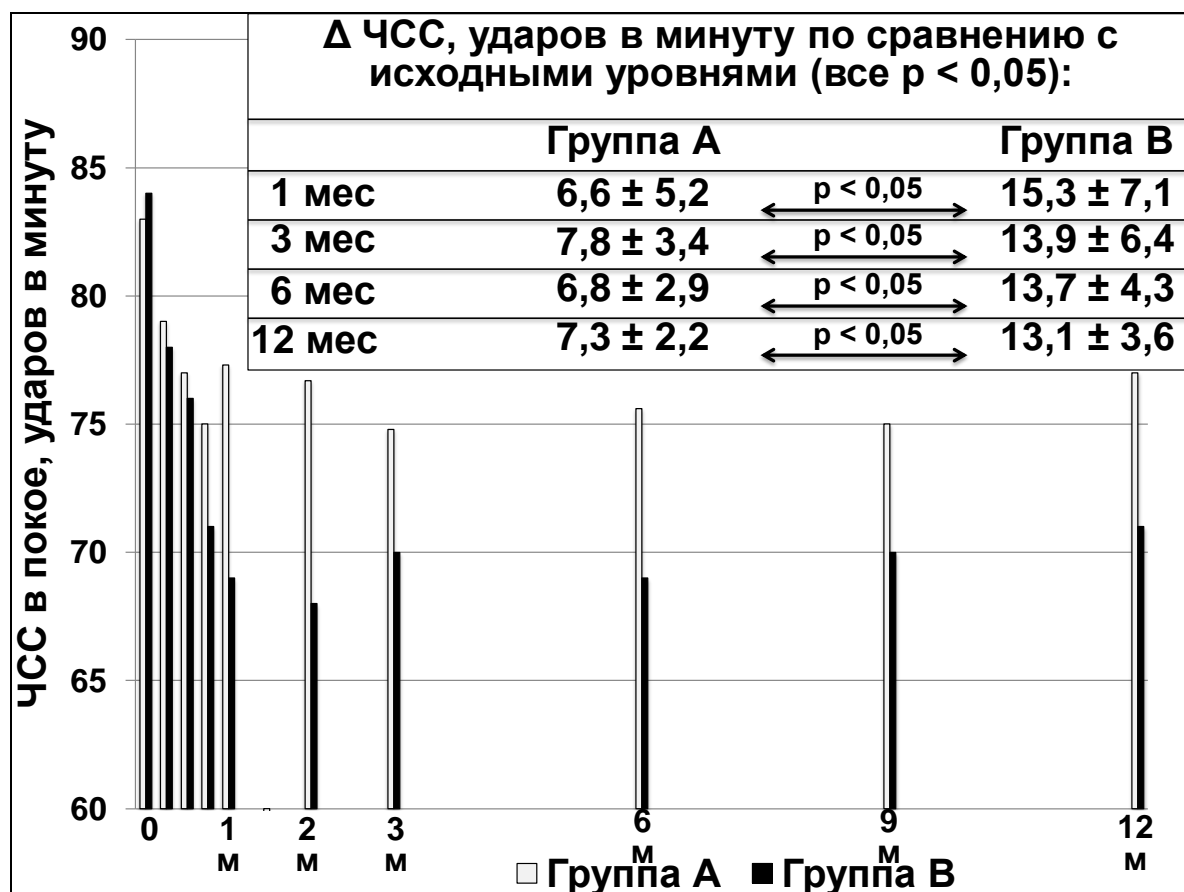


Рисунок 5.2. Динамика средних уровней ЧСС в группах А (лечение, включавшее карведилол) и В (лечение, включавшее сочетание карведилола с ивабрадином). Вверху приведено сравнение Δ ЧСС (в сравнении с соответствующими исходными значениями) между группами в различные периоды наблюдения (различия достоверны, $p < 0,05$). По горизонтали – месяцы наблюдения.

Снижение ЧСС в обеих группах было постепенным и занимало около 1 месяца. Как видно из рисунка 5.2, степень уменьшения ЧСС, достигнутая в группе В (лечение, включавшее карведилол в сочетании с ивабрадином), была отчетливо большей в сравнении с таковой в группе А (лечение, включавшее карведилол). Различия между группами приобрели достоверный характер уже к третьей неделе лечения, затем эта достоверность постоянно удерживалась. В группе А степень снижения ЧСС (т.е. Δ ЧСС) в сравнении с исходной величиной на протяжении лечения составляла около 7 ударов в

минуту, в группе В – Δ ЧСС составляла 14-15 ударов в минуту (различия были статистически значимыми, $p < 0,05$).

На рисунке 5.3 показана динамика уровней систолического АД на фоне лечения.

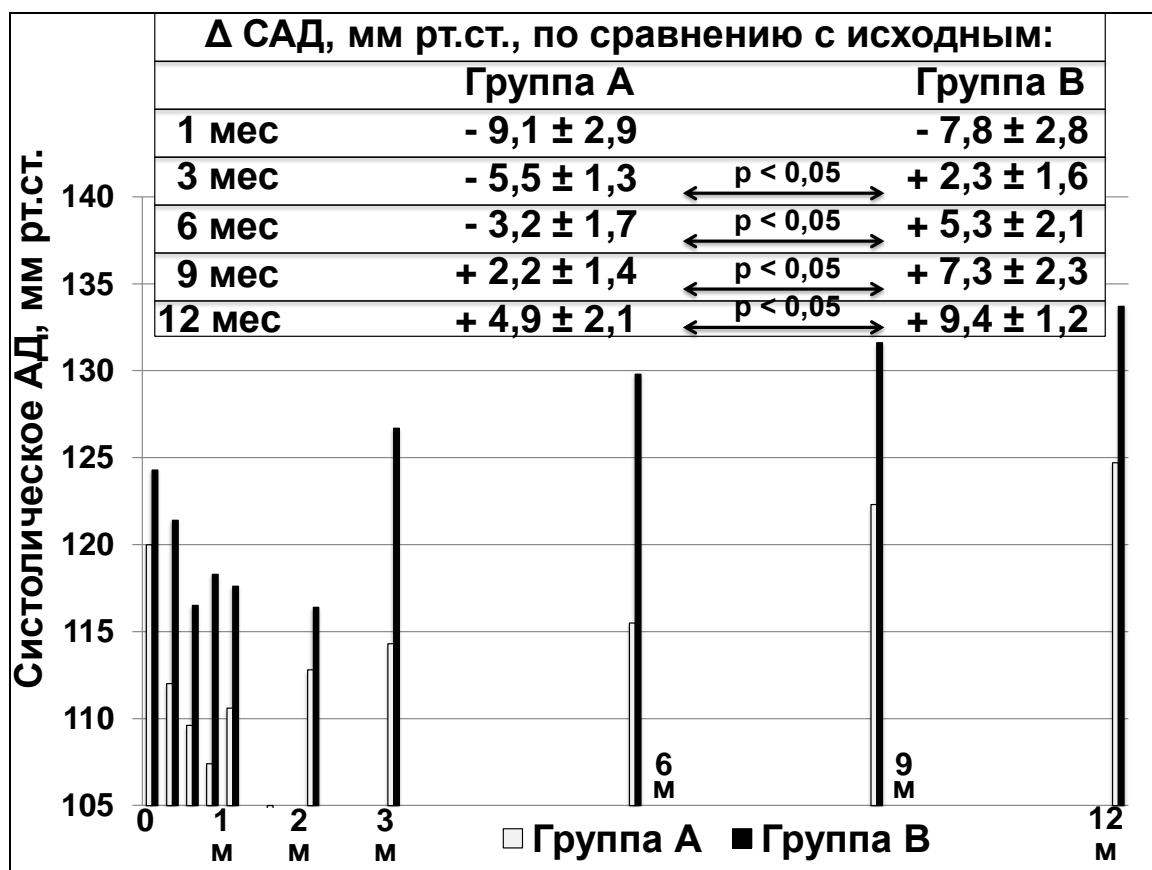


Рисунок 5.3. Динамика средних уровней систолического АД в группах А (лечение, включавшее карведилол) и В (лечение, включавшее сочетание карведилола с ивабрадином). Вверху приведено сравнение Δ систолического АД (в сравнении с соответствующими исходными значениями) между группами в различные периоды наблюдения (различия начиная с 3 месяца лечения достоверны, $p < 0,05$). По горизонтали – месяцы наблюдения.

Как видно из этого рисунка, первые недели-месяцы лечения (т.е. период титрования карведилола) ассоциировались с уменьшением уровней АД. Более значительным по выраженности и более продолжительным этот процесс оказался в группе А в сравнении с группой В. Так, если в группе В уже спустя 3 месяца лечения уровни систолического АД превосходили

исходные, то в группе А величины этого показателя достигли исходных уровней лишь к 9 месяцу лечения. Разница в уровнях систолического АД между группами была достоверной начиная с 3 месяца лечения (она составляла от 7 до 14 мм рт.ст., $p < 0,05$).

Значительный интерес представляют данные рисунка 5.4. Исходно предполагалось, что при применении комбинации двух ЧСС-снижающих препаратов титрование β -АБ может быть сопряжено с более значительными сложностями, чем при его изолированном назначении. В ходе исследования это ожидание не оправдалось.

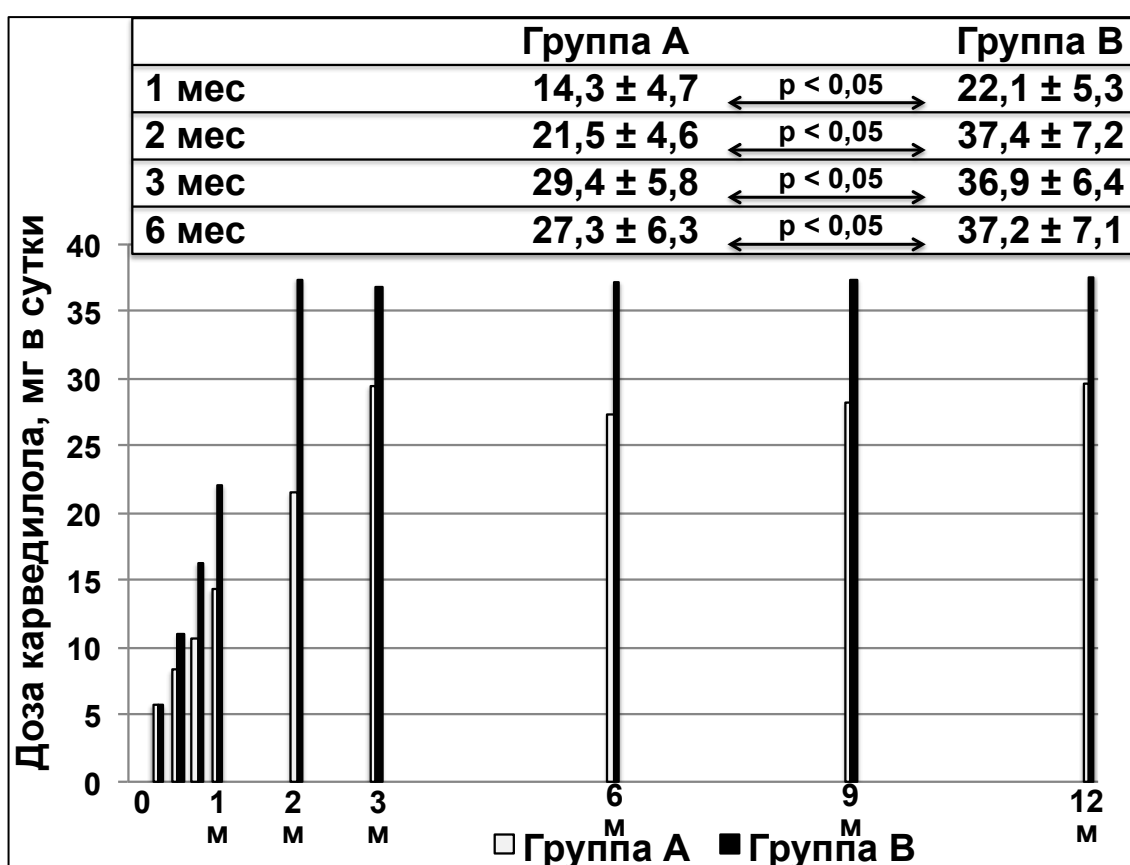


Рисунок 5.4. Средние дозы карведилола, достигнутые в процессе его титрования в группах А (лечение, включавшее карведилол) и В (лечение, включавшее сочетание карведилола с ивабрадином). Вверху приведены цифровые значения доз карведилола ($M \pm$ стандартное отклонение), различия достоверны, $p < 0,05$. По горизонтали – месяцы наблюдения.

В группе В (карведилол с ивабрадином) в сравнении с группой А (карведилол) титрование β -АБ и завершилось в более ранние сроки (стабилизация дозы карведилола наступила, соответственно, через $1,9 \pm 0,5$ и $2,7 \pm 0,7$ месяца, $p < 0,05$), и достигнутая при этом доза карведилола оказалась более высокой (к 6 месяцу лечения – $37,2 \pm 7,1$ против $27,3 \pm 6,3$ мг в сутки; к 12 месяцу – $37,6 \pm 8,8$ против $29,6 \pm 6,2$ мг в сутки; $p < 0,05$). Различия в дозах карведилола между группами приобрели статистически значимый характер уже к третьей неделе титрования; эта достоверность различий сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В среднем, различие в применявшихся поддерживающих дозах карведилола составило от 7 до 15 мг в сутки в разные периоды лечения. Доля больных, достигших при титровании дозы карведилола, составляющей ≥ 25 мг в сутки (т.е. ≥ 50 % от целевой), составила в группе А - 16 из 39 (41,0 %), в группе В – 26 из 33 (78,8 %), $p < 0,05$.

На рисунке 5.5. показана динамика уровней дистанции 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ и КДР ЛЖ в группах А и В. На фоне лечения в обеих группах достигнуто достоверное увеличение проходимой дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой. Оно было более существенным в группе В в сравнении с группой А. Δ этого показателя (в сравнении с исходной величиной) составило для группы В – $66,9 \pm 17,4$ м, в то время, как в группе А – лишь $33,8 \pm 12,6$ м ($p < 0,05$). Если исходные уровни 6-минутной ходьбы между группами не различались, то при завершении наблюдения они были статистически значимо больше в группе В ($368,3 \pm 62,1$ м), чем в группе А ($339,2 \pm 61,7$ м), $p < 0,05$.

Лечение в обеих группах ассоциировалось также с тенденцией к увеличению ФВ ЛЖ и снижению КДР ЛЖ, но лишь в группе В эта тенденция достигла степени достоверности. Δ ФВ ЛЖ (разница в сравнении с исходным уровнем) составила в группе А $3,0 \pm 0,7\%$, в группе В – $5,7 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$; Δ КДР ЛЖ – соответственно – $-0,17 \pm 0,08$ и $-0,52 \pm 0,12$ см, $p < 0,05$.

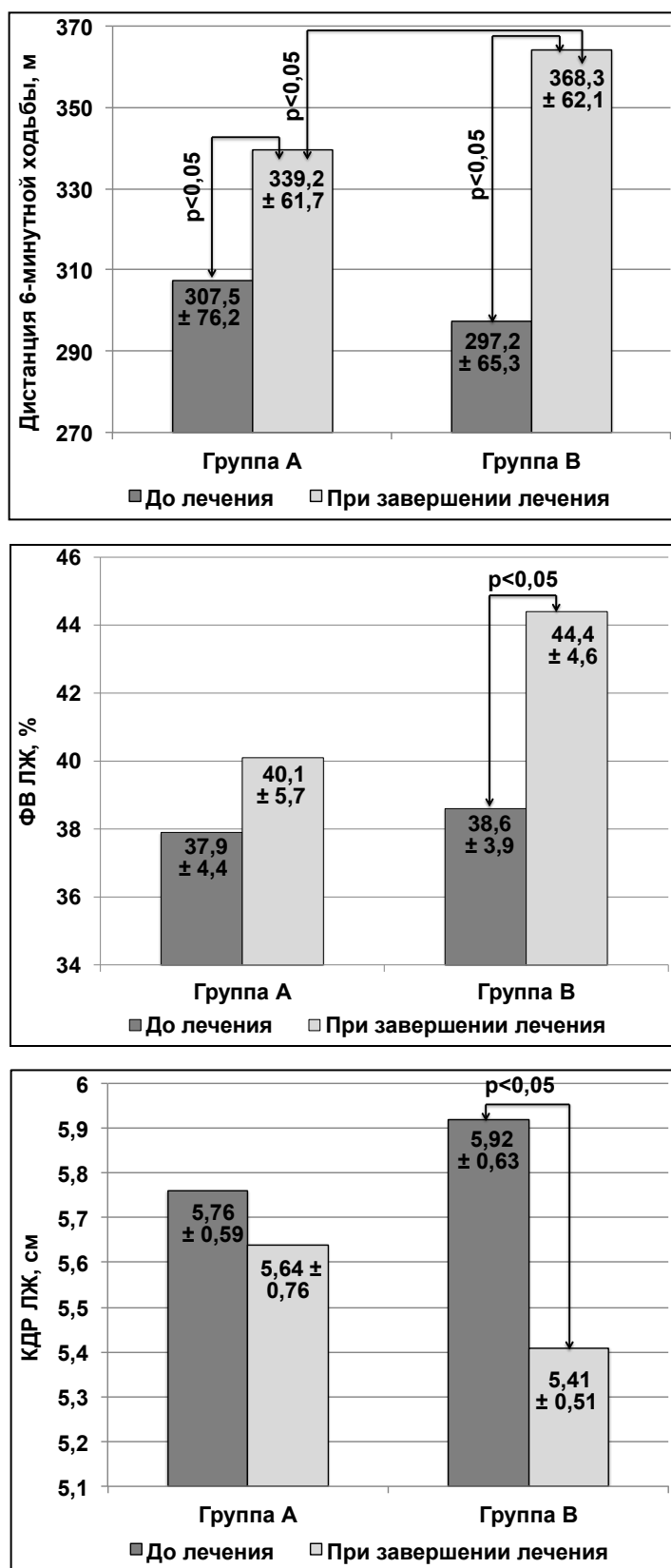


Рисунок 5.5. Динамика уровней дистанции 6-минутной ходьбы (вверху), ФВ ЛЖ (в центре) и КДР ЛЖ (внизу) в группах А и В на фоне лечения. Достоверность различий ($p < 0,05$) указана стрелками.

Лечение в обеих группах ассоциировалось с тенденцией к уменьшению ФК ХСН (в группе А – с $2,72 \pm 0,74$ до $2,49 \pm 0,71$, $p > 0,05$; в группе В – с $2,68 \pm 0,61$ до $2,14 \pm 0,51$, $p < 0,05$).

В качестве примера демонстрации возможности улучшения результатов титрования карведилола при использовании его сочетания с ивабрадином, приводим описание случая.

Больной Ч., 51 года, обратился к кардиологу в декабре 2016 года с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, периодические небольшие отеки ног, общую слабость.

В марте 2013г перенес ИМ передней стенки ЛЖ с патологическим зубцом Q, а в 2014г перенес повторный ИМ в зоне рубцов, оба раза проходил лечение в кардиологическом отделении. После выписки больному рекомендовали прием бисопролола в дозе 2,5 мг в сутки, аторвастатина 40 мг в сутки, аспирин в дозе 100 мг в сутки, однако, несмотря на прием этих лекарственных средств, у больного усилилась одышка, появились отеки ног, из-за чего он самостоятельно отменил все препараты. С этого времени больного постоянно беспокоили боли и одышка при ходьбе до 250-300 м, при подъеме на 1 пролет лестницы, периодическое увеличение живота в объеме, отеки ног. К врачам не обращался, эпизодически при появлении отеков самостоятельно принимал фуросемид с кратковременным положительным эффектом.

При обращении в клинику состояние больного средней степени тяжести. Правильного телосложения, повышенного питания (рост 164 см, вес 110 кг, индекс массы тела – $37,2 \text{ кг/м}^2$). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, цианоз губ, акроцианоз. Щитовидная железа не пальпируется. Перкуторно над легкими - легочный звук, аускультативно - дыхание жесткое, частота дыхательных движений – 18-20 в/мин. Границы сердца: левая – по передней подмышечной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя - 3 ребро. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, на верхушке 1 тон ослаблен, систолический шум,

проводящийся в аксиллярную область. ЧСС – 110/мин, АД - 105/60 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 6 см выступает из-под края реберной дуги. Пастозность голеней и стоп.

На ЭКГ – регулярный СР с ЧСС 109 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, полная блокада левой ножки пучка Гиса, QS в отведениях V1-V4.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 180 м.

В анализах крови: гемоглобин 123 г/л, общий холестерин 5,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 3,7 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 42 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 41 ЕД/л, креатинин 90 мкмоль/л, СКФ – 121 мл/мин, глюкоза крови – 5,5 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л.

В общем анализе мочи: без особенностей.

Выполненное ЭхоКГ исследование позволило диагностировать наличие выраженной эксцентрической гипертрофии ЛЖ (уровни индекса массы миокарда ЛЖ составили $148,73 \text{ г/м}^2$, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ – 0,86 и 0,97 см соответственно), низкой ФВ ЛЖ (31,4 %). Была выявлена дилатация обоих предсердий и ЛЖ: поперечный размер левого предсердия – 4,73 см, конечно-диастолический размер ЛЖ – 7,07 см, конечно-систолический размер ЛЖ – 5,99 см, апикальный размер правого предсердия - 5.98 на 5.2 см. Обнаружена относительная недостаточность митрального клапана 2 степени. Выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ: гипокинез в области базального переднего перегородочного, базального перегородочного, базального бокового и апикального переднего сегментов. Акинез в области среднего переднего перегородочного, среднего перегородочного, апикального перегородочного, апикального бокового, среднего бокового, среднего переднего и базального переднего сегментов ЛЖ.

При ХМ ЭКГ в течение суток на фоне СР зафиксированы 68 эпизодов синусовой тахикардии (с ЧСС более 100 в минуту). Суммарная продолжительность эпизодов составила 1 час 48 мин 40 сек. Максимальная ЧСС за сутки составила 113 ударов в минуту, минимальная ЧСС - 61, а средняя ЧСС - 84 удара в минуту. Зарегистрирована одиночная наджелудочковая экстрасистолическая аритмия (63), редкие желудочковые экстрасистолы (7). Продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) – 435 мс.

Клинический диагноз: ИБС: стенокардия напряжения ФК 3, постинфарктный (ИМ передней стенки ЛЖ в марте 2013 г., повторный ИМ в зоне рубцов в 2014 г.) и атеросклеротический кардиосклероз, полная блокада левой ножки пучка Гиса, наджелудочковая экстрасистолическая аритмия, желудочковая экстрасистолическая аритмия I градации по классификации Lown-Wolf, II Б, с низкой ФВ ЛЖ (ФВ 31,4%).

Учитывая наличие у больного склонности к гипотензии и ранее неудачную попытку назначения β -АБ ему была назначена комбинация ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в день и карведилола в дозе 1,5625 мг 2 раза в день, а также кардио-вазопротекторная терапия: аспирин 100 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки. Ингибиторы АПФ/ сартаны, антагонисты минералокортикоидных рецепторов не были назначены из-за опасения усугубления гипотензии. Через 2 недели у больного САД составляло 100 мм рт.ст., ЧСС в покое 86 ударов в минуту, дозу карведилола увеличили до 3,125 мг 2 раза в день, в дальнейшем доза карведилола титровалась каждые 2 недели (под контролем АД и ЧСС) до максимально переносимой дозы 25 мг в сутки, которая была достигнута через 8 недель. В последующем к лечению был добавлен рамиприл в дозе 1,25 мг в сутки, по окончании титрования доза составила 5 мг в сутки.

Динамическая оценка клинико-лабораторных показателей и ХМ ЭКГ были проведены спустя 2 месяца после первого обследования и назначения

терапии. В повторном анализе крови и мочи существенной динамики не было. Тест с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 330 м.

При повторном ХМ ЭКГ отмечалось снижение средней ЧСС за сутки от 84 до 68 ударов в минуту, максимальной ЧСС от 113 ударов до 105 в минуту, а минимальной ЧСС от 61 до 42 ударов в минуту. Уменьшилось количество одиночных наджелудочковых экстрасистол до 2 в сутки. Уменьшилось количество одиночных желудочковых экстрасистол до 4 в сутки. Продолжительность интервала QTc – 440 мс.

При оценке показателей в динамике через год наблюдения нами получены следующие результаты:

Субъективно больной отмечает одышку при ходьбе до 300-400, проходящую в покое, чувствует себя удовлетворительно. Отеки ног и увеличение живота в объеме не беспокоят. АД стабилизировано на цифрах 110-115/70 мм рт.ст. На ЭКГ – регулярный СР с ЧСС 65 в минуту, полная блокада левой ножки пучка Гиса. QS в отведениях V1-V4.

В анализах крови и мочи без динамики. Тест с 6-минутной ходьбой – проходимая дистанция – 385 м.

При ЭхоКГ исследовании через год наблюдения отмечено уменьшение дилатация полостей сердца: поперечный размер левого предсердия – 4,53 см, конечно-диастолический размер ЛЖ – 6,74 см, конечно-систолический размер ЛЖ – 5,6 см, апикальный размер правого предсердия – 5,68 на 4,9 см; уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ от 148,73 г/м² до 137,06 г/м². Показатели систолической функции ЛЖ остались сниженными (ФВ выросла от 31,4 до 34,5%).

При ХМ ЭКГ через год лечения максимальная ЧСС снизилась до 91 удара в минуту, минимальная ЧСС составила 45 ударов в минуту. Средняя ЧСС – 61 удар в минуту. Одиночные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы не регистрировались. Существенных изменений сегмента ST не зарегистрировано. Максимальная продолжительность интервала QTc – 440 мс.

Динамика показателей ХМ ЭКГ представлена на рисунке 5.6.

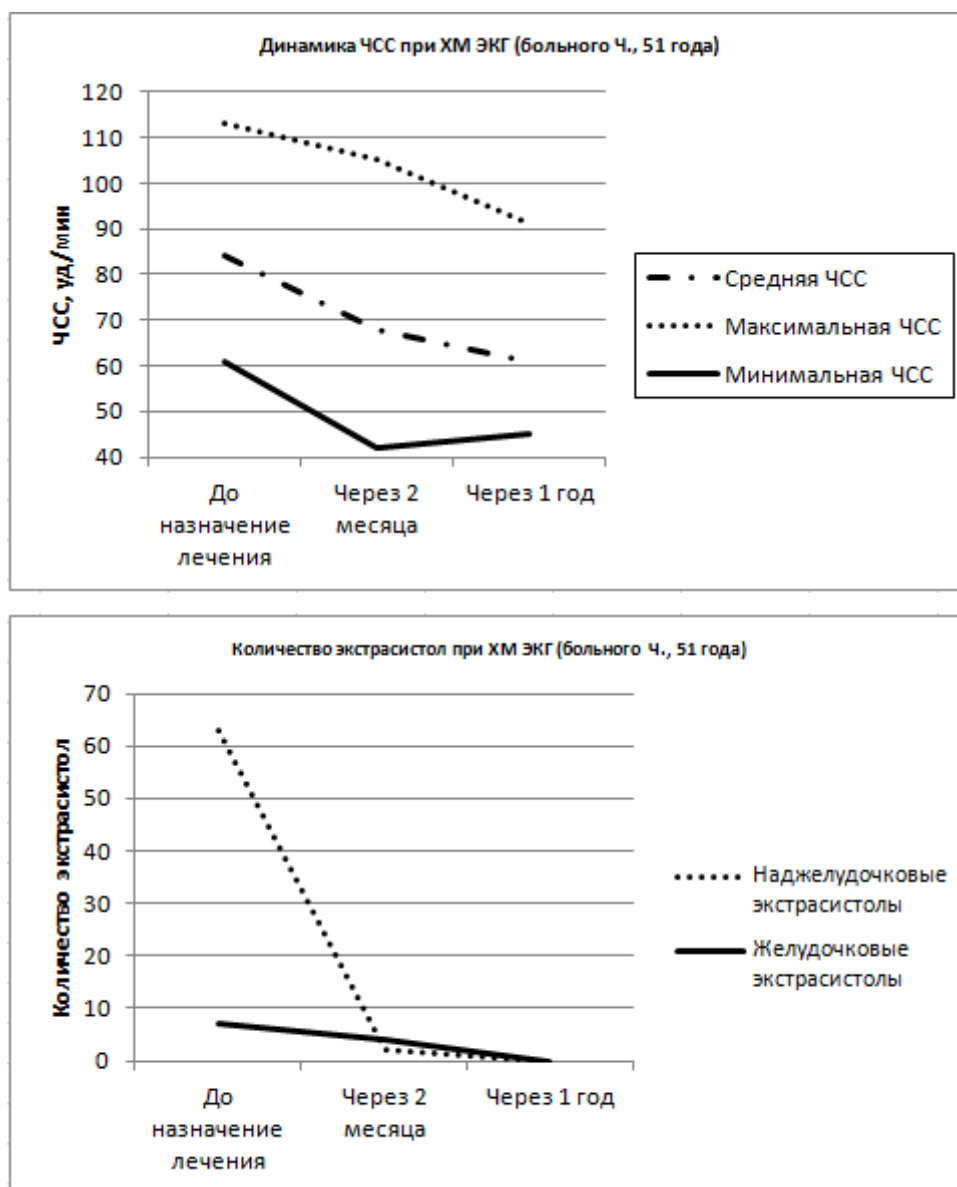


Рисунок 5.6. Динамика данных ХМ ЭКГ у больного Ч., 51 года.

Таким образом, отмечалось достаточно быстрое титрование карведилола до максимально переносимых доз на фоне его назначения вместе с ивабрадином (время титрования карведилола составило всего 8 недель), в отсутствии признаков декомпенсации ХСН. В течение 12 месяцев применения терапии, включавшей ивабрадин, карведилол и рамиприл, у больного отмечалось уменьшение симптомов сердечной недостаточности, стабилизация АД, значимое уменьшение количества наджелудочковых и

желудочковых экстрасистол, при этом не регистрировалось развития существенной брадикардии, удлинения интервала QTc на ЭКГ, также не отмечено неблагоприятных сдвигов изучавшихся клинико-лабораторных параметров. Отмечалась тенденция к увеличению систолической функции ЛЖ. Констатирована достаточно высокая эффективность и безопасность использованного лечебного режима.

Среди 72 больных, входивших в представленное в настоящем разделе исследование, был проведен дополнительный анализ, при котором результаты лечения были сопоставлены с достигнутыми уровнями ЧСС покоя (для анализа использовали данные при завершении наблюдения, т.е. спустя $8,5 \pm 2,4$ месяца). Результаты этого анализа показаны в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Сопоставление результатов лечения с достигнутыми уровнями ЧСС
покоя в конце наблюдения

Показатели	Достигнутая ЧСС < 70 ударов в минуту	Достигнутая ЧСС ≥ 70 ударов в минуту
Всего больных	31	41
Из них получали ивабрадин, абс (% [#])	19 (61,3)	12 (29,3) *
Максимальная доза карведилола, мг в сутки ^{##}	$34,4 \pm 5,6$	$29,0 \pm 6,1$ *
Δ ФВ ЛЖ, % ^{##}	$4,2 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,9$
Δ дистанции 6-минутной ходьбы, м ^{##}	$53,2 \pm 14,9$	$44,1 \pm 13,0$ *

Примечания:

* — различия в уровне соответствующего показателя между подгруппами с различными достигнутыми уровнями ЧСС достоверны, $p < 0,05$;

[#] — процент от количества больных в подгруппе;

^{##} — данные приведены как среднее \pm стандартное отклонение.

Как видно из приведенной таблицы, выделенные для анализа подгруппы лиц с достигнутыми в ходе лечения уровнями ЧСС < 70 и ≥ 70 ударов в минуту существенно отличались по доле больных, получавших ивабрадин (соответственно, 61,3 и 29,3%, $p < 0,05$), а также по достигнутой в процессе титрования дозе карведилола (соответственно, $34,4 \pm 5,6$ и $29,0 \pm 6,1$ мг в сутки, $p < 0,05$). При достигнутой ЧСС < 70 ударов в минуту по сравнению с более высокими уровнями ЧСС – лучше оказалась динамика ФВ ЛЖ (Δ этого параметра $4,2 \pm 0,6$ против $3,9 \pm 0,9$ %, хотя отличия не достигли уровня статистической значимости), а также динамика дистанции 6-минутной ходьбы (Δ , соответственно, $53,2 \pm 14,9$ против $44,1 \pm 13,0$ м, $p < 0,05$).

Также среди 72 больных, вошедших в представленное в настоящем разделе исследование, предпринят дополнительный анализ для определения критериев эффективности применения ЧСС-снижающих препаратов. С этой целью из общего числа больных были выделены лица, показавшие более высокую эффективность лечения (т.е. имевшие за время наблюдения – $8,5 \pm 2,4$ месяца – увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой на ≥ 50 м и/или снижение ФК ХСН на ≥ 1 и/или увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ и/или уменьшение КДР ЛЖ на $\geq 0,5$ см) при отсутствии значимых побочных эффектов лечения. Лиц, которые в ходе наблюдения продемонстрировали развитие по крайней мере 1 из перечисленных признаков более высокой эффективности, оказалось 42, что составило 58,3%. Использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий χ^2 . Не было выявлено достоверной связи между более высокой эффективностью лечения, с одной стороны, и полом больных, их возрастом, количеством перенесенных ИМ, давностью последнего ИМ, исходным ФК ХСН, с другой стороны (по одному или обоим примененным статистическим критериям $p > 0,05$). В то же время, имела связь между эффективностью лечения и такими факторами, как назначение двух ЧСС-снижающих

препаратов в комбинации (т.е. карведилола и ивабрадина, $\varphi^* = 2,398$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 8,74$, $p < 0,05$), достигнутая в процессе титрования доза карведилола ≥ 25 мг в сутки ($\varphi^* = 2,317$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,92$, $p < 0,05$), снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту ($\varphi^* = 2,243$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,17$, $p < 0,05$), а также перенесенный передний Q-ИМ ($\varphi^* = 1,896$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,92$, $p < 0,05$). Таким образом, критериями эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно СР с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН, явились назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ ≥ 50 % от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний Q-ИМ.

В завершение по материалам данного раздела можно представить следующие обобщения:

- Переносимость лечения, включавшего из ЧСС-снижающих препаратов как карведилол, так и комбинацию карведилола с ивабрадином, была удовлетворительной. Из побочных эффектов ивабрадина в 2 случаях из 33 были слабо выраженные преходящие фосфены; побочные эффекты карведилола также были умеренными и транзиторными. Выраженной брадикардии и клинически значимых нарушений проводимости на фоне лечения отмечено не было.
- Устойчивое снижение ЧСС определялось в обеих группах, более выраженным оно оказалось в группе комбинированного лечения. Разница в ЧСС покоя между группами в ходе лечения составляла около 7-8 ударов в минуту.
- Первые недели-месяцы титрования карведилола ассоциировались с умеренным преходящим снижением АД (максимальное снижение систолического АД – на 7-9,5 мм рт.ст.). Менее выраженным и длительным

этот период был в группе комбинированного приема карведилола с ивабрадином, чем в группе изолированного приема карведилола.

- Более значимое снижение ЧСС (в пределах безопасных границ) в сочетании с менее выраженным и длительным снижением АД в группе В ассоциировались с ускорением темпа титрования карведилола, а также с достижением более высоких его дозировок в процессе титрования – в сравнении со значениями аналогичных параметров в группе А (различия в дозах карведилола между группами составляли от 7 до 15 мг в сутки).

- Лечение, включавшее комбинацию карведилола с ивабрадином, в сравнении с лечением, включавшим только карведилол, ассоциировалось с более выраженными благоприятными эффектами на дистанцию 6-минутной ходьбы, уровни ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ и ФК ХСН.

- Продемонстрирована связь между позитивными эффектами лечения и достигнутыми в ходе наблюдения уровнями ЧСС: при достижении ЧСС < 70 ударов в минуту результаты лечения оказались более благоприятными.

- Критерии эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно СР с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН, включают: назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ ≥ 50 % от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний Q-ИМ.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ продолжает оставаться одной из ведущих проблем современной кардиологии [13, 151]. В настоящее время ХСН приобрела характер глобальной пандемии, сейчас в мире около 26-28 миллионов больных с ХСН [54, 118]. Полагают, что у 1 из 5 лиц общей популяции в мире в возрасте >40 лет в течение последующей жизни разовьется ХСН [84, 137]. Также считается, что примерно 1 из 5 уже имеющих ХСН больных погибнет в течение ближайшего 1 года [86, 169]. У больных с ХСН развиваются инвалидизирующие клинические проявления, нередко рефрактерные к лечению, требующие повторных госпитализаций и значительно ухудшающие качество жизни [84, 135]. 4-летняя смертность лиц с ХСН достигает 50% [86, 137]. Высокая распространенность и неблагоприятный прогноз, сравнимый с таковым при онкологических поражениях, делают задачу улучшения выбора тактики ведения лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ весьма актуальной [53, 192]. Одним из перспективных подходов к ее решению является использование препаратов, позволяющих уменьшить чрезмерно повышенную у многих больных ЧСС [28, 205]. Устойчивая склонность к тахикардии при ХСН с низкой ФВ ЛЖ выявляется у больных как с синусовым ритмом (СР), так и с фибрилляцией предсердий [73, 108]; механизмы ее развития достаточно многообразны [77, 124]. Персистирующая тахикардия рассматривается сейчас как один из независимых критериев неблагоприятного прогноза у лиц с ХСН [79, 236]. Представлены данные о благоприятных эффектах уменьшения ЧСС на фоне лечения на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [81, 231].

Несмотря на то, что уменьшение избыточно высоких значений ЧСС считается одной из целей лечения лиц с ХСН, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными [59, 214]. Малочисленны и неоднозначны данные о динамике ЧСС (в том числе, полученные при

повторном проведении ХМ ЭКГ) на фоне лечения [21, 199]. Отсутствует единая точка зрения на факторы, предрасполагающие к развитию персистирующей тахикардии у лиц с ХСН [96, 142]. Остается недостаточно ясной связь ЧСС с особенностями титрования β -АБ, включая темп титрования, а также достигаемые дозировки β -АБ [86, 140]. Дискутабелен ряд вопросов применения блокатора f -каналов синусового узла ивабрадина (в частности, возможности сочетанного титрования с β -АБ, назначения ивабрадина еще до применения β -АБ и др.) [87, 191]. Не разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у лиц с ХСН [94, 185]. С учетом этого, продолжение исследований, направленных на уточнение факторов риска развития устойчивой тахикардии при ХСН, а также улучшение тактики применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у этой категории больных, имеет высокую актуальность.

В этой связи, целью настоящего исследования явилось повышение качества медикаментозной терапии больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с СР за счет оптимизации лечебных подходов, уменьшающих ЧСС.

В работе были поставлены следующие задачи:

1. У больных с ХСН при СР изучить клинико-лабораторные показатели и структурно-функциональные параметры ЛЖ; оценить связь ЧСС, оцениваемой как в кабинете врача, так и по данным ХМ ЭКГ, с особенностями клинической картины при ХСН.
2. На основе проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установить и обосновать факторы риска развития устойчивой тахикардии у больных с ХСН с СР.
3. В проспективном наблюдении с использованием данных парных ХМ ЭКГ оценить динамические особенности ЧСС у больных с ХСН на фоне применения различных вариантов лечения с использованием препаратов, уменьшающих ЧСС (карведилол, ивабрадин, дигоксин, амиодарон).

4. Провести сравнительное исследование применения двух режимов назначения β -АБ у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ при СР с ЧСС > 80 ударов в минуту, включая как изолированный прием карведилола, так и его использование в сочетании с блокатором *If*-каналов синусового узла ивабрадином.

5. Установить особенности титрования карведилола при его сочетанном применении с ивабрадином; оценить влияние комбинации ивабрадина с карведилолом на темп титрования β -АБ, достигаемую при этом дозировку β -АБ, а также гемодинамические и клинические характеристики больных.

6. Разработать и обосновать критерии эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих СР с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Под проспективным наблюдением находились 138 больных (77 мужчин и 61 женщина, средний возраст $62,6 \pm 10,3$ года) с ХСН II-III ФК с СР (имевших ЧСС в покое > 70 ударов в минуту) при уровнях ФВ ЛЖ $\leq 49\%$. Период наблюдения составил от 2 до 5 лет (в среднем $3,9 \pm 1,3$ года). Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц, имевших ЧСС в покое > 70 ударов в минуту и сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту. ХСН в начале наблюдения относилась ко II ФК у 28,3% больных, к III ФК – у 71,7%; ко ПА стадии – у 34,1%, к ПБ стадии – у 65,9%. Уровни ФВ ЛЖ составляли $< 40\%$ (низкая ФВ ЛЖ) в 73,9% случаях, в 26,1% они были в пределах 40-49% (промежуточная ФВ ЛЖ).

У всех больных проводили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное исследование, включая электрокардиографическое и эхокардиографическое. Особое внимание уделяли оценке уровней ЧСС, которую проводили как в кабинете врача (в покое, после 15-минутного отдыха, троекратно, результат усредняли), так и (у 76 больных) – также в ходе ХМ ЭКГ (с оценкой минимальной, средненочной, среднесуточной,

среднедневной и максимальной ЧСС), во многих случаях в динамике, на фоне применения ЧСС-снижающих препаратов.

Для оценки эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, были выполнены два отдельных исследования. В первом из них у 62 больных до начала применения таких препаратов (в частности, карведилола, ивабрадина, дигоксина и амиодарона) и на фоне их применения в течение 2 недель выполняли парные ХМ ЭКГ с детальным анализом параметров ЧСС, также в динамике оценивали особенности клинической картины (ФК ХСН, дистанция 6-минутной ходьбы).

Во втором исследовании у 72 пост-инфарктных больных с ФВ ЛЖ < 40% при исходной ЧСС в покое > 80 ударов в минуту проводили сравнительную оценку особенностей титрования карведилола при его изолированном или сочетанном с ивабрадином использовании. ЧСС-снижающие препараты во всех случаях добавлялись к используемой стандартной терапии ХСН. Особое внимание в ходе этого исследования обращали на тщательность процесса титрования карведилола, оценку динамики ЧСС (измеряемой в этом исследовании в кабинете врача), изменения дозировок карведилола и ивабрадина, переносимость лечения. Продолжительность этого исследования составила от 6 до 12 месяцев (в среднем, $8,5 \pm 2,4$ месяца).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. С целью установления факторов риска развития тахикардии у больных с ХСН, а также для определения критериев эффективности применения ЧСС-снижающих препаратов использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера, а также критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

В настоящей работе у больных с ХСН при СР уровни ЧСС, измеренной как в кабинете врача, так и при ХМ ЭКГ, были отчетливо более высокими в сравнении с лицами контрольной группы. Среднее количество эпизодов

тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту у больных с ХСН оказалось достоверно выше (в 1,6 раза, $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. По данным литературы, у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ в покое обычно персистирует тахикардия, вследствие комбинированного влияния постоянного ингибирования вагусной иннервации и симпатической гиперактивности [25, 228]. Снижение парасимпатического (вагусного) тонуса обусловлено повышением уровней ангиотензина II (и опосредовано его влиянием на сосудистые барорецепторы), а также увеличением концентраций норадреналина и нейропептида Y (что блокирует передачу импульсов к вагусным окончаниям) [94, 115]. Повышение же симпатического тонуса при ХСН преимущественно связано с нарушениями барорефлекторных и мышечных нейро-рефлекторных механизмов [26, 215]. Перечисленные механизмы в совокупности определяют при ХСН не только повышение ЧСС в покое, но также снижение вариабельности ЧСС и нарушение ответа ЧСС на физическую нагрузку [94, 109].

Среди больных с ХСН в настоящем исследовании уровни ЧСС были выше у женщин в сравнении с мужчинами, у лиц в возрасте ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми; величины ЧСС нарастали по мере увеличения ФК и стадии ХСН, по мере снижения ФВ ЛЖ; они также зависели от перенесенного ИМ и от наличия сахарного диабета 2 типа. Полученные данные о более высоких уровнях ЧСС у женщин по сравнению с мужчинами, а также о связи ЧСС со степенью тяжести ХСН и с наличием диабета находят соответствия в литературных источниках [20, 148]. По данным проведенного статистического анализа, факторами риска развития тахикардии у больных с ХСН при СР явились уровни ФВ ЛЖ $< 40\%$, перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q, женский пол, возраст ≥ 60 лет, и наличие сахарного диабета 2 типа.

Важно подчеркнуть, что наряду с увеличением потребности миокарда в кислороде и неблагоприятным влиянием на энергетику и сократимость миокарда, устойчиво повышенная ЧСС у лиц с сердечно-сосудистыми

нарушениями может иметь еще ряд неблагоприятных патофизиологических последствий, включая ускорение темпа атеросклеротического поражения стенки сосудов, повышение риска разрыва атеросклеротической бляшки, усиление сосудистого воспаления, усугубление дисрегуляции гомеостаза кальция в миокардиоцитах и нарушений внутриклеточной передачи β -адренорецепторного сигнала, развитие и нарастание кардиальной диссинхронии и некоторые другие [15, 77, 116, 191].

Устойчиво повышенная ЧСС у лиц ХСН ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [22, 206]. Однако, связь тахикардии с неблагоприятным прогнозом показана также в популяциях относительно здоровых лиц и лиц с хронической ИБС [48, 53, 149]. Во Фремингемском исследовании для общей популяции было показано, что транзиторная тахикардия изолированно или в сочетании с транзиторной гипертензией ассоциированы с повышением риска общей смертности [22, 206]. В этом же исследовании было убедительно продемонстрировано повышение сердечно-сосудистой и общей смертности с увеличением ЧСС покоя для лиц обоего пола; этот эффект не зависел от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска, включая возраст, АГ, гиперлипидемию, курение, гипертрофию ЛЖ [48, 53, 149, 206]. Неблагоприятное влияние ускоренной ЧСС на прогноз также продемонстрировано для больных с хронической ИБС (исследования CASS и INVEST). В этих работах показаны достоверные корреляции уровней ЧСС, с одной стороны, и общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, а также частоты инфарктов миокарда, с другой [48, 53, 149, 206]. В исследовании [48, 209], включавшем 1453 больных с острым инфарктом миокарда после коронарной ревакуляризации, ЧСС ≥ 78 ударов в минуту при выписке, несмотря на адекватное лечение β -АБ, антитромботическими средствами, ингибиторами АПФ / сартанами и статинами, была ассоциирована с более высокой 1-годовой смертностью, чем менее высокие значения ЧСС; в этой работе каждое повышение ЧСС покоя на 5 ударов в

минуту сопровождалось повышением смертности на 26% [48, 209]. Данные о неблагоприятном влиянии тахикардии на прогноз при ИБС подтверждены в анализе контрольной группы из более чем 5.000 больных ИБС при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, включенных в РКИ BEAUTIFUL [94, 158, 222]. В группе лиц с ЧСС покоя ≥ 70 сердечно-сосудистая смертность оказалась выше на 34 %, а частота госпитализаций по поводу ХСН – на 53 %, в сравнении с группой больных, имевших ЧСС ниже приведенной величины. В этом анализе каждое увеличение ЧСС на 5 ударов в минуту ассоциировалось с 8 % повышением сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,005$) и 16% нарастанием частоты госпитализаций по поводу ХСН ($p < 0,001$) [94, 158, 222]. В контрольной ветви еще одного РКИ – SHIFT (лица с ХСН при ЧСС ≥ 70 ударов в минуту и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получавшие β -АБ) отмечено, что лица с исходной ЧСС ≥ 87 в покое имели в процессе наблюдения повышение риска общей смертности в 1,86 раза, а госпитализаций по поводу ХСН – в 2,99 раза в сравнении с теми, кто исходно имел ЧСС в пределах 70-72 ударов в минуту [83, 113, 116, 158]. В этом РКИ первичная комбинированная конечная точка увеличивалась на 3% при каждом возрастании ЧСС на 1 удар в минуту (независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска) [84, 127, 148, 217]. Приведенные результаты анализов контрольных групп последних двух РКИ интерпретируют как убедительные свидетельства того, что повышенная ЧСС – важный фактор прогрессии ХСН с низкой ФВ, а также фактор риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у этих больных [59, 94, 127, 158, 220, 228].

Представленные выше свидетельства мотивируют стремление к уменьшению устойчивой чрезмерно повышенной ЧСС у различных категорий больных сердечно-сосудистого профиля; полагают, что этот подход может явиться ценным для улучшения у них сердечно-сосудистого прогноза [81, 231].

В настоящей работе проведен анализ данных парных ХМ ЭКГ, выполнявшихся с интервалом в 2 недели на фоне применения разных

вариантов ЧСС-снижающей терапии (изолированное использование ивабрадина или карведилола, их комбинация, сочетания ивабрадина с дигоксином или с амиодароном). Было отмечено, что использование ивабрадина без сочетания с другими ЧСС-снижающими препаратами по степени ЧСС-снижающего эффекта оказалось сравнимым с влиянием карведилола. Подобные данные также представлены и другими исследователями; при этом указывается на то, что ЧСС-снижающий эффект ивабрадина является дозо-зависимым, он также зависит от исходных уровней ЧСС – чем они выше, тем степень снижения ЧСС при использовании ивабрадина больше [28, 177].

Применение ивабрадина в течение 2 недель (в отличие от карведилола) сопровождалось увеличением дистанции 6-минутной ходьбы. Многообразные благоприятные эффекты применения ивабрадина при хронической ИБС и при ХСН представлены в целом ряде работ; они включают как клинические (улучшение переносимости физических нагрузок, устойчивый антиангинальный эффект, уменьшение ФК ХСН), так и выявляемые при лабораторных и инструментальных исследованиях (снижение уровней провоспалительных цитокинов, уменьшение диастолической дисфункции и др.) [51, 59, 113, 222]. Комбинированное назначение карведилола и ивабрадина обеспечивало более значительное снижение ЧСС по сравнению с отдельным применением каждого из этих препаратов; развития эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 ударов в минуту при этом не наблюдалось. Уменьшение количества эпизодов тахикардии при использовании сочетанного или отдельного применения этих лекарственных средств было сравнимым. Комбинированное лечение также обеспечивало положительный эффект на дистанцию 6-минутной ходьбы. Об аддитивном влиянии ивабрадина и β -АБ сообщают также другие авторы [29, 78, 134, 140].

Сочетанное применение ивабрадина и дигоксина (у лиц с противопоказаниями к назначению β -АБ) продемонстрировало умеренный ЧСС-снижающий эффект и приемлемый уровень безопасности без развития

эпизодов брадикардии и клинически значимых побочных эффектов. Полученные данные обосновывают возможность применения такого сочетания у части больных с ХСН, однако для установления безопасности его длительного использования требуется проведение более продолжительного наблюдения.

Комбинация ивабрадина с амиодароном (при наличии противопоказаний к приему β -АБ в сочетании с наличием жизнеопасных желудочковых аритмий) также показала достаточно высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. На фоне лечения ни в одном из наблюдений не было отмечено увеличения продолжительности скорректированного интервала QT на ЭКГ, что является важным показателем безопасности при применении этой комбинации. Лечение у большинства больных ассоциировалось с устранением жизнеопасных желудочковых аритмий. На фоне терапии достигнуто увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. В литературе нами не отмечено работ, где оценивалась бы такая комбинация; полученные данные могут свидетельствовать в пользу возможности ее использования у части лиц с ХСН, по крайней мере, непродолжительное время.

В различных вариантах применения продемонстрирована приемлемая безопасность ивабрадина. Лишь в 1 из 46 случаев его назначения имело место развитие фосфенов, в 1 наблюдении – появление эпизодов фибрилляции предсердий (при сочетанном использовании с дигоксином у больного, имевшего ФВ ЛЖ 32% и дилатацию левого предсердия) и в 1 случае – возникновение эпизодов брадикардии (при комбинации с амиодароном). Ивабрадин не оказывал влияния на наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию. В ряде случаев, когда из-за имевшейся у больных тенденции к гипотонии назначение β -АБ было невозможно, использование ивабрадина посредством нивелирования тахикардии уже в течение 2 недель позволяло улучшить показатели артериального давления.

Это, в свою очередь, в 66,7% таких наблюдений дало возможность начать применение β -АБ.

Особенно важное место при обсуждении эффектов ЧСС-снижающих препаратов у больных с ХСН занимает вопрос о влиянии устранения тахикардии на сердечно-сосудистый прогноз [81, 231]. В литературе представлены данные о благоприятном влиянии снижения ЧСС, достигнутого при использовании лекарственных препаратов, на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [83, 109]. Преимущественно эти свидетельства касаются β -АБ и ивабрадина [66, 110, 178]. В нескольких ретроспективных анализах, проведенных с использованием баз данных крупных РКИ с β -АБ, а также в их мета-анализах было продемонстрировано, что благоприятное влияние β -АБ на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ в большей степени зависело от того, насколько значимым оказалось снижение ЧСС в ходе лечения, чем от того, какова была оттитрованная доза β -АБ [92, 119]. Так, в регрессионном мета-анализе 35 РКИ с β -АБ (суммарно 22 926 больных, средний период наблюдения – 9,6 месяца) отмечена тесная связь между общей смертностью и ЧСС, а также между динамикой (Δ) ЧСС и Δ ФВ ЛЖ на фоне лечения. Δ ЧСС, по данным этого анализа, явилась единственным (!) статистически значимым фактором, оказывающим влияние на общую смертность; на каждое снижение ЧСС на 5 ударов в минуту на фоне применения β -АБ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ имело место снижение общей смертности на 18%; при этом доза β -АБ существенного влияния на прогноз не показала [84, 218]. Комментируя эти и подобные им данные, эксперты указывают, что снижение ЧСС является одним из важнейших компонентов, определяющих позитивное влияние β -АБ на прогноз у обсуждаемой категории больных [16, 210]. Также убедительны имеющиеся данные о благоприятных эффектах на сердечно-сосудистый прогноз уменьшения тахикардии, достигаемого при использовании ивабрадина (исследования BEAUTIFUL и SHIFT) [40, 83, 114, 222]. Суммарно, можно говорить о серьезности данных о том, что устранение чрезмерной тахикардии у лиц с

ХСН и низкой ФВ оказывает позитивное действие на прогноз [81, 231]. С учетом этого, контроль ЧСС в современных рекомендациях рассматривается как одна из важных целей лечения подобных больных [42, 70, 100, 151]. В то же время, информированность врачей в отношении этого аспекта лечения ХСН недостаточна (так, по данным крупного анализа HR-HF, Швеция, контроль ЧСС у таких больных находится на субоптимальном уровне, а значительная часть специалистов широкой практики не осведомлена о необходимости адекватного снижения ЧСС) [3, 104].

Среди препаратов снижающих ЧСС, ведущим классом, определяемым как один из «краеугольных камней» в лечении лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, являются β -АБ [47, 228]. Их прочная позиция определяется доказанным в крупных РКИ благоприятным эффектом на сердечно-сосудистый прогноз у таких больных [4, 5, 24, 36, 167, 229, 235]. β -АБ повсеместно рассматриваются как «жизненно важная» группа лекарственных средств при ХСН [36, 111]. Яркой иллюстрацией императивности позиции мировых экспертов по отношению к назначению β -АБ при ХСН с низкой ФВ является их рекомендация о том, что даже у лиц, исходно имеющих брадикардию менее 50 ударов в минуту в покое, следует стремиться к назначению β -АБ (однако им предварительно рекомендуется имплантация искусственного водителя ритма) [24, 160].

Ивабрадин сравнительно недавно вошел в лечебную практику при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [51, 59, 113, 222] и хотя, несомненно, играет и самостоятельную роль, но в значительной степени используется как средство, дополнительное к β -АБ (при непереносимости последних, либо в добавление к ним в случае недостаточного эффекта на ЧСС) [84, 157]. В последнее время появились свидетельства того, что использование ивабрадина способно улучшить подходы к использованию β -АБ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, что опосредованно может благоприятно отразиться и на прогнозе у таких больных [26, 134, 181].

Известно, что применение β -АБ у этой категории больных сопряжено с целым рядом сложностей [65, 106]. Одной из них является гипотензия, нередко препятствующая как назначению β -АБ, так и адекватному титрованию их дозировки [50, 179]. Тенденция к гипотензии более часто выявляется у лиц, имеющих более тяжелое течение ХСН (с т.ч. при ХСН ПБ-III стадий и при III-IV ФК) [11, 211]. Для преодоления гипотензии обычно рекомендуют уменьшать дозировки иных используемых при ХСН классов препаратов, способных снижать АД, таких как ингибиторы АПФ, сартаны, диуретики, нитраты, либо даже отменять их [9, 212]. Также указывается, что крайне осторожное назначение минимальных (ниже, чем стандартно рекомендуемые) доз β -АБ считается возможным даже у лиц с исходными уровнями систолического АД в пределах 95-105 мм рт.ст. [10, 228]. Однако, несмотря на использование этих подходов, гипотензия продолжает препятствовать назначению β -АБ у определенной части больных [9, 228].

Еще одну сложность при использовании β -АБ у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ составляет продемонстрированная в РКИ и особенно часто имеющаяся в реальной клинической практике значительная частота применения относительно низких (ниже рекомендуемых, т.е. целевых) доз β -АБ [3, 104]. По эпидемиологическим данным, целевых доз β -АБ в процессе титрования удается достигать лишь у 21-37 % больных [84, 218]. Даже в РКИ у немалой части больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ не удается в течение длительного времени удерживать прием целевых доз β -АБ [42, 70, 100, 151]. С проблемой нередкого использования субоптимальных дозировок β -АБ сопряжена и другая – высокая распространенность персистирующей тахикардии у лиц с ХСН (это касается как лиц с синусовым ритмом, так и имеющих фибрилляцию предсердий) [47, 106]. Недостаточно настойчивое титрование β -АБ рассматривается как одна из важных причин тахикардии при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [9, 122]. В то же время, в ряде случаев уровни ЧСС остаются чрезмерно высокими даже у лиц, получающих оптимальные дозы β -АБ [3, 180].

Представленные сложности применения β -АБ, а также имеющиеся предположения о возможности улучшения подходов к титрованию β -АБ при добавлении к ним ивабрадина [66, 110, 178], явились основой для запланированного сравнительного исследования. В нем у достаточно однородной группы лиц (с ХСН ФК II-III при ФВ ЛЖ < 40 %, имевших СР и исходную ЧСС в покое > 80 ударов в минуту) в добавление к стандартной терапии ХСН использовались либо карведилол, либо его сочетание с ивабрадином.

Место ивабрадина в действующих отечественных и международных Рекомендациях по лечению ХСН состоит в его назначении преимущественно у лиц (естественно, с СР), уже получающих β -АБ, причем в «дотитрованной дозе» [79, 103]. Таким образом, на начальном этапе применения ЧСС-снижающих препаратов считается желательным назначение β -АБ, затем подбор его дозы, и лишь в последующем, при сохранении ЧСС > 70 ударов в минуту, добавление ивабрадина [29, 116]. Подход, который был использован в настоящей работе, отличается от стандартного. Это связано с тем, что он касается отдельной группы больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с СР, а именно тех, кто исходно имеет достаточно высокие значения ЧСС в покое (> 80 ударов в минуту). Такая категория лиц, с одной стороны, нередко представлена среди больных с ХСН, а с другой стороны, часто является достаточно сложной в отношении титрования β -АБ (среди таких лиц существенную часть составляют те, кто склонен к развитию гипотензии) [29, 134]. В этой связи, автор сочла возможным, имея целью улучшение подходов к титрованию β -АБ, применить их в режиме практически одновременного назначения с ивабрадином. Разрыв в начале использования этих препаратов составлял лишь 2-3 дня (этот небольшой период времени использовался для установления переносимости начальной дозы β -АБ).

Среди β -АБ для запланированного исследования был избран карведилол – доступный и хорошо изученный представитель этого класса лекарственных средств [24, 229]. Карведилол – неселективный β -АБ с α_1 -

адреноблокирующим эффектом [36, 235]. Наличие у него определенного вазодилатирующего потенциала может повышать вероятность снижения АД, особенно в начале его применения, что требует соблюдения осторожности [50, 179]. В то же время, именно с карведилолом проведены крупные РКИ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (где он показал как повышение ФВ ЛЖ и улучшение клинических проявлений, так и благоприятные эффекты на выживаемость) [24, 229, 235]. Особую ценность имеет то, что в РКИ с карведилолом входили и наиболее «проблемные» больные с ХСН, включая лиц с ФК IV, а также тех, кто исходно имел субнормальные уровни АД – при дополнительном анализе влияния β -АБ у этих больных результаты оказывались неизменно в пользу карведилола [36, 229, 235]. С учетом этого, выбор карведилола в качестве препарата из группы β -АБ для настоящего исследования можно считать достаточно обоснованным.

В исследовании подход к титрованию карведилола (включая использованную стартовую дозу, а также темп увеличения дозировки) соответствовали общепринятым рекомендациям [29, 116]. В то же время, с учетом риска гипотензии, в части случаев стартовую дозу карведилола пришлось уменьшить (с 3,125 мг 2 раза в сутки до 1,5625 мг 2 раза в сутки). Подобный подход считают правомочным для лиц с субнормальными уровнями АД [65, 225]. Подчеркнем, что использование начальных дозировок β -АБ, более низких, чем обычно рекомендуемые стартовые, оказалось необходимым в 11 из 72 (15,3%) случаях.

Использованные в работе дозы ивабрадина (10-15 мг в сутки) соответствовали стандартно рекомендуемым [29, 116]. В литературе имеются указания на использование в лечении лиц с ИБС и с ХСН более высоких дозировок ивабрадина (до 20 мг в сутки и даже более), однако сейчас они не рекомендованы к назначению [83, 207]; они не применялись и в данном исследовании. Средняя использованная доза ивабрадина в настоящей работе составила $13,4 \pm 3,1$ мг в сутки, что является достаточно большой величиной; в крупном РКИ SHIFT при ХСН с низкой ФВ ЛЖ через год исследования

доза ивабрадина достигала 13,0 мг в сутки [83, 114]; в РКИ SIGNIFY она составляла 16,4 мг в сутки).

Переносимость лечения как в группе, получавшей изолированно карведилол, так и в группе, принимавшей комбинацию карведилола с ивабрадином, оказалась удовлетворительной. Частота побочных эффектов карведилола составила 30,8 % (для сравнения, в масштабном РКИ COPERNICUS серьезные побочные эффекты отмечены у 39,0% лиц, получавших карведилол, при этом частота их не отличалась от таковой в группе плацебо [16, 224]). Побочные эффекты карведилола в представляемом исследовании включали гипотензию, общую слабость, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости. Спектр и распространенность этих эффектов соответствуют приводимым в литературе [9, 123]. Отметим удовлетворительную переносимость ивабрадина. Развитие фосфенов отмечено в настоящем исследовании в 2 (6,0 %) наблюдениях, в обоих они устранялись самостоятельно в течение 1 недели, без возобновления. В РКИ SHIFT и SIGNIFY частота развития фосфенов составляла, соответственно, 3,0 и 5,4%. Важно отметить, что в настоящем исследовании длительное применение ивабрадина не ассоциировалось с увеличением частоты возникновения эпизодов фибрилляции предсердий (для сравнения, в РКИ SHIFT в группах ивабрадина и плацебо ее частота составила 9,5 и 7,7 %, соответственно, $p = 0,012$; в РКИ SIGNIFY – 5,3 и 3,8%, соответственно, $p < 0,001$) [23, 59, 114, 228].

В данной работе в обеих группах (изолированный прием карведилола и его комбинация с ивабрадином) уже через 1 неделю лечения было достигнуто отчетливое снижение ЧСС; оно нарастало в течение первого месяца наблюдения, затем уровни ЧСС стабилизировались; достоверность отличий значений ЧСС по сравнению с исходными величинами удерживалась в течение всего периода наблюдения. Более значительным уменьшение ЧСС оказалось в группе, которая получала комбинацию карведилола с ивабрадином, в сравнении с группой, получавшей карведилол

(ΔЧСС по сравнению с исходными величинами в этих группах составили в течение наблюдения соответственно 14-15 и 7 ударов в минуту). Различия в значениях ЧСС между группами, таким образом, находились в пределах 7-8 ударов в минуту на протяжении всего исследования. В РКИ SHIFT различия в значениях ЧСС между группами, получавшими стандартное лечение ХСН с низкой ФВ ЛЖ (включая β-АБ), и теми, кто в добавление к этому лечению принимал еще и ивабрадин, составляли 8-10 ударов в минуту, что в этом исследовании реализовалось в благоприятном влиянии ивабрадина на сердечно-сосудистый прогноз [83, 114]. Различия в ЧСС в группах ивабрадина и плацебо в двух других крупнейших РКИ – BEAUTIFUL (у лиц с хронической ИБС, целевая доза ивабрадина – 15 мг в сутки, показан благоприятный эффект ивабрадина на прогноз в подгруппе лиц с исходной ЧСС ≥ 70 ударов в минуту) и SIGNIFY (также при хронической ИБС, целевая доза ивабрадина – 20 мг в сутки, продемонстрирован нейтральный эффект ивабрадина на прогноз), составляли, соответственно 7,9 и 9,8 ударов в минуту [40, 222].

В настоящем исследовании в обеих группах период титрования карведилола ассоциировался с уменьшением уровней АД. Более значительным по выраженности и более продолжительным этот процесс оказался в группе, получавшей комбинацию β-АБ с ивабрадином в сравнении с группой, получавшей только β-АБ. Так, если в группе комбинированного лечения уже спустя 3 месяца наблюдения уровни систолического АД превосходили исходные, то в группе, получавшей карведилол изолированно, величины этого показателя достигли исходных уровней лишь к 9 месяцу лечения. Разница в уровнях систолического АД между группами была достоверной начиная с 3 месяца лечения (она составляла от 7 до 14 мм рт.ст., $p < 0,05$). Гипотензивный эффект карведилола широко известен [50, 179]; он является представителем β-АБ, одной из классических групп гипотензивных лекарственных средств. Вследствие наличия у карведилола самостоятельной вазодилатирующей способности (связанной с α₁-адреноблокирующим

эффектом), его гипотензивное действие считается более выраженным, чем у ряда других представителей β -АБ [50, 179]. Отмеченная в настоящем исследовании меньшая выраженность и продолжительность гипотензии, развивающейся в начале приема и в ходе титрования карведилола, при его сочетании с ивабрадином, по сравнению с таковой без ивабрадина, привлекает особое внимание. Автор полагает, что более быстрое и полноценное устранение персистирующей тахикардии при использовании комбинации этих двух ценных ЧСС-снижающих препаратов, позволяет улучшить обменные процессы в миокарде (с увеличением продолжительности диастолы увеличивается доставка питательных веществ и кислорода к миокарду), улучшить энергетический баланс, что в свою очередь способствует повышению сократимости и преодолению тенденции к снижению АД.

Применение β -АБ у больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ позволяет существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз [47, 228]. Важная роль в корректном назначении β -АБ у таких лиц отводится титрованию дозы β -АБ [4, 111]. Имеются серьезные доказательства того, что с увеличением дозы β -АБ, достигаемой в процессе титрования, увеличивается и их благоприятный эффект на выживаемость [36, 111]. С этой закономерностью связано, в частности, утверждение понятия о «целевых дозах» β -АБ, т.е. тех, к которым следует стремиться при их назначении у больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ [36, 229]. «Целевой» для карведилола у данной категории больных является дозировка 50 мг в сутки [10, 160]. В этой связи, подходы, которые могут улучшить процесс титрования дозы β -АБ и способствовать достижению более высоких (в пределах установленных целевых) дозировок β -АБ, и притом за более короткое время, могут быть полезными в отношении положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз [10, 202].

Принимая во внимание приведенные аргументы, в настоящем исследовании сравнивали эффективность титрования карведилола при его изолированном и комбинированном с ивабрадином применении. Как

достигнутая в ходе титрования доза β -АБ, так и темп его титрования позволяют высказаться в пользу его сочетанного применения с ивабрадином (для лиц с исходной частотой синусового ритма > 80 ударов в минуту). Титрование оказалось более эффективным, с достаточным уровнем безопасности, при использовании комбинации β -АБ с ивабрадином. Так, в группе, получавшей комбинацию двух ЧСС-снижающих препаратов, в сравнении с группой, получавшей только карведилол, титрование β -АБ завершилось в более ранние сроки, кроме того, достигнутая при этом доза карведилола оказалась более высокой. Различия в дозах карведилола между группами приобрели статистически значимый характер уже к третьей неделе титрования; эта достоверность различий сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В среднем, различие в применявшихся поддерживающих дозах карведилола составило от 7 до 15 мг в сутки в разные периоды лечения. Доля больных, достигших при титровании дозы карведилола, составляющей ≥ 25 мг в сутки (т.е. ≥ 50 % от целевой), составила в этих группах соответственно, 41,0 % и 78,8 %, $p < 0,05$. Примечательно, что более высокие дозировки карведилола в группе, получавшей комбинированное лечение, удавалось поддерживать на протяжении всего периода наблюдения; это может явиться существенным фактором, который в перспективе у таких больных будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений [42, 71, 99, 152].

Более эффективное титрование β -АБ в группе его комбинированного использования с ивабрадином (в сравнении с изолированным применением β -АБ) реализовалось в более значительном благоприятном влиянии на клинические показатели (дистанция 6-минутной ходьбы, ФК ХСН), а также на размер и систолическую функцию ЛЖ. Так, Δ дистанции 6-минутной ходьбы (в сравнении с исходными величинами) для этих групп больных составили, соответственно, $66,9 \pm 17,4$ против $33,8 \pm 12,6$ м; Δ ФВ ЛЖ, соответственно, $5,7 \pm 0,6$ против $3,0 \pm 0,7\%$; Δ конечно-диастолического размера ЛЖ, соответственно, $-0,52 \pm 0,12$ против $-0,17 \pm 0,08$ см, все $p < 0,05$.

Лечение в обеих группах ассоциировалось с тенденцией к уменьшению ФК ХСН, которая достигла уровней статистической значимости среди лиц, получавших комбинацию карведилола с ивабрадином, но не карведилол изолированно.

Отмеченные позитивные эффекты добавления ивабрадина к карведилолу могут представлять ценный элемент лечебной стратегии у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, исходно имеющих устойчивую синусовую тахикардию [50, 179]. Вопрос о возможности получения подобного благоприятного влияния от применения этой комбинации у лиц, имеющих исходные уровни ЧСС в пределах 70-80 ударов в минуту, требует дальнейшего изучения. Здесь отметим, что в тех группах больных из тех РКИ, где ивабрадин продемонстрировал благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз, исходные уровни ЧСС составляли около 80 ударов в минуту [29, 116]. По-видимому, наиболее существенного позитивного действия ивабрадина можно ожидать, применяя его именно у такой, четко очерченной по уровням ЧСС, группы больных [29, 134]. Таковы же оказались и результаты проведенного анализа, предпринятого для выявления критериев эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих синусовый ритм с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН. К ним были отнесены: назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний Q-ИМ.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных с ХСН и синусовым ритмом (СР) установлены и обоснованы факторы риска развития устойчивой тахикардии; по данным длительного проспективного наблюдения разработаны критерии эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС.

1. У больных с ХСН при СР уровни ЧСС, измеренной как в кабинете врача, так и при ХМ ЭКГ, были отчетливо более высокими в сравнении с лицами контрольной группы. Среднее количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту у больных с ХСН оказалось достоверно выше (в 1,6 раза, $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. Среди больных с ХСН уровни ЧСС были выше у женщин в сравнении с мужчинами, у лиц в возрасте ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми; величины ЧСС нарастали по мере увеличения ФК и стадии ХСН, а также по мере снижения ФВ ЛЖ; они также зависели от наличия перенесенного ИМ и от сахарного диабета 2 типа.

2. Факторами риска развития тахикардии у больных с ХСН при синусовом ритме явились уровни ФВ ЛЖ $< 40\%$, перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q, женский пол, возраст ≥ 60 лет, и наличие сахарного диабета 2 типа.

3. Назначение различных вариантов ЧСС-снижающей терапии у лиц с ХСН с частотой синусового ритма в покое ≥ 70 ударов в минуту (изолированное использование ивабрадина или карведилола, их комбинация, сочетания ивабрадина с дигоксином или с амиодароном), при строгом учете показаний к их назначению и тщательном отборе больных, удовлетворительно переносилось; на фоне их применения имели место устойчивое уменьшение ЧСС (по данным парных ХМ ЭКГ, наиболее выраженное в группах сочетанного приема ивабрадина с карведилолом и

ивабрадина с амиодароном), снижение количества эпизодов тахикардии и улучшение переносимости физических нагрузок.

4. По данным длительного проспективного наблюдения, применение карведилола совместно с ивабрадином, в добавление к стандартному лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ, было безопасным и эффективным; по сравнению с использованием только карведилола, его сочетание с ивабрадином ассоциировалось с более быстрым устранением устойчивой тахикардии и менее выраженным и длительным периодом снижения АД на начальном этапе титрования дозы β -АБ.

5. Комбинированное применение карведилола с ивабрадином сопровождалось ускорением темпа титрования дозы β -АБ, достижением более высоких дозировок карведилола, а также более выраженными благоприятными эффектами на дистанцию 6-минутной ходьбы, уровни ФВ ЛЖ, дилатацию ЛЖ и ФК ХСН.

Критериями эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих синусовый ритм с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН, явились: назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для работы врачей-кардиологов и терапевтов стационаров и поликлиник с целью улучшения лечебной тактики у больных с ХСН при синусовом ритме рекомендуется использование установленного перечня факторов риска развития устойчивой тахикардии, а также критериев эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС. Наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием для оптимизации подходов, направленных на устранение устойчивой тахикардии, рекомендуется оценка уровней ЧСС по данным ХМ ЭКГ (включая минимальную, средненочную, среднесуточную, среднедневную и максимальную ЧСС). Повышенный риск развития синусовой тахикардии у больных с ХСН определяется при уровнях ФВ ЛЖ $< 40\%$, наличии в анамнезе перенесенного переднего ИМ с патологическим зубцом Q, у лиц женского пола, в возрасте ≥ 60 лет и у имеющих сахарный диабет 2 типа. Больным с ХСН и низкой ФВ ЛЖ с синусовым ритмом при ЧСС ≥ 70 ударов в минуту в покое, которым ввиду наличия тенденции к гипотензии применение β -АБ противопоказано, рекомендуется назначение ивабрадина с целью уменьшения ЧСС; это может способствовать преодолению гипотензии и потенциально создаст условия для возможного начала лечения β -АБ. Больным с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, имеющим синусовый ритм с ЧСС > 80 ударов в минуту, рекомендуется титрование β -АБ проводить совместно с ивабрадином; это обеспечит при удовлетворительной переносимости ускорение темпа титрования β -АБ и достижение более высокой его дозы в процессе титрования. К критериям эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с синусовым ритмом отнесены: назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний Q-ИМ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ механизмов влияния фармакологических средств на формирование и прогрессирование ХСН у больных острым инфарктом миокарда [Текст] / Л.В. Шеховцова, О.А. Осипова, В.Н. Белов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – № 3. – С. 634-642.
2. Анализ риска сердечно-сосудистых осложнений по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и суточной вариабельности сердечного ритма [Текст] / Д.В. Дедов, А.П. Иванов, И.А. Эльгардт [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 73-74.
3. Аронов, Д.М. Роль пульс-урежающей терапии в дополнительном улучшении клинических эффектов реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью со стабильной стенокардией [Текст] / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С.87-96.
4. Аскари, И.В. Особенности фармакотерапии β_1 -адреноблокатора с активацией эндотелиального оксида азота небиволола у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) [Текст] / И.В. Аскари // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – №4 (41). – С. 528-538.
5. Атрощенко, И.Е. Метопролол в лечении хронической сердечной недостаточности [Текст] / И.Е. Атрощенко, Е.С. Атрощенко, Е.П. Воробьева // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2015. – № 3 (43). – С. 7-12.
6. Бандурка, Н. М. Експериментальне вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів в умовах глікозидної інтоксикації [Текст] / Н. М. Бандурка // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (47). – С 86-90.

7. Бассов, О.И. Сердечная недостаточность и тахи-индуцированная кардиомиопатия - патогенетические аспекты [Текст] / О.И. Бассов, И.И. Зинкович // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – № 1 (1). – С. 98-107.
8. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии [Текст]: Пер. с нем.; под ред. У. Вилкенсхоф, И. Крук. – Москва: Медицинская литература, 2008. – 240 с.
9. Влияние β -адреноблокаторов различных классов на систему гемостаза у больных хронической сердечной недостаточностью постинфарктного генеза. Преимущества карведилола [Текст] / Ю. В. Ларина, Л. А. Некрутенко, А. В. Туев [и др.] // СМЖ. – 2008. – №4-2. – С. 62-66.
10. Влияние длительной терапии лизиноприлом и карведилолом на процесс ишемического ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших нестабильную стенокардию покоя [Текст] / А.В. Струтынский, А.Н. Каллаева, Е.Н. Банзелюк [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – № 4 (91). – С. 224-233.
11. Влияние карведилола на ремоделирование у больных с дилатационной кардиомиопатией [Текст] / М.Л. Кенжаев, Э.З. Рахимов, Д.У. Бакамов [и др.] // Вопросы науки и образования. – 2018. – №23 (35). – С. 128-130.
12. Воробьев К.П. Количественные характеристики клинической информации [Текст] / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 95-102.
13. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS [Текст] / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С.6-13.
14. Гарифуллин, Б. Н. Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть [Текст] /

Б.Н. Гарифуллин, А. Н. Закирова, Ф. С. Зарудий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №4. – С. 51-57.

15. Гиляревский, С.Р. Обоснованность применения β -блокаторов у больных с хроническим течением ишемической болезни сердца: научные данные и клиническая практика [Текст] / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – №3. – С. 30-36.

16. Гиляревский, С.Р. Терапевтическое воздействие на частоту сердечных сокращений: видимая простота и реальная сложность [Текст] / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина // Медицинский совет. – 2016. – № 13. – С. 74-80.

17. Голосова, А.Н. Ивабрадин в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний – реалии и перспективы [Текст] / А.Н. Голосова, С. В. Гацура, Е. А. Ульянова // Кардиология. – 2018. – № 58 (2). – С.68-77.

18. Гречко, С. І. Контроль серцевого ритму у лікуванні хворих на гострий коронарний синдром [Текст] / С. І. Гречко, І. В. Трефаненко, О. Ю. Поліщук // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 6 (8). – С.68-70.

19. Гуревич, М.А. Сердечные гликозиды в современной клинической практике [Текст] / М.А. Гуревич, А.А. Гаврилин // Альманах клинической медицины. – 2014. – №35. – С. 101-105.

20. Дадашова, Г.М. Гендерные различия ответа на различные варианты медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесённого инфаркта миокарда [Текст] / Г.М. Дадашова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 1 (97). – С. 17-25.

21. Дерезлазова, Ю.А. Сравнительная эффективность стандартного и модифицированного теста 6-минутной ходьбы с on-line мониторингом частоты сердечных сокращений в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности [Текст] / Ю.А. Дерезлазова, Ю.А. Жебелева // MEDICUS. – 2016. – № 1 (7). – С. 80-81.

22. Димитриев, Д.А. Коррекция показателей variability сердечного ритма по частоте сердечных сокращений с учетом нелинейной динамики [Текст] / Д.А. Димитриев, Е.В. Саперова, А.А. Иванова // Интеграционные процессы в науке в современных условиях: сб. ст. межд. науч.-практ. конф. – Казань, 2017. – С. 25-29.

23. Дусчанова, З.А. Применение кораксана у больных с сердечно-сосудистой и легочной патологией [Текст] / З.А. Дусчанова, Н.Т. Ражабова, Г.Б. Шамуратова // Вопросы науки и образования. – 2018. – №11 (23). – С. 88-90.

24. Евдокимов, В.В. Эффективность и безопасность применения карведилола в схеме терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – № 20 (15). – С. 20-29.

25. Ефремова, О. А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности [Текст] / О. А. Ефремова, Л. А. Камышникова // Научные ведомости БелГУ. – 2009. – №12 (67). – С. 11-24.

26. Жукова, Д.Я. Вопросы эффективности и безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения ишемической болезни сердца [Текст] / Д.Я. Жукова, Г.Н. Ковальская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 2. – С. 78-83.

27. Закирова, А.Н. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда [Текст] / А.Н. Закирова, Б.Н. Гарифуллин, Н.Э. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 6. – С. 880-884.

28. Ивабрадин в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде [Текст] / А.А.Абдуллаев, А.А. Анатова, У.А. Исламова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 3 (28). – С. 52-58

29. Канорский, С.Г. Ивабрадин против бисопролола у больных хроническом сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [Текст] / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // Фарматека. – 2017. – № 6. – С.45-50.

30. Канорский, С.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: сравнение двух вариантов терапии, урежающей ритм сердца [Текст] / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – № 17 (5). – С. 306-311

31. Канорский, С.Г. Трехкомпонентные комбинации антиангинальных препаратов в лечении больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения [Текст] / С.Г. Канорский, Н.В. Смоленская // Терапевтический архив. – 2016. – № 12 (88). – С. 33-40.

32. Канорский, С.Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? [Текст] / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // Кардиология. – 2018. – № 58(6). – С. 85-89.

33. Канорский, С.Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: лечение в условиях ограниченных доказательств. [Текст] / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко, А.Ф. Середа // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 25(4). – С. 106-114.

34. Канорский, С.Г. Частота сердечных сокращений и кардиопротекция: новые данные и перспективы [Текст] / С.Г. Канорский // Кардиология. – 2015. – № 8 (55). – С. 55-61

35. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии [Текст] / Е.А. Медведева, Н.В. Шиляева, Э.Н. Исхаков [и др.] // РКЖ. – 2017. – №1 (141). – С. 136-141.

36. Карпов, Ю.А. Новые данные о роли β -адреноблокаторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной

фракцией выброса левого желудочка [Текст] / Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – №1. – С. 16-20.

37. Карчикьян, П.О. Влияние ингибитора If-каналов ивабрадина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (шестимесячное наблюдение) [Текст] / П.О. Карчикьян, С.А. Сайганов // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – № 18 (4). – С. 264-269.

38. Карчикьян, П.О. Модель оценки динамики диастолической функции левого желудочка при острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Эффект ивабрадина [Текст] / П.О. Карчикьян, С.А. Сайганов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – № 3 (10). – С. 28-35.

39. Клиническая характеристика больных с острой некомпенсированной сердечной недостаточностью, эффективность стационарного лечения, ближайшие и отдаленные результаты в условиях реальной клинической практики: ретроспективное одноцентровое исследование [Текст] / Е.Н. Амосова, А.Б. Безродный, И.И. Горда [и др.] // Сердце и сосуды. – 2015. – № 1 (49). – С. 47-54.

40. Кириченко, А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений [Текст] / А.А. Кириченко // Consilium Medicum. – 2015. – № 5 (17). – С. 23-25.

41. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Текст] / В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – №. 359. – С. 1-70.

42. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение [Текст] / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58(6) – С. 6-71.

43. Клініко-ЕКГ синдроми [Текст]: навчальний посібник; за ред. Г.В. Дзяка – Дніпропетровськ: «Пороги», 2008. – 202 с.
44. Ковальская, Г. Н. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Г. Н. Ковальская, Д. Я. Жукова, Е. Н. Михалевич // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2019. – № 4 (1). – С.36-42.
45. Кожухов, С.Н. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [Текст] / С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко // *МНС*. – 2016. – №1 (72). – С. 126-130.
46. Корвазан в терапии сочетанной эндокринной и кардиологической патологии: сахарного диабета 2-го типа с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью [Текст] / П. Г. Кравчун, О. С. Шевченко, Л. Т. Киричек [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – №4 (99). – С. 50-56.
47. Королева, А.А. Значение карведилола в лечении хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.А. Королева, Ю.Л. Журавков // *Медицинские новости*. – 2019. – № 2 (293). – С. 47-50.
48. Кочеткова, И.В. Влияние ингибитора If-каналов на показатели variability ритма сердца у пациентов после аорто-коронарного шунтирования при пробе с фиксированным темпом дыхания [Текст] / И.В. Кочеткова, Т.М. Черных // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 3 (143). – С.91-96.
49. Ланг, Т.М. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензистов / Т.Г. Ланг, М.Сесик; пер. с англ.; отв.ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
50. Лопатин, Ю.М. Ивабрадин в лечении больных стабильной стенокардией: уроки исследования BEAUTIFUL [Текст] / Ю.М. Лопатин // *Кардиология*. – 2010. – № 1 (50). – С. 78-83.

51. Лутай, М. И. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы [Текст] / М. И. Лутай, А. Н. Пархоменко, А.Ф. Лысенко // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 3. – С.13-21.

52. Лясникова, Е.А. Спорные вопросы фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. Часть 1. Добрый/злой волшебник дигоксин [Текст] / Е.А. Лясникова, М.Ю. Ситникова // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – № 6 (99). – С. 388-397.

53. Мареев, В.Ю. Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации больных при ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 1. Синусовый ритм [Текст] / В.Ю. Мареев, Ю.В. Мареев // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – № 3 (102). – С. 213-224.

54. Мареев Ю.В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН госпитализированных в стационар [Текст] / В.Ю. Мареев, Ю.В. Мареев // Кардиология. – 2017. – № 57(S4). – С. 19–30.

55. Мелехов А.В. Дигоксин у больных с хронической сердечной недостаточностью: pro и contra [Текст] / А.В. Мелехов, Г.Е. Гендлин // РМЖ. – 2018. – № 4. – С. 191-194.

56. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть III. Исследование DIG [Текст] / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, И.А. Шарошина [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 61-70.

57. Молчанов, Д. Профилактика и лечение сердечной недостаточности: возможности терапии и новые хирургические технологии [Текст] / Д. Молчанов // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2016. – № 2 (13). – С. 63-70.

58. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] /

Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Российского кардиологического общества, Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Общества специалистов по сердечной недостаточности; под руководством Л.М. Макарова // Российский кардиологический журнал. – № 2 (106). – 2014. – С.6-71.

59. Новые классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база [Текст] / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.Г. Кочетов [и др.] // РФК. – 2012. – №2. – С. 211-219.

60. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY. [Текст] / М.И. Лутай, О.М. Пархоменко, Г.Ф. Луценко [та ін.] // УКЖ. – 2018. – № 25. – С. 19-30.

61. Пацієнт похилого віку із хронічною серцевою недостатністю в загальнолікарській практиці [Текст] / В. М. Ждан, О. Є. Кітура, Є. М. Кітура [та ін.] // Проблеми екології та медицини. – 2016. – № 5-6 (20). – С. 25-27.

62. Поветкин, С.В. Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование) [Текст] / С.В. Поветкин, Ю.В. Лунева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14 (1). – С.34-39.

63. Поташев, С.В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения [Текст] / С.В. Поташев // Серцева недостатність. – 2011. – №2. – С.20-31.

64. Починка, И.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность - несладкая парочка [Текст] / И.Г. Починка // Медицинский альманах. – 2017. – №6 (51). – С. 103-118.

65. Применение кораксана у больных с кардиоваскулярной патологией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

[Текст] / М.Л. Кенжаев, Э.З. Рахимов, Г.Ш. Норова [и др.] // Достижения науки и образования. – 2018. – №13 (35). – С. 60–62.

66. Пульсурежающая терапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике [Текст] / А.И. Пономарева, О.Г. Компаниец, Р.М. Линчак [и др.] // Системные гипертензии. – 2016. – № 13 (1). – С. 52-57.

67. Ражабова, Н.Т. Исследование действия карведилола у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [Текст] / Н.Т. Ражабова, Г.Б. Шамуратова, А.А. Раджапов // Вопросы науки и образования. – 2019. – №7 (53). – С. 206-210.

68. Резник, Е.В. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка [Текст] / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – №2 (40). – С. 85-99.

69. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] / R.M. Lang, M.Bierig, R.B. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2012. – № 3(95) (приложение № 1). – 28 с.

70. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [Текст] / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк [та ін.] // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 1 (1). – С.1-66.

71. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця [Текст] / М.І. Лутай, В.І. Волков, О.А. Коваль [та ін.] – Київ, 2014. – 48 с.

72. Рыбаков, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / М.К. Рыбаков, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М: Видар, 2008. – 501 с.

73. Самарина, А.С. Эффективность контроля ЧСС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при длительном амбулаторном наблюдении в условиях реальной клинической практики [Текст] / А.С. Самарина, М.Ю. Нилова, Е.С. Кузьмичева // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2019. – С. 248-249.

74. Сандриков, В.А. Новый подход к оценке систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / В.А. Сандриков, Т.Ю. Кулагина, А.А. Варданян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 44-53.

75. Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. Заключение совета экспертов [Текст] / Г. П. Арутюнов, С. В. Недогода, С. Р. Гиляревский [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 63-67.

76. Современная фармакопоя коррекции печеночной гемодинамики при хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.С. Сармалаев, Б.Е. Ердаш, Ж.М. Нурмаханова [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2015. – №2. – С. 99-102.

77. Соколов, А.А. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка - насосная несостоятельность сердца? [Текст] / А.А. Соколов, Г.И. Марцинкевич // Кардиология. – 2018. – № 58(6). – С. 79-84.

78. Сравнительное влияние ивабрадина и небиволола на электрическую нестабильность сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде [Текст] / А.А. Абдуллаев, А.А. Анатова, У.А. Исламова [и др.] // Материалы конгресса «Кардиология 2017: Профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 2017. – С.831.

79. Суджаева, О.А. Новые перспективы использования ивабрадина – препарата с уникальным механизмом действия [Текст] / О.А. Суджаева // Медицинские новости. – 2016. – № 9. – С. 43-48.

80. Сыров, А.В. Ивабрадин в клинической практике [Текст] / А.В. Сыров // Consilium Medicum. – 2017. – № 5 (19). – С. 68-71.

81. Тарловская, Е.И. Ивабрадин вне рамок клинических рекомендаций: что может быть интересно практическому врачу? [Текст] / Е.И. Тарловская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155). – С.60-64.

82. Тарловская, Е.И. Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Е.И. Тарловская, С.В. Мальчикова // CardioСоматика. – 2013. – №1. – С. 72-76.

83. Терещенко, С.Н. Ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: новые данные исследования SHIFT [Текст] / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Н.В. Романова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8 (136). – С. 80-85.

84. Терещенко, С.Н. Клинико-демографические характеристики российской популяции амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью на момент включения в регистр QUALIFY для оценки соблюдения клинических рекомендаций в отношении лекарственной терапии [Текст] / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.А. Петрухина // Кардиология. – 2017. – № 57(2S). – С. 324-330.

85. Травникова, Е.О. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола тартрата на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения [Электронный ресурс] / Е.О. Травникова, Н.Ш. Загидуллин // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – 2014. – № 5. – Режим доступа к журн.: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15119>

86. Трегубов, В.Г. Регуляторно-адаптивный статус в оценке эффективности фармакотерапии и прогнозе осложнений при хронической сердечной недостаточности III функционального класса [Текст] / В.Г. Трегубов, С.Г. Канорский, В.М. Покровский // Кардиология. – 2016. – № 56 (1). – С. 12-17.

87. Трухан, Д.И. Ингибитор IF-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [Текст] / Д.И. Трухан // Consilium Medicum. – 2016. – № 18 (5). – С. 77-81.

88. Ускова, О.В. Оценка тяжести прогноза и подходов к лечению больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка с позиций доказательной медицины [Текст] / О.В. Ускова // Лечебное дело. – 2011. – №3. – С. 78-83.

89. Факторы определяющие эффективность лечебных мероприятий у больных сочетанной кардиальной патологией [Текст] / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк [и др.]// Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – № 22 (4). – С. 26–28.

90. Хайрутдинова, Г.И. Влияние терапии с включением бисопролола и ивабрадина на показатели диастолической функции у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и диастолической дисфункцией I и II типов [Текст] / Г.И. Хайрутдинова, Г.В. Бабушкина // Материалы конгресса «Кардиология 2017: Профессиональное образование, наука и инновации». Санкт-Петербург, 2017. – С.756.

91. Хайрутдинова, Г.И. Качество жизни, клиническое и функциональное состояние больных стенокардией с диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне комплексного лечения хронической сердечной недостаточности [Текст] / Г.И. Хайрутдинова, Г.В. Бабушкина // Врач. – 2016. – № 1. – С. 36-39.

92. Хайрутдинова, Г.И. Оценка диастолической функции левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа и толерантности к физической

нагрузке у больных ИБС на фоне приема бисопролола и ивабрадина [Текст] / Г.И. Хайрутдинова, Г.В. Бабушкина // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 3 (21). – С. 87-91.

93. Целуйко, В.И. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца [Текст] / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2016. – № 5-6. – С.21-36.

94. Шалаев, С.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности [Текст] / С.В. Шалаев, Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11(1). – С. 79-84.

95. Шапошник, И.И. Эффективность применения ивабрадина при хронической сердечной недостаточности [Текст] / И.И. Шапошник // Терапия. – 2017. – № 6 (16). – С. 64-69.

96. Шостак, Н.А. Оптимальное применение бета- адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Н.А. Шостак, Н.А. Демидова // Клиницист. – 2016. – №2 (10). – С. 60-66.

97. Шумаков, В.О. Електрокардіографія. Основи діагностики [Текст] / В.О. Шумаков, В.К. Ташук. – Киев: Четверта хвиля, 2014. – 248 с.

98. ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways [Text] / C.W. Yancy, J.L. Januzzi Jr., L.A. Allen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol.71, № 2. – P. 201-230.

99. ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease [Text] / S.D. Fihn, J.C. Blankenship, K.P. Alexander [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 1749-1767.

100. ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association [Text] / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 137-161.

101. Adams. K.F. How should COMET influence heart failure practice? [Text] / K.F. Adams // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 67-71.

102. Addition of beta-blockers to digoxin is associated with improved 1- and 10-year survival of patients hospitalized due to decompensated heart failure [Text] / A. Katz, E. Maor, J. Leor [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 198-204.

103. Adena. M.A. Cost-effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure [Text] / M.A. Adena, G. Hamann, A.P. Sindone // *Heart Lung Circ.* – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 414-422.

104. Adherence to optimal heart rate control in heart failure with reduced ejection fraction: insight from a survey of heart rate in heart failure in Sweden (HR-HF study) [Text] / M. Fu, U. Ahrenmark, S. Berglund [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2017. – Vol. 16, № 12. – P. 960-973.

105. Anand, I. Stable but progressive nature of heart failure: considerations for primary care physicians [Text] / I. Anand // *Amer. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 333-345.

106. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the CarvedilolPost-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial [Text] / J. McMurray, L. Køber, M. Robertson [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 525-530.

107. Are beta-blockers needed in patients receiving spironolactone for severe chronic heart failure? An analysis of the COPERNICUS study [Text] / H. Krum, P. Mohacsi, H.A. Katus [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2006. – Vol. 151, № 1. – P. 55-61.

108. Badu-Boateng, C. The therapeutic role of ivabradine in heart failure [Text] / C. Badu-Boateng, R. Jennings, D. Hammersley // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* – 2018. – Vol. 9, № 11. – P. 199-207.

109. Berliner, D. Current drug therapy for heart failure with reduced ejection fraction [Text] / D. Berliner, M. Hallbaum, J. Bauersachs // Herz. – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 383-391.

110. Beta-blocker target dosing and tolerability in a dedicated heart failure clinic in Johannesburg [Text] / J. Bolon, K. McCutcheon, E. Klug [et al.] // Cardiovasc. J. Afr. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 103-107.

111. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials [Text] / J.G.F. Cleland, K.F. Bunting, M.D. Flather [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 26-35.

112. Biscaglia, S. Angina and left ventricular dysfunction: can we 'reduce' it? [Text] / S. Biscaglia, M. Tebaldi, D. Mele // Eur Heart J Suppl. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. C). – P. 28-31.

113. Bocchi, E.A. Ivabradine for treatment of heart failure [Text] / E.A. Bocchi, V.M.C. Salemi // Expert Opin. Drug Saf. – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 393-402.

114. Bocchi, E.A. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial [Text] / E.A. Bocchi, S. Rassi, G.V. Guimarães // ESC Heart Fail. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 249-256.

115. Bonadei, I. Effects of ivabradine on endothelial function, aortic properties and ventricular-arterial coupling in chronic systolic heart failure patients [Electronic resource] / I. Bonadei, E. Sciatti, E. Vizzardi // Cardiovasc. Ther. – 2018. – Vol. 36, № 3. – Log access mode: <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12323>.

116. Borer, J.S. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study) [Text] / J.S.Borer, M. Böhm, I. Ford // Amer. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113. – P. 497-503.

117. Bots, S.H. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: a systematic review of the literature [Text] / S.H. Bots, F.

Groepenhoff, A.L.M. Eikendal // J. Amer. Coll. Cardiol. Heart Fail. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 258-266.

118. Bozkurt, B. What is new in heart failure management in 2017? Update on ACC/AHA Heart Failure Guidelines [Electronic resource] / B. Bozkurt // Curr. Cardiol. Rep. – 2018. – Vol. 20, № 6. – Log access mode: <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0978-7>.

119. Brink, D. Heart failure treatment: Keeping up with best practices [Text] / D. Brink // J. Fam. Pract. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 18-26.

120. Calcagno, S. Effects of ivabradine on residual myocardial ischemia after PCI evaluated by stress echocardiography [Electronic resource] / S. Calcagno, F. Infusino, O. Dettori // Cardiol. Res. Pract. – 2019. – Log access mode: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2019/9185876/abs/>

121. Cammarano, C. Meta-analysis of ivabradine in patients with stable coronary artery disease with and without left ventricular dysfunction [Text] / C. Cammarano, M. Silva, M. Comee // Clin. Therap. – 2016. – Vol.38, № 2. – P. 387-395.

122. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET [Text] / W.J. Remme, C. Torp-Pedersen, J.G. Cleland [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.49, №9. – P. 963-971.

123. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPENICUS study applied to the United Kingdom [Text] / S. Stewart, J.J. McMurray, A. Hebborn [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 100, № 1. – P. 143-149.

124. Chow, S.L. Role of ivabradine and heart rate lowering in chronic heart failure: guideline update [Text] / S.L. Chow, R.L. Page, C. Devereux // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2018. – Vol. 16, № 7. – P. 515-526.

125. Chronic Heart Failure [Text] / F. Edelmann, C. Knosalla, K. Mörike [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2018. – Vol. 115, № 8. – P. 124-130.

126. Clinical and electrophysiological correlates of incessant ivabradine-sensitive atrial tachycardia [Electronic resource] / B. Banavalikar, J. Shenthar, D.

Padmanabhan [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2019. – Vol.12, № 8. – Log access mode: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007387>.

127. Cole, R.T. Making a case for ivabradine: Should we SHIFT our focus to OPTIMIZE outcomes? [Text] / R.T. Cole // Amer. Heart J. – 2014. – Vol. 173. – P. 170-171.

128. Comparative efficacy of ivabradine versus beta-blockers in patients with mitral stenosis in sinus rhythm: systematic review and meta-analysis [Text] / N. Ghadimi, S. Kaveh, H. Shabaninejad [et al.] // Int. J. Clin. Pharm. – 2019. – Vol.41, № 1. – P. 22-29.

129. Cowie, M.R. Quality of physician adherence to guideline recommendations for life-saving treatment in heart failure: an international survey [Text] / M.R. Cowie, M. Komajda // Card. Fail. Rev. – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. 130-133.

130. Digitalis, a drug to be scrapped? [Text] / F. Cosmi, B. Tarquini, B. Mariottoni [et al.] // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 121-128.

131. Digoxin and prognosis of heart failure in older patients with preserved ejection fraction: Importance of heart rate. Results from an observational and multicenter study [Text] / P. Llàcer, J. Núñez, A. Bayés-Genís [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2019. – Vol. 60. – P.18-23.

132. Digoxin use and associated adverse events among older adults [Electronic resource] / S. Angraal, S.V. Nuti, F.A. Masoudi [et al.] // Amer. J. Med. – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.022>.

133. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial [Electronic resource] / L.A. Dávila, K. Weber, U. Bavendiek [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Log access mode: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz395/5520008>.

134. Divchev, D. Treatment of stable angina with a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol: effectiveness and tolerability in routine clinical practice [Text] / D. Divchev, G. Stöckl // Cardiol. Ther. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 239-249.

135. Do, T.N.P. Effect of the optimize heart failure care program on clinical and patient outcomes – The pilot implementation in Vietnam [Text] / T.N.P. Do, Q.H. Do, M.R. Cowie // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2019. – Vol. 22. – P. 169-173.

136. Dodd, K. The use and indication of ivabradine in heart failure [Text] / K. Dodd, B.C. Lampert // *Heart Fail. Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 493-500.

137. Dúbrava, J. 3P (Patient-Pulse-Prognosis) in heart failure survey: focus on heart rate [Text] / J. Dúbrava // *Vnitřní Lékarství.* – 2016. – Vol. 62, № 1. – P. 17-24.

138. Duncker, D. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction-cardiac resynchronization therapy and more [Text] / D. Duncker, C. Veltmann // *Herz.* – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 415-422.

139. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction [Text] / A.H. Abdul-Rahim, L. Shen, C.J. Rush [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 1139-1145.

140. Effect of early treatment with ivabradine plus beta-blockers on long-term outcomes in patients hospitalized with systolic heart failure [Text] / F. Hidalgo, F. Carrasco, J.C. Castillo [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* – 2018. – Vol. 71, № 12. – P. 1086-1088.

141. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial [Text] / M. Komajda, R. Isnard, A. Cohen-Solal [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1495-1503.

142. Effects of a higher heart rate on quality of life and functional capacity in patients with left ventricular diastolic dysfunction [Electronic resource] / K. Wahlberg, M.E. Arnold, D. Lustgarten [et al.] // *Amer. J Cardiol.* – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.008>.

143. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: analysis of the first 30 days in CarvedilolPost-Infarct Survival Control in Left Ventricular

Dysfunction (CAPRICORN) [Text] / G.C. Fonarow, M.A. Lukas, M. Robertson [et al.] // Amer. Heart J. – 2007. – Vol. 154, № 4. – P. 637-644.

144. Effects of carvedilol or metoprolol on PAI-1, tPA-mass concentration or Von Willebrand factor in chronic heart failure a COMET substudy [Text] / K. Boman, J.H. Jansson, T. Nilsson [et al.] // Thromb. Res. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 46-50.

145. Effects of heart rate reduction with either pyridostigmine or ivabradine in patients with heart failure: a randomized, double-blind study [Electronic resource] / A.S. Villacorta, H. Villacorta, J.A. Caldas [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2018. – Log access mode: <https://doi.org/10.1177/1074248418799364> .

146. Effects of ivabradine on hemodynamic and functional parameters in left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis [Text] / P.A. Patel, N. Ali, A. Roy [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1561-1570.

147. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial [Text] / A.H. Abdul-Rahim, R.L. MacIsaac, P.S. Jhund [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 209. – P. 310-316.

148. Efficacy and safety of ivabradine in japanese patients with chronic heart failure –J-SHIFT study [Electronic resource] / H. Tsutsui, S.I. Momomura, A. Yamashina [et al.] // Circ J. – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0227> .

149. Ennker, J. Revascularization surgery as a treatment concept for heart failure [Text] / J. Ennker, S. Bauer, I.C. Ennker // HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. – 2013. – Vol.5, № 2. – P. 89-97.

150. Ergul, Y. Ivabradine use as an antiarrhythmic therapy in congenital junctional ectopic tachycardias [Text] / Y. Ergul, E. Ozturk // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2018. – Vol. 41, № 11. – P. 1576.

151. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / P.Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // Eur.Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129-2200.

152. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [Text] / G.Montalescot, U.Sechtem, S.Achenbach [et al.] // Eur.Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.

153. European Association of Echocardiography Recommendation for training, competence, and quality improvement in echocardiography [Text] / B.A. Popescu, M.J. Andrade, L.P. Badano [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol.10, № 8. – P. 893-905.

154. European Medicine Agency: EMEA. [Electronic resource]. – <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ivabradine-anpharm>. – Screen title.

155. Facts and details: Ivabradine in acute decompensated heart failure [Text] / K.U. Mert, E. Babayigit, G.Ö. Mert [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 271. – P. 210.

156. Feigenbaum, H. Feigenbaum's Echocardiography; ed. by H. Feigenbaum, 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 876 p., ill. – ISBN / ASIN: 0781731984.

157. Food and Drug Administration: FDA. [Electronic resource]. – <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=206143>. – Screen title.

158. Fox, K. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials [Text] / K. Fox, M. Komajda, I. Ford // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2263-2270.

159. Ghimire, R. Evaluation of drugs used in chronic heart failure at tertiary care centre: a hospital based study [Text] / R. Ghimire, S.P. Dhungana // J. Cardiovasc. Thorac. Res. – 2019. – Vol.11, № 2. – P. 79-84.

160. Gilbert, E.M. Landmark studies: the Australia/New Zealand Heart Failure Collaborative Group (ANZ) Trial and the US Carvedilol Trials Program [Text] / E.M. Gilbert // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, Suppl.9A. – P. 30B-34B.

161. Glezer, M. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blockers versus uptitration of beta-blockers in patients with stable angina (CONTROL-2 Study) [Text] / M. Glezer, Y. Vasyuk, Y. Karpov // Adv. Ther. – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 341-352.

162. Grande, D. The effects of heart rate control in chronic heart failure with reduced ejection fraction [Text] / D. Grande, M. Iacoviello, N. Aspromonte // Heart Fail. Rev. – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 527-535.

163. Hanigan, S. Emerging therapies for acute and chronic heart failure: hope or hype? [Text] / S. Hanigan, R.J. DiDomenico // J. Pharmac. Pract. – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 46-57.

164. Hardman, S.M. Ivabradine in heart failure: NICE guidance [Text] / S.M. Hardman // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 93-95.

165. Heart failure differentially modulates the effects of ivabradine on the electrical activity of the sinoatrial node and pulmonary veins [Text] / C.S. Chan, Y.C. Chen, S.L. Chang [et al.] // J. Card. Fail. – 2018. – Vol.24, № 11. – P. 763-772.

166. Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas [Text] / P. Dewan, P.S. Jhund, L. Shen [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019. – Vol.21, № 5. – P. 577-587.

167. Heart rate and outcome in heart failure with reduced ejection fraction: Differences between atrial fibrillation and sinus rhythm-A CIBIS II analysis [Text] / B.A. Mulder, K. Damman, D.J. Van Veldhuisen [et al.] // Clin. Cardiol. – 2017. – Vol. 40, № 9. – P. 740-745.

168. Hidalgo, F. Facts and details: Ivabradine in acute decompensated heart failure [Text] / F. Hidalgo, J.C. Castillo, M. Anguita // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 270. – P. 202.

169. How heart rate should be controlled in patients with atherosclerosis and heart failure [Electronic resource] / R.M.F.L. da Silva, A.S.R. Borges, N.P. Silva [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 11. – Log access mode: <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0757-3>.

170. Identification of new biophysical markers for pathological ventricular remodelling in tachycardia-induced dilated cardiomyopathy [Text] / A. Benitez-Amaro, V. Samouillan, E. Jorge [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 22, № 9. – P. 4197-4208.

171. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis [Text] / M. Komajda, M. Böhm, J.S. Borer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 1315-1322.

172. Intravenous ivabradine versus placebo in patients with low cardiac output syndrome treated by dobutamine after elective coronary artery bypass surgery: a phase 2 exploratory randomized controlled trial [Text] / L.S. Nguyen, P. Squara, J. Amour [et al.] // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 193.

173. Ivabradine aggravates the proarrhythmic risk in experimental models of long QT syndrome [Text] / G. Frommeyer, J. Weller, C. Ellermann. [et al.] // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 129-135.

174. Ivabradine for heart failure: regulatory differences in Europe and United States [Text] / T.A. Marciniak, T.S. Hall, D. Atar [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 119-121.

175. Ivabradine for the treatment of cardiovascular diseases [Text] / T. Ide, K. Ohtani, T. Higo [et al.] // *Circ. J.* – 2019. – Vol.83, № 2. – P. 252-260.

176. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure [Text] / D. Bonnet, F. Berger, E. Jokinen [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 10. – P. 1262-1272.

177. Ivabradine is an effective antiarrhythmic therapy for congenital junctional ectopic tachycardia-induced cardiomyopathy during infancy: Case studies [Text] / Y. Ergul, E. Ozturk, S. Ozgur [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 41, № 10. – P.1372-1377.

178. Ivabradine tolerability in heart failure [Text] / S. Birkhoelzer, D. Stevens, D. Zachariah [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15, № 11. – P. 708-709.

179. Just, H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure [Text] / H. Just // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17 (Suppl. B). – P. 2-7.

180. Kassı, M. Recent advances in heart failure [Text] / M. Kassı, B. Hannawi, B. Trachtenberg // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 249-256.

181. Katsı, V. Ivabradine and metoprolol in fixed dose combination: When, why and how to use it [Electronic resource] / V. Katsı, G. Skalis, M.S. Kallistratos // *Pharmacol Res.* – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104279>.

182. Kitai, T. Pathophysiologic insights into heart rate reduction in heart failure: implications in the use of beta-blockers and ivabradine [Text] / T. Kitai, W.H. Tang // *Curr. Treatm. Opt. Cardiovasc. Med.* – 2016. – Vol.8, № 2. – P. 13.

183. Lipshultz, S.E. Does lowering heart rate improve outcomes in children with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure? [Text] / S.E. Lipshultz, P.R. Barach, J.D. Wilkinson // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 10. – P. 1273-1275.

184. Meade, C.M. Ivabradine for systolic heart failure [Text] / C.M. Meade, J.N. Clements // *JAAPA.* – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 52-54.

185. Mengesha, H.G. I_f Channel as an emerging therapeutic target for cardiovascular diseases: a review of current evidence and controversies [Text] / H.G. Mengesha, T.B. Tafesse, M.H. Bule // *Front. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 8. – P.874.

186. Mert K.U. Beneficial effects of ivabradine in atrial or ventricular arrhythmias [Text] / K.U. Mert, E. Şener, G.Ö. Mert // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2018. – Vol.41, № 11. – P. 1575.

187. Meyer, M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction-review of a failing concept [Text] / M. Meyer, M. Rambod, M. LeWinter // *Heart Fail. Rev.* – 2018. – Vol.23, № 4. – P. 499-506.

188. Musiałek, P. Drug action(s), drug marketing, and clinical medicine. Suppression of ventricular arrhythmogenicity with If blockade in human heart failure: emerging clinical evidence for ivabradine treatment benefit beyond heart rate control [Text] / P. Musiałek // *Kardiol. Pol.* – 2017. – Vol.75, № 12. – P. 1368-1371.

189. New method for individualized digoxin dosing in elderly patients [Text] / A. Martin-Suarez, D. García González, J.F. Macías Núñez [et al.] // *Drugs Aging.* – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 277-284.

190. Norris, C.M. Does ivabradine SIGNIFY improvements in quality of life? [Text] / C.M. Norris, K.R. Bainey // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 5-6.

191. Novel drugs for heart rate control in heart failure [Text] / A. Bielecka-Dabrowa, S. von Haehling, J. Rysz [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 517-525.

192. Oliva, F. Heart rate and outcome in patients with acute and chronic heart failure [Text] / F. Oliva, E. Ammirati, C. Campana // *Giornale Italiano di Cardiologia.* – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 3-16.

193. Oliva, F. Heart rate as a prognostic marker and therapeutic target in acute and chronic heart failure [Text] / F. Oliva, P. Sormani, R. Contri // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 253. – P. 97-104.

194. Olshansky, B. Inappropriate sinus tachycardia [Text] / B. Olshansky, R.M. Sullivan // *Europace.* – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 194-207.

195. Oomman, A. Adding ivabradine to beta-blockers in chronic heart failure: Do not rest without lowering the resting heart rate sufficiently [Text] / A. Oomman, M. Bansal // *Indian Heart J.* – 2018. – Vol. 70, № 2. – P. 201-203.
196. Orasanu, G. Ivabradine in Management of Heart Failure: a Critical Appraisal [Text] / G. Orasanu, S.G. Al-Kindi, G.H. Oliveira // *Curr. Heart Fail. Reports.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 60-69.
197. Owens, A.T. New management strategies in heart failure [Text] / A.T. Owens, S.C. Brozena, M. Jessup // *Circulat. Res.* – 2016. – Vol. 118, № 3. – P. 480-495.
198. Özlek, B. Clinical features of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in octogenarians: Results of a multicentre, observational study [Electronic resource] / B. Özlek, E. Özlek, M. Tekinalp // *Int. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 73, № 4. – Log access mode: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13341>.
199. Packer, M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? [Electronic resource] / M. Packer // *Eur. Heart J.* – 2019. – Log access mode: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz553/5544750>.
200. Peng, D. Improvement of LVEF in patients with HFrEF with coronary heart disease after revascularization-A real-world study [Text] / D. Peng, J.H. Liu // *J. Interv. Cardiol.* – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 731-736.
201. Pereira-Barretto, A.C. Addressing major unmet needs in patients with systolic heart failure: the role of ivabradine [Text] / A.C. Pereira-Barretto // *American Journal of Cardiovascular Drugs.* – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 93-101.
202. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT [Text] / S.C. Inglis, J. Bebchuk, S.A. Al-Suhaim [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 1094-1101.

203. Pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction [Text] / M. Wieser, D. Rhyner, M. Martinelli [et al.] // Ther. Umsch. – 2018. – Vol. 75, № 3. – P. 180-186.

204. Prasun, M.A. The importance of heart rate in heart failure and reduced ejection fraction [Text] / M.A. Prasun, N.M. Albert // J. Cardiovasc. Nurs. – 2018. – Vol.33, № 5. – P. 453-459.

205. Prognosis of heart failure treated with digoxin or with ivabradine: A cohort study in the community [Electronic resource] / M. Guzman, R. Gomez, S.P. Romero [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2018. – Vol. 72, № 11. – Log access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijcp.13217>.

206. Prognostic impact of Framingham heart failure criteria in heart failure with preserved ejection fraction [Text] / U. Löfström, C. Hage, G. Savarese [et al.] // ESC Heart Fail. – 2019. – Vol.6, № 4. – P. 830-839.

207. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure [Text] / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg [et al.] // Amer. Heart J. – 2013. – Vol.166. – P. 654-661.

208. Real-life indications to ivabradine treatment for heart rate optimization in patients with chronic systolic heart failure [Text] / L. Tondi, G. Fragasso, R. Spoladore [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 351-356.

209. Relationship between discharge heart rate and mortality in patient after myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [Text] / M.L. Antoni, H. Boden, V. Delgado [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol.33. – P. 96-102.

210. Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019 [Electronic resource] / J. Martínez-Milla, S. Raposeiras-Roubín, D.A. Pascual-Figal [et al.] //

Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed). – 2019. – Log access mode:
<https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.014>

211. Role of high-dose beta-blockers in patients with heart failure with preserved ejection fraction and elevated heart rate [Text] / P.H. Lam, N. Gupta, D.J. Dooley [et al.] // Amer. J. Med. – 2018. – Vol. 131, № 12. – P. 1473-1481.

212. Sackner-Bernstein, J.D. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients [Text] / J.D. Sackner-Bernstein // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – № 4. (Suppl. 3). – P. 25-29.

213. Sag S. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy during pregnancy and successful treatment with ivabradine [Text] / S. Sag, H. Coskun, İ. Baran // Anatolian J. Cardiol. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 212-213.

214. Scorcu, G. Treatment of heart failure in the elderly: Which drugs are essential and which should be avoided [Text] / G. Scorcu, A. Pilleri // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2018. – Vol. 88, № 48. – P. 1-4.

215. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial [Electronic resource] / F. Besnier, M. Labrunée, L. Richard [et al.] // Ann. Phys. Rehabil. Med. – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.06.013>

216. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET [Text] / M. Metra, C. Torp-Pedersen, J.G. Cleland [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol.9, № 9. – P. 901-909.

217. Swedberg, K. Importance of heart rate in the management of heart failure [Text] / K. Swedberg // Medicographia. – 2011. – Vol. 33. – P. 357-362.

218. Swedberg, K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [Text] / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm // Lancet. – 2010. – Vol.1376. – P. 875-885.

219. Tachycardia-induced cardiomyopathy in a patient with left-sided accessory pathway and left bundle branch block: A case report [Electronic resource] / I.A. Minciuna, M. Puiu, G. Cismaru [et al.] // Medicine (Baltimore). –

2019. – Vol. 98, № 32. – Log access mode:
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016642>.

220. Tavazzi, L. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study [Text] / L. Tavazzi, K. Swedberg, M. Komajda // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.170. – P. 182-188.

221. Tavazzi, L. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study [Text] / L. Tavazzi, K. Swedberg, M. Komajda // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1296-1303.

222. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction - baseline characteristics of the study population [Text] / R. Ferrari, I. Ford, K. Fox [et al.] // *Cardiology.* – 2008. – Vol. 110 № 4. – P. 271-82.

223. The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Hartmann, N.L. Bosch, L. de Aragão Migueta [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2018. – Vol. 40, № 6. – P. 1443-1453.

224. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF [Text] / J. Wikstrand, H. Wedel, D. Castagno [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 275, № 2. – P. 134-143.

225. The mortality benefit of carvedilol versus bisoprolol in patients with heart failure with reduced ejection fraction [Electronic resource] / K.H. Choi, G.Y. Lee, J.O. Choi [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2018. – Log access mode:
<http://www.kjim.org/journal/view.php?number=170119>.

226. The role of ivabradine in diastolic heart failure with preserved ejection fraction. A doppler-echocardiographic study [Text] / F. Cacciapuoti, V.M. Magro, M. Caturano // *J. Cardiovasc. Echogr.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 126-131.

227. Trends in the use of cardiac imaging for patients with heart failure in Canada [Electronic resource] / J.R. Braga, H. Leong-Poi, V.E. Rac [et al.] //

J. Amer. Med. Ass. – 2019. – Vol. 2, № 8. – Log access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2747693>.

228. Tsutsui, H. Heart rate control with If inhibitor, ivabradine, in Japanese patients with chronic heart failure – a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study [Text] / H. Tsutsui, S. Momomura, A. Yamashina // Drug, Healthcare Patient Saf. – 2016. – Vol.80, № 3. – P. 668-676.

229. Type of β -blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction [Text] / S.V. Arnold, J.A. Spertus, K.J. Lipska [et al.] // Amer. Heart J. – 2014. – Vol. 186, № 3. – P. 273-279.

230. Usman, A. Physiology, Bowditch Effect [Electronic resource] / A. Usman, G. Gupta // Stat Pearls. – 2019. – Log access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537021>.

231. Veenis, J.F. Age differences in contemporary treatment of patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction [Electronic resource] / J.F. Veenis, H.P. Brunner-La Rocca, G.C. Linssen [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1177/2047487319835042>.

232. Xue, E.Z. Efficacy of ivabradine for heart failure: A protocol for a systematic review of randomized controlled trial [Electronic resource] / E. Z. Xue, M.H. Zhang, C.L. Liu // Medicine. – 2019. – Log access mode: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015075>.

233. Yip, A.M. Heart rate and heart failure. [Text] / A.M. Yip, A.B. Zhai, H. Haddad // Current Opinion in Cardiology. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 204-208.

234. Zachariah, D. Quality of life improvement in older patients with heart failure initiated on ivabradine: Results from the UK multi-centre LIVE:LIFE prospective cohort study [Text] / D. Zachariah, D. Stevens, G. Sidorowicz // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol.249. – P. 313-318.

235. Zhang, X. A meta-analysis of the effects of β -adrenergic blockers in chronic heart failure [Text] / X. Zhang, C. Shen, S. Zhai [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 2489-2496.

236. Zivlas, C. Ivabradine – well tolerated in elderly patients with systolic heart failure [Text] / C. Zivlas, P.W.X. Foley // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 249. – P. 330-331.