ФГБОУ ВО «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РФ

На правах рукописи

Анатова Аминат Анатовна

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА И НЕБИВОЛОЛА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич

Махачкала-2024

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ _ **4**

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИВАБРАДИНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СОСУДОВ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) _ **11**

1.1. Роль частоты сердечных сокращений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний _ **11**

1.2. Уменьшение частоты сердечных сокращений ивабрадином _ _ _ _ _ _ _ **15**

1.3. Уменьшение частоты сердечных сокращений сочетанием ивабрадина с бета-адреноблокаторами _ **25**

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ **36**

2.1. Клиническая характеристика пациентов _ **36**

2.2. Методы исследования _ **41**

- **2.2.1. Тест шестиминутной ходьбы** _ **41**
- **2.2.2. Качество жизни** _ **42**
- **2.2.3. Фотоплетизмография** _ **43**
- **2.2.4. Эхокардиография** _ **44**
- **2.2.5. Электрокардиография в 12 отведениях** _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ **45**
- **2.2.6. Холтеровское мониторирование** _ **45**
- **2.2.7. Вариабельность ритма сердца** _ **45**
- **2.2.8. Электрокардиография высокого разрешения** _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ **47**

2.3. Оценка и статистическая обработка результатов исследования _ **48**

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИВАБРАДИНА И НЕБИВОЛОЛА 51

3.1. Тест шестиминутной ходьбы 51

3.2. Качество жизни 53

3.3. Эхокардиография 55

ГЛАВА 4. ИЗМЕНЕНИЕ ИВАБРАДИНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ 59

4.1. Фотоплетизмография 59

4.2. Холтеровское мониторирование 62

4.3. Вариабельность ритма сердца 67

4.4. Электрокардиограмма высокого разрешения 70

ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СЕРДЦА 73

5.1. Корреляционные связи в группе небиволола 73

5.2. Корреляционные связи в группе ивабрадина 77

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 82

ВЫВОДЫ 92

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 97

ПРИЛОЖЕНИЕ 124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Самыми частыми причинами смертности в мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), от них ежегодно умирают 17,5 млн людей, и при этом большая часть смертей может быть потенциально предотвращена. У 18% умерших от ССЗ причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1,51,65,134].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает центральное место в современной кардиологической практике, представляя собой значимую проблему в медицинском и социальном аспектах. В странах с высоким уровнем экономического развития ХСН диагностируется у 1–2% взрослого населения, при этом отмечается тенденция к увеличению распространенности заболевания с возрастом. Статистика показывает, что в течение первого месяца после первой госпитализации из-за ХСН смертность и распространенность колеблется в пределах 2–15% в зависимости от возрастной категории пациентов. Критический анализ данных по одногодичной выживаемости пациентов с клинически выраженной формой ХСН указывает на высокий процент летальных исходов, достигающий 26–29%, что подчеркивает важность и актуальность исследований, направленных на поиск эффективных методов диагностики, профилактики и лечения данного заболевания [133,139,170]. Совершенствование методов лечения больных с ССЗ (улучшение фармакотерапии, внедрение хирургических и инвазивных методов) приводит к ежегодному увеличению на 7–17% продолжительности жизни населения и абсолютного числа больных с терминальной стадией ХСН и смертности пациентов [169,180]. Однако в последние 30 лет увеличилась выживаемость пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) [88,143,193,195].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или валсартан/сакубитрил используются

в лечении всех пациентов с СНнФВ ЛЖ [79]. Они сочетаются с антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (дапа-, эмпаглифлозины), бета-адрено-блокаторами (БАБ) или ивабрадином при наличии противопоказаний к ним и их плохой переносимости [77,79,88,90,92].

У симптомных пациентов с СНнФВ ивабрадин снижает комбинированную конечную точку – смертность или госпитализацию, связанную с ХСН с синусовым ритмом с частотой более 70 ударов в одну минуту [43,160].

Однако часто пациенты с СНнФВ лечатся неадекватно, что сопровождается неблагоприятными исходами с увеличением их смертности. Это связано с отсутствием в программе их лечения основных рекомендованных групп лекарственных средств (валсартан/сакубитрил, дапа-, эмпаглифлозин) или титрования их доз для каждого пациента. Изменение схем лечения основных препаратов после декомпенсации ХСН в течение года проводилось у 78,5% пациентов [39,73,88].

В соответствии с Рекомендациями международного экспертного сообщества по терапии ИБС определен оптимальный диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) между 55 и 65 ударами в минуту как целевой показатель. Продолжительность диастолы желудочков и ее увеличение улучшают коронарную перфузию [81,91,107,117]. Современные клинические исследования выявляют прямую корреляцию между повышенной ЧСС и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. В частности, отмечается, что у пациентов с ЧСС свыше 70 ударов в минуту риск сердечно-сосудистой смертности возрастает более чем на 34%, риск госпитализации в связи с острой декомпенсацией ХСН – на 53%, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) – на 46%, а также потребность в коронарной реваскуляризации увеличивается на 38% [25,61,83].

Для пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), бета-адреноблокаторы (БАБ) играют ключевую роль в лечебном процессе благодаря их способности контролировать ЧСС [53,71,89].

А.И. Малахов и др. у пациентов с ИБС с наличием противопоказаний к применению БАБ (бронхиальная астма) исследовали эффективность применения ивабрадина [45]. Данные Холтеровского мониторирования ЭКГ выявили у пациентов снижение частоты эпизодов стенокардии и желудочковых экстрасистол, а также уменьшение случаев бессимптомной ишемии миокарда. Было также зарегистрировано понижение частоты сердечных сокращений и повышение уровня толерантности к физическим нагрузкам [160]. Другие исследования также подтвердили эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ИБС и ХОБЛ, преимущественно у пациентов с начальными стадиями ХОБЛ, с бронхоспазмом, гипотонией и атриовентрикулярными блокадами [18,23,35,42,86,184,198]. Использование ивабрадина у этих пациентов привело в сравнении с плацебо к уменьшению частоты первичной конечной точки на 32% [80,147,157,160,163].

Работа выполнена по плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ. Номер государственной регистрации темы диссертации – 121111900206-0.

Степень разработанности темы

Из-за плохой переносимости БАБ часто пациенты их используют в низких и неэффективных дозах, причиной чего явились артериальная гипотензия, одышка, атриовентрикулярная блокада, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), усталость, поражение периферических артерий. В современной медицине для лечения пациентов с ИБС, проявляющейся повышенной ЧСС, активно начали применять ивабрадин, который блокирует If-каналы синусового узла, при этом он избирательно уменьшает ЧСС. Выявлены у него также необходимые положительные свойства: не снижает артериальное давление (АД), сократительную способность миокарда и не вызывает при этом атриовентрикулярные блокады [34,157].

Следовательно, интерес представляет определение целесообразности использования сочетания селективного БАБ небиволола, ивабрадина и стандартного лечения для улучшения клинического состояния, электрической

стабильности сердца и функции эндотелия сосудов у пациентов с ХСН в постинфарктном периоде; выявление их сравнительной эффективности и безопасности, адекватности замены БАБ ивабрадином при наличии противопоказаний к ним.

Цель и задачи исследования

Цель – определить сравнительную эффективность небиволола и ивабрадина в составе стандартного лечения в профилактике эндотелиальной дисфункции сосудов и электрической нестабильности сердца у пациентов с СНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде.

Задачи исследования

– оценить эффективность небиволола и ивабрадина в составе полугодового стандартного лечения в уменьшении ЧСС и увеличении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и с ЧСС> 70/мин в постинфарктном периоде;

– исследовать сравнительную эффективность небиволола и ивабрадина в снижении степени тяжести клинических проявлений и улучшении КЖ у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ЧСС> 70/мин в постинфарктном периоде;

– определить сравнительную эффективность небиволола и ивабрадина в уменьшении эндотелиальной дисфункции сосудов у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ;

– изучить возможность профилактики эпизодов болевых и безболевых ишемий миокарда и нарушений ритма сердца небивололом и ивабрадином;

– оценить сравнительное влияние небиволола и ивабрадина на электрическую нестабильность сердца (ЭНС) у пациентов с СНнФВ в постинфарктном периоде.

Научная новизна

Получены новые сведения с использованием теста шестиминутной ходьбы, шкал оценки качества жизни (КЖ) и тяжести ХСНнФВ ЛЖ о влиянии высокой ЧСС на клиническое состояние пациентов, ухудшение их КЖ и снижение толерантности к физической нагрузке. Небиволол и ивабрадин эквивалентно улучшают показатели ремоделирования и электрической стабильности сердца, ЭКГ высокого разрешения

(ЭКГВР), вариабельности ритма сердца (ВРС) и ХМ. Впервые с использованием фотоплетизмографического метода аппаратом Ангиоскан-01 определена эквивалентность небиволола и ивабрадина в профилактике прогрессирования эндотелиальной дисфункции сосудов и адекватность замены БАБ небиволола ивабрадином в необходимых для этого случаях (наличие противопоказаний и плохой переносимости у БАБ). Исследования подтвердили эффективность и безопасность использования небиволола и ивабрадина в терапии, при этом небиволол демонстрирует незначительное преимущество в аспектах профилактики ишемии миокарда, улучшения параметров внутрисердечной гемодинамики, предотвращения прогрессирования ХСНнФВ ЛЖ и аритмий у пациентов, переживших Q-ИМ. Впервые продемонстрировано, что ивабрадин сопоставим с небивололом в улучшении КЖ, а также в показателях ВРС и ЭКГВР. Эти данные имеют значительную теоретическую и практическую значимость при наличии противопоказаний у БАБ для лечения пациентов с ХСНнФВ ЛЖ с высокой ЧСС, особенно у перенесших ИМ, и принятии решения об их замене ивабрадином.

Теоретическая и практическая значимость работы

Рекомендуется применение ивабрадина для снижения ЧСС, увеличения электрической стабильности сердца, улучшения КЖ, повышения толерантности к физической активности и улучшения функций эндотелия сосудов у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ, переживших Q-ИМ. Ивабрадин рассматривается как альтернатива БАБ (небивололу), особенно в случаях, когда БАБ противопоказаны пациентам с ХОБЛ, бронхиальной астмой, артериальной гипотонией и атриовентрикулярной блокадой. Обоснована важность анализа параметров ХМ, ЭКГВР, а также ВРС для оценки и контроля эффективности применяемого лечения.

Положения, выносимые на защиту:

– высокая ЧСС играет ключевую роль в ускорении процессов эндотелиальной дисфункции сосудов, способствует неблагоприятному ремоделированию миокарда и снижает электрическую стабильность сердца у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде;

– небиволол и ивабрадин после достижения ЧСС <70/мин уменьшают функциональные классы (ФК) тяжести ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и эквивалентно увеличивают толерантность к физической нагрузке;

– небиволол и ивабрадин одинаково эффективно улучшают КЖ пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде;

– ивабрадин менее эффективно уменьшает число эпизодов и продолжительность суммарной ишемии миокарда, улучшает показатели ЭКГВР и ВРС эквивалентно небивололу.

Степень достоверности и апробация результатов

Автором самостоятельно проведён анализ динамики клинического состояния, теста шестиминутной ходьбы, КЖ, показателей эндотелиальной функции сосудов, ЭКГ, ЭхоКГ, параметров ЭКГВР и ВРС, а также ХМ у 126 пациентов, которые перенесли Q-ИМ и были выписаны из кардиологического и инфарктного отделений ГБУ РД «РКБ СМП») с 2016 по 2020 гг. Автор лично осуществлял документирование, регистрацию и обследование, формирование выводов и разработку практических рекомендаций, а также анализ и статистическую обработку полученных данных. Диссертантом проведен анализ 252 записей, полученных в ходе ХМ, 252 ЭКГ в 12 отведениях и 252 результатов ЭКГ ВР. Результаты исследования находят применение в повседневной практике у кардиологов и терапевтов, работающих в поликлиниках, г. Махачкала и РКБ СМП. В рамках педагогического процесса Дагестанского государственного медицинского университета (ДГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации данные исследования используются в образовательной деятельности с участниками программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки, клиническими ординаторами, а также врачами лечебно-профилактических учреждений Республики Дагестан.

Материалы диссертации доложены на: заседаниях Дагестанского республиканского отделения Российского кардиологического общества (РКО) (г. Махачкала, 2019–2022 гг.), на Региональном конгрессе РКО в Северо-Кавказском федеральном округе (Махачкала, 2019).

Апробация диссертационной работы состоялась в рамках совместной научной конференции сотрудников кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики и кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ, заведующих и врачей-ординаторов кардиологического и терапевтического отделений РКБ СМП в 2021 г., протокол № 2.

По теме диссертации автором опубликованы 10 научных работ, из которых три статьи опубликованы в центральных рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных ВАК МО РФ для публикации результатов исследований на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Диссертация изложена на 126 страницах, содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 87 отечественных и 116 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИВАБРАДИНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СОСУДОВ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Роль частоты сердечных сокращений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

ССЗ – ведущая причина смертности во всем мире. Ежегодно 17,5 млн людей умирают от них, при этом большая часть летальных исходов потенциально может быть предотвращена [10,140,201]. На протяжении последних 50 лет сердечно-сосудистая смертность в развитых странах снизилась на две трети, однако ХСН остается значимым исключением. Так, в США частота госпитализаций по причине ХСН постоянно растет с 1970г. [102,132]. В Европе 1–2% популяции страдает ХСН, в старшей возрастной группе эта доля составляет уже 10% [133]. Если ранее пациент умирал в ранние сроки после перенесенного крупноочагового ИМ от НРС, острой сердечной недостаточности (ОСН) или механических осложнений, то в настоящее время в связи с совершенствованием лечения и развитием методов реваскуляризации миокарда доля выживших пациентов после перенесенного крупноочагового ИМ значительно увеличилась [169,187].

Сложный патогенез ИБС и СН необходимо описывать по стадиям, не упуская из внимания тот факт, что факторы риска продолжают свое действие и после перенесенного крупного события (ИМ, обострение ХСН) и непрерывно усугубляют течение заболевания. Непрерывность и последовательность фаз получили название сердечно-сосудистого континуума. В патогенезе ССЗ трудно выделить единую причину, часто один и тот же фактор является как причиной, так и следствием нарушения функции органа. Активация симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем становится исходной точкой в

развитии сердечно-сосудистого континуума. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает как результат воздействия множества факторов риска, включая ожирение, ассоциированное с хроническим воспалением, дислипидемию, дисгаптоглобинемию, накопление модифицированных липидов в интиме сосудов, гипергликемию и курение [60]. Эндотелиальная дисфункция и активизация нейрогуморальных механизмов вызывают последующее скопление липопротеинов низкой плотности в стенках сосудов, усиливают воспалительные процессы в интиме сосудов, становятся причиной вазоконстрикции артерий, способствуют повышению ЧСС и увеличивают потребление кислорода миокардом [194]. Итогом описанных событий является АГ и атеросклеротическое поражение сосудов. Увеличение постнагрузки на миокард, появление очагов ишемии, а также воздействие РААС приводят к развитию фиброза, нарушению диастолической, а затем и систолической функции миокарда. В случае крупноочагового ИМ происходит драматическое снижение насосной функции сердца вследствие «выключения» обширной рубцовой зоны и гипертрофии интактного миокарда.

У всех видов млекопитающих ЧСС на протяжении жизни является примерно одинаковой, что может быть объяснено с позиций энергетического баланса. Таким образом, возможно рассматривать ЧСС в состоянии покоя как индикатор риска заболеваний и смертности в человеческой популяции. Примечательно, что формирование данной гипотезы синхронизировалось с разработкой и последующим включением ивабрадина в клиническую практику [145].

ЧСС играет ключевую роль в оптимизации соотношения между потреблением и доставкой кислорода к миокарду. Повышенная ЧСС усиливает потребление кислорода миокардом и препятствует его адекватной доставке из-за сокращения продолжительности сердечного цикла, преимущественно за счет уменьшения периода диастолы, при этом продолжительность систолы остается стабильной [154]. Взаимосвязь ЧСС и продолжительности периода диастолы не является линейной: наблюдается значительное диспропорциональное сокращение диастолы с увеличением ЧСС. Напротив, увеличение времени диастолического расслабления миокарда способствует улучшению коронарного кровотока

и доставки кислорода, так как перфузия коронарных артерий осуществляется преимущественно в диастолу, а в систолу артерии сжаты сокращающимся миокардом [48,190].

Повышенная ЧСС является признаком гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) и/или ослабления парасимпатического звена со множеством последствий нарушенного баланса вегетативной нервной системы (ВНС) [106,126,145,147,149,169]: повреждением эндотелия, субклиническим воспалением сосудистой стенки и продукцией активных форм кислорода, нарушением эластичности и растяжимости артериальной стенки, атеросклерозом коронарных артерий, дестабилизацией и разрывом атеросклеротической бляшки, увеличением риска коронарного тромбоза, ишемией и сократительной дисфункцией миокарда, жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями [105,197].

Повышенная ЧСС в состоянии покоя рассматривается как негативный прогностический индикатор не только среди взрослых и пожилых людей без истории ССЗ, но также в контексте различных форм сердечно-сосудистой патологии, включая хроническую СНнФВ [99,145,179], ОСН, ХСН или острую декомпенсацию хронической СНнФВ ЛЖ [99], с ХСН с сохраненной фракцией ЛЖ (ХСНсФВ ЛЖ). По данным исследования CHARM, у пациентов с ХСН и синусовым ритмом увеличение базовой ЧСС на 10 уд/мин было ассоциировано с увеличением на 8% риска смерти от всех причин. Следует отметить, что данная ассоциация оказалась значительно слабее у пациентов с фибрилляцией предсердий в покое [67].

Нарушение сократительной функции миокарда в силу различных причин (ишемия и ИМ, ХСН) ведет к дальнейшей активации САС и РААС, увеличению ЧСС и усугублению поражения миокарда [38,39].

Дополнительным фактором, утяжеляющим поражение миокарда, является гипертрофия интактного (вне зоны рубца) миокарда, ассоциированная с нарушением кровоснабжения субэндокардиальных слоев. Гипертрофия жизнеспособного миокарда является специфическим признаком ИМ-индуцированного ремоделирования сердца [41,69,81]. При этом рост сосудистого

русла отстает от гипертрофии кардиомиоцитов, что вызывает относительный дефицит кровоснабжения миокарда. Последующие нарушения функции включают в себя ухудшение сократимости, усугубляющиеся тахикардией на фоне гиперактивации САС. Важно отметить, что брадикардия является индуктором роста капиллярного русла и ассоциирована с улучшением перфузии миокарда [111,137].

АГ и гипергликемия наравне с ишемическим поражением миокарда являются ведущими причинами развития ХСН [39,72].

Значительным является факт увеличения аритмогенного потенциала миокарда в условиях ишемии и при ХСН. Ишемические изменения в кардиомиоцитах вызывают нарушения в ионных потоках, что ведет к дестабилизации процессов, ответственных за генерацию потенциала действия: наблюдается снижение потенциала покоя, сокращение продолжительности потенциала действия и замедление скорости передачи электрических сигналов. Вследствие указанных процессов характер потенциала действия рабочих кардиомиоцитов начинает сходиться с потенци-алами, обычно наблюдаемыми у клеток проводящей системы сердца. Это приводит к нарушению адекватного распределения электрического сигнала по миокарду, создавая предпосылки для возникновения автоматизма в отдельных его участках. Патологические изменения, такие как некроз или фиброз компонентов проводящей системы сердца, оказывают прямое влияние на электрическую проводимость данных участков. Дополнительно, неоднородность в передаче импульса способствует формированию условий для появления однонаправленного блокирования и циркуляции электрического сигнала, известного как ре-энтри, что является фундаментальной основой для развития фибрилляции предсердий и желудочков. Все заболевания сердца, ассоциированные со структурными изменениями миокарда (гипертрофия, дилатация, очаговые поражения), являются потенциальными факторами риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [50,155].

1.2. Уменьшение частоты сердечных сокращений ивабрадином

Мишенью ритм-урежающих фармакологических агентов являются активируемые гиперполяризацией управляемые циклическими нуклеотидами ионные каналы (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) [176]. Ионный ток, регулируемый данными каналами, получил название "забавный" (funny ion current, If) в связи с необычным "поведением". В то время, как большинство ионных токов в миокарде запускается деполяризацией мембраны, If регулируется гиперполяризацией, возникающей в фазу 4 потенциала действия и совпадающей с механической диастолой миокарда. HNC каналы открываются при достижении определенного отрицательного потенциала покоя и увеличивают проницаемость мембраны для ионов натрия и калия, таким образом, отвечая за начальную деполяризацию, являющуюся триггером последующих входящих ионных токов. Таким образом, If ток является основным током, ответственным за развитие спонтанной деполяризации кардиомиоцитов [18,35,153].

Спонтанная активность If-каналов регулируется симпатическими влияниями, опосредованными взаимодействием норадреналина с бета$_1$-адренорецепторами клеток синоатриального узла и увеличением концентрации внутриклеточного циклического аденозина монофосфата. И напротив, парасимпатическая нервная система подавляет активность If- каналов путем связывания выделяемым нервными окончаниями ацетилхолина с мускариновыми рецепторами. Пристальное внимание к препарату ивабрадин обусловлено накоплением и систематизацией данных в мета-анализах крупных исследований, включивших в себя в общей сложности более 36 тысяч пациентов, которым он назначался. Доказана эффективность и безопасность препарата при хронической СНнФВ ЛЖ, всесторонне изучаются механизмы, лежащие в основе его кардиопротективного действия. В то же время ряд вопросов до сих пор остается открытым, включая расширение показаний к назначению ивабрадина, например, после ИМ. Многочисленные плейотропные эффекты его по лежащему в основе механизму

могут быть разделены на две группы: ассоциированные с основным ритм-урежающим эффектом и не ассоциированные. Уменьшение ЧСС является важным кардиопротективным фактором, поскольку способствует уменьшению потребности в кислороде, что чрезвычайно необходимо как при ИБС, так и при СН (преходящая ишемия в бассейне стенозированной артерии, «спящий» миокард, периинфарктная зона в случае окклюзии коронарной артерии и развития крупноочагового поражения, нарушенный метаболизм миокарда при ХСН, нарушение перфузии глубинных слоев миокарда при гипертрофии и пр.) [104,136,174]. Уменьшение потребности в кислороде и, как следствие, предотвращение или ограничение ишемического повреждения миокарда, в свою очередь, ведет к таким важным клиническим эффектам ивабрадина как сохранение, даже восстановление сократительной функции миокарда и уменьшение его электрической негомогенности – основного субстрата аритмий [62,119,124].

Многие из рассмотренных выше нарушений функций миокарда, связанных с увеличением ЧСС, могут быть корректированы применением ритм-урежающего агента ивабрадина [126,145,147,160].

Тем не менее, If является не единственной детерминантой ЧСС. В настоящее время доказано, что другие ионные токи, например, токи кальциевых каналов L- и T-типов, а также калиевые каналы могут приводить к диастолической деполяризации и генерации потенциала действия [46,49]. Интересным феноменом является спонтанное выделение кальция из саркоплазматического ретикулума, приводящее к деполяризации мембраны, названное "кальциевыми часами" [177]. В этом контексте особенно примечательным является факт, что ивабрадин способен взаимодействовать не только с If-каналами, но и с другими пейсмекерными компонентами [177].

Лечение ивабрадином следует начинать с дозы 5 мг 2 раза/сут (у лиц старше 75 лет – 2,5 мг 2 раза/сут), спустя 3–4 недели при сохраняющейся тахикардии доза должна быть увеличена до максимальной 7,5 мг 2 раза/сут. В случае уменьшения ЧСС ниже 50 уд/мин или в случае симптомной брадикардии на фоне лечения доза должна быть уменьшена до минимальной 2,5 мг/сут, и лечение необходимо

прекратить при сохраняющихся симптомах или брадикардии менее 50 уд/мин. В терапевтических концентрациях ивабрадин селективно связывается с белками HNC каналов, тем самым уменьшая входящий If ток и замедляя частоту спонтанной деполяризации клеток синоатриального узла. Действие ивабрадина на ССС считается относительно специфичным (не доказано влияние на клетки атриовентрикулярного узла и проводящей системы сердца, а также сократительную способность миокарда и АД), что лежит в основе хорошей переносимости и малого процента осложнений со стороны ССС. Другой мишенью ивабрадина являются ионные каналы сетчатки, что обуславливает появление фотопсий (побочный эффект) [39].

Всасывание ивабрадина гидрохлорида в кишечнике после приема внутрь является полным и быстрым. При приеме натощак максимальная концентрация в плазме достигается спустя один час после приема. Биодоступность препарата составляет 40% вследствие эффекта первого прохождения. 70% ивабрадина плазмы связано с белками плазмы. Эффективное время полувыведения составляет 11ч, поэтому необходим двукратный прием в течение суток. Внутривенное введение препарата в настоящее время не одобрено для клинического применения и используется только в экспериментальных работах [145].

Ивабрадин получил одобрение для использования у больных с ХСНнФВ ЛЖ на основе данных, полученных в ходе исследования SHIFT [160]. Другие формы СН могут рассматриваться как потенциальные показания для назначения этого препарата в будущем [159].

Исследование SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) [160] является основополагающим исследованием результатов применения ивабрадина у пациентов с хронической СНнФВ ЛЖ. В нем приняло участие 6558 пациентов со стабильной (в течение четырех и более недель) симптомной ХСН с ФВ 35% и менее и синусовым ритмом с ЧСС 70 и более ударов в минуту, ранее в течение предыдущих 12 мес поступивших в госпиталь с ухудшением самочувствия в связи с ХСН. Средний возраст включенных в исследование пациентов – 60 лет, 77% из них составили мужчины, средняя ЧСС

– 80 уд/мин, среднее систолическое АД – 122 мм рт ст, средняя ФВ ЛЖ – 19%. На момент включения в исследование лечение БАБ получали 90% пациентов, ИАПФ – 79%, БРА – 68%, диуретиками – 84%, антагонистами минералокортикоидных рецепторов – 61%, сердечными гликозидами – 14%. В дополнение к рекомендованному стандартному лечению ХСН пациенты получали ивабрадин или плацебо [39]. В исследование не включали лиц с ХСН вследствие врожденных пороков сердца или клапанной болезни. Лечение ивабрадином начинали с дозы 5 мг 2 раза/сут и при необходимости увеличивали её до 7,5 мг 2 раза/сут до достижения ЧСС 50-60 уд/мин. Средний период наблюдения составил 22,9 мес (межквартильный интервал – 18–28 мес), средняя доза ивабрадина – 6,4±1,6 мг 2 раза/сут в конце первого месяца и 6,5±1,6 мг 2 раза/сут в конце первого года наблюдения. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или повторная госпитализация в связи с дестабилизацией ХСН) в группе плацебо составила 29%, в группе ивабрадина – 24%, что указывает на значимое относительное снижение частоты на 18% (относительный риск (ОР) – 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,75–0,9, Р <0,0001). Этот эффект был обусловлен, в основном, снижением частоты повторных госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН в группе ивабрадина (21% против 16%, ОР – 0,74, 95% ДИ – 0,66–0,83, р<0,0001), в то время как частота ССС в группах значимо не различалась (15% против 14%, ОР – 0,91; 95% ДИ – 0,80–1,03, Р = 0,128). В то же время частота смерти вследствие ХСН была ниже в группе ивабрадина (5% против 3%, ОР – 0,74; 95% ДИ – 0,58–0,94, Р = 0,014). У 5% пациентов, получавших ивабрадин, развилась симптомная брадикардия, против 1% в группе плацебо (Р <0,0001). Визуальные эффекты (фосфены) отметили 3% пациентов из группы ивабрадина против 1% из группы плацебо (Р <0,0001).

Принимая во внимание столь позитивные результаты исследования SHIFT, несколько разочаровывающими кажутся данные, полученные в исследовании BEAUTIFUL [145], включившем 10917 пациентов со стабильной ИБС и дисфункцией миокарда ЛЖ (средняя ФВ – 32%). Не было отмечено уменьшения частоты смерти от всех сердечно-сосудистых причин и частоты госпитализаций

вследствие ИМ или ухудшения ХСН как в общей популяции (с ЧСС 60 уд/мин и более), так и в подгруппе с ЧСС более 70 уд/мин (49% пациентов). При сравнении пациентов, включенных в эти исследования, можно сделать вывод о том, что в исследовании SHIFT принимали участие лица с более тяжелым течением ХСН – 100% симптомных пациентов против 84% в BEAUTIFUL (NYHA II ФК – 49%, III ФК – 50%, IV ФК – 2% в SHIFT против NYHA I ФК – 15%, II ФК – 61% и III ФК – 23% в BEAUTIFUL). Кроме того, можно заключить, что основное заболевание ХСН может играть свою роль, и ивабрадин более эффективен, видимо, у пациентов с неишемического генеза ХСН.

Еще одним аспектом применения ивабрадина явилась хроническая ИБС без признаков ХСН. Как показало исследование SIGNIFY [145], в подгруппе пациентов со стабильной ИБС и ЧСС 70 уд/мин и более ивабрадин способствовал ослаблению симптомов стенокардии, однако, не оказывал влияния на прогноз этих пациентов. Более того, у пациентов со стенокардией II и более ФК по классификации Canadian Cardiovascular Society на фоне приема ивабрадина отмечен даже более высокий риск сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ (ОР – 1,18. 95% ДИ – 1,03–1,35, P = 0,02).

Основываясь на весьма позитивных данных исследования SHIFT, Европейское медицинское Агентство одобрило к клиническому применению ивабрадин. Показаниями стали ХСН II–IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС 75 и более уд/мин в комбинации со стандартным лечением, включающим БАБ, или – если лечение БАБ противопоказано или плохо переносится. Значение ЧСС 75 уд/мин и более, выбранное EMA, отличается от такового, проверенного в исследовании SHIFT. Причиной тому стали результаты дополнительного анализа данных, полученных в SHIFT, показавшие, что именно в подгруппе пациентов с ЧСС 75 уд/мин и более ивабрадин способствует не только уменьшению частоты госпитализаций (на 30%) и смерти от ХСН (на 39%), но и значительному уменьшению частоты смерти от всех причин на 17%. Напротив, у пациентов с ЧСС менее 75/мин не отмечено столь выраженных благоприятных эффектов ивабрадина [118].

В рамках исследования INTENSIFY было охвачено 1956 пациентов, страдающих хронической СНсФВ ЛЖ, при этом все они на начальном этапе имели синусовый ритм с ЧСС 85±11 ударов в минуту. В условиях амбулаторного наблюдения пациентам назначался ивабрадин: 44,1% из них принимали по 5 мг дважды в день, 52,4% – по 7,5 мг дважды в день, а 3,5% – по 2,5 мг дважды в день. Через четыре месяца терапии наблюдалось значительное снижение средней ЧСС до 67±8,9 ударов в минуту. Этот период также характеризовался уменьшением процента пациентов с симптомами декомпенсации с 22,7% до 5,4%, а также сокращением доли лиц с концентрацией мозгового натрийуретического пептида в плазме свыше 400 пг/мл – с 53,9% до 26,7%, что свидетельствует о снижении объемной перегрузки сердца. Обнаружено также улучшение функционального класса (ФК) сердечной недостаточности: доля пациентов класса I увеличилась с 9,6% до 24%, класса II – с 51,1% до 60,5%, в то время как доля пациентов класса III уменьшилась с 37,2% до 14,8% и класса IV – с 2,1% до 0,7% Подводя итоги исследования, подчеркивается, что ивабрадин продемонстрировал очень высокую эффективность у 54,9% участников исследования и высокую эффективность у 41,5%. Отличную переносимость препарата отметили 68,2% пациентов, а хорошую – 31%. В ходе лечения ивабрадином неблагоприятные реакции были замечены у 2,9% пациентов. Из них побочные эффекты, связанные с ССС, встречались у 1,4% участников. Воздействие на нервную систему и зрительную функцию отмечено у 0,5% пациентов. Брадикардия, зарегистрированная у 0,3% участников исследования наблюдалась преимущественно у пациентов, у которых изначальная ЧСС была ниже 75 ударов в минуту. Исследование также указывает на прекращение лечения ивабрадином у 4,4% участников по разнообразным причинам: в 50% случаев – по желанию пациента, из-за низкой эффективности препарата – в 14,1% случаев, вследствие непереносимости – в 20,5%, из-за невыполнения медицинских назначений – в 15,4%, а также по другим причинам – в 29,5% случаев. Обобщая данные исследования, наблюдается значительное улучшение клинических проявлений ХСН у 77,8% пациентов, что указывает

на положительный эффект интеграции ивабрадина в стандартную терапевтическую практику [202].

Похожие результаты снижения ЧСС и безопасности ивабрадина получены в исследовании ADDITIONS [163], включившем 2330 пациентов с хронической ИБС. Недостатками двух последних исследований является отсутствие плацебо-контроля и относительно короткий период наблюдения (около четырех месяцев).

Следует кратко упомянуть также опыт применения ивабрадина у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией ЛЖ, где высокая ЧСС в покое связана с высокой частотой госпитализаций [21,58,59,97] и смерти (от всех причин, сердечно-сосудистой и смерти в результате СН). Смертность в результате ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ составляет 10–30% в год [37,109,118,178], большинство причин – сердечно-сосудистого генеза (ССС и СН). Фибрилляция предсердий чаще наблюдается у пациентов с выраженной ХСН [67]. Однако, в отличие от ХСН со сниженной ФВ, при ХСН с сохраненной ФВ не доказана эффективность лечения ИАПФ/БРА, ни БАБ [88,108,123,127,140,172] и антагонистов альдостерона [88]. Единственным исключением, демонстрирующим положительный эффект, служит замедление развития ХСН при использовании бета-адреноблокаторов в случаях, когда присутствуют факторы риска ХСН, например, АГ [135].

Использование ивабрадина в лечении ХСНсФВ ЛЖ способствует заметному повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению гемодинамических показателей [119,171]. У пациентов с ИБС и увеличенным давлением наполнения ЛЖ (E/e'>8) замена БАБ на ивабрадин привела к снижению давления наполнения ЛЖ и улучшению ударного объема во время физических нагрузок [203].

В исследовании L. Sargento et al. [150] ивабрадин назначали в добавление к основному лечению при ОСН с ФВ менее 40%, САД более 90 мм рт. ст. и синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин. Лечение ивабрадином способствовало уменьшению ЧСС и параллельному снижению уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида. В то же время отмечено снижение систолического АД в среднем на восемь мм рт. ст., однако диастолическое

АД и среднее АД оставались неизменными. Отмечено уменьшение ФК по NYHA на одну ступень у 70% пациентов и на две ступени – у 30%. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев гемодинамических нарушений вследствие симптомной брадикардии, а также других побочных эффектов лечения [203]. Применение ивабрадина в дополнение к инотропному лечению добутамином, рекомендованному при ОСН [88], сопровождалось нивелированием нежелательного увеличения ЧСС [165].

У пациентов с кардиогенным шоком при ИМ и тахикардией ивабрадин показал уменьшение ЧСС и некоторые другие благоприятные эффекты в небольшом рандомизированном исследовании, а также в описании случая из практики [156,159].

Помимо подтвержденного благоприятного действия ивабрадина, связанного с урежением ЧСС, ряд эффектов препарата являются ЧСС–независимыми [106,146,154,162]. Сюда можно отнести блокаду If-каналов вне синоатриального узла, что может предотвращать активность эктопических водителей ритма, а также неспецифическую блокаду других ионных каналов.

В ряде случаев пациенты с ХСН после перенесенного ИМ нуждаются в назначении инотропного лечения [39,89]. Побочным эффектом бета-адреностимуляции могут явиться нарушения ритма сердца. В таком случае лечение ивабрадином, воздействуя на другие мишени, чем БАБ, может оказаться полезным механизмом предотвращения аритмических событий. В исследовании, проведенном Mert и соавт. [124], оценивалось воздействие ивабрадина на пациентов с ХСН, фракцией выброса менее 35% и синусовым ритмом, подвергшихся инфузии добутамина. Согласно данным ХМ, проведенного за 6 часов до и 18 часов после инфузии добутамина, было зафиксировано повышение частоты желудочковых экстрасистолов после применения добутамина. Применение ивабрадина способствовало снижению числа желудочковых экстрасистолов на 43% при дозировке добутамина 5 мкг/кг/мин и на 38% при дозировке 10 мкг/кг/мин в сравнении показателями контрольной группы. В модели ишемии-реперфузии у мышей с поддержанием постоянной ЧСС отмечено уменьшение зоны

ишемического повреждения миокарда в группе мышей, получавших ивабрадин [146].

В ряде экспериментальных работ ивабрадин показал эффективность в снижении ЧСС и уменьшении зоны ишемии миокарда [151,154].

В модели ишемии миокарда у крыс подтверждено благоприятное влияние лечения ивабрадином на ремоделирование ЛЖ в хроническую фазу ИМ (90 дней). Отмечено увеличение ФВ ЛЖ на 15% и снижение уровня предсердного натрийуретического пептида на 33% на фоне снижения ЧСС и улучшения метаболизма кардиомиоцитов (+33% креатин фосфат, P <0,001; +15% АТФ; и +9% энергетический потенциал, P <0,05) [151]. Интересно отметить, что на фоне индуцированного ивабрадином замедления ЧСС у мышей отмечено увеличение продолжительности их жизни [146].

Применение ивабрадина привело к снижению клинических проявлений и уменьшению ишемических изменений на ЭКГ [2,19,118,126]. В исследование С.А. Ковалева и др. [40] включены 24 пациента с ИБС с перенесенным ИМ (у 92%) и ХСН II–IV ФК, нуждающихся в реваскуляризации миокарда. Авторы отметили хорошую переносимость лечения ивабрадином в средней дозе 13 мг/сут и дополнительное снижение ФК СН.

Важно отметить также замедление ремоделирования миокарда ЛЖ, регистрируемое при ЭхоКГ. Отмечено увеличение ФВ ЛЖ на 14%, улучшение диастолической функции и уменьшение конечного диастолического давления ЛЖ. У пациентов с перенесенным ИМ, систолической дисфункцией миокарда и гипертрофией ЛЖ добавление к лечению ивабрадина способствовало достижению целевых значений ЧСС, улучшению сократимости миокарда и снижению уровня маркеров перегрузки миокарда (N-концевой фрагмент предсердного натрийуретического пептида) [54].

У пациентов, перенесших ИМ и испытывающих симптомы острой сердечной недостаточности (ОСН), добавление ивабрадина к стандартному лечению способствовало нормализации клинической картины, предотвращению ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), возникновения ранней постинфарктной

стенокардии и желудочковой тахикардии. Также в группе пациентов, получавших ивабрадин, в сравнении с группой контроля отмечено увеличение сатурации крови кислородом [16].

В работе G. Frommeyer et al. [122] показаны благоприятные эффекты ивабрадина в профилактике дигиталис-индуцированной аритмии. В модели уабаин-индуцированных электрических альтераций (укорочение QT и уменьшение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода) и индуцированной фибрилляции желудочков (в 62% случаев по сравнению с 31% в контрольной группе) применение ивабрадина способствовало удлинению эффективного рефрактерного периода и повышению порога индукции фибрилляции желудочков (в 15% случаев).

В экспериментальном исследовании G. Frommeyer et al. [122] с использованием модели короткого QT синдрома у кроликов, индуцированного пинацидилом (pinacidil), активатором калиевых каналов, отмечено значительное укорочение QT и потенциала действия, а также эффективного рефрактерного периодов. Лечение ивабрадином в этом случае приводило к восстановлению продолжительности интервала QT, потенциала действия, эффективного рефрактерного периода и постреполяризационной рефрактерности. Аналогично ивабрадин эффективно предотвращал развитие индуцированной фибрилляции желудочков.

Ивабрадин также препятствует развитию индуцированной фибрилляции предсердий на фоне воздействия ацетилхолина и изопротеренола параллельно с восстановлением продолжительности предсердного потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий, сопоставимо с лечением флекаинидом [122].

В экспериментальном исследовании на изолированных эмбриональных кардиомиоцитах у мышей, показавших сходные характеристики с таковыми у человека, лечение ивабрадином способствовало увеличению вариабельности сердечных сокращений [175]. Напротив, Silva et al. [107] в экспериментальном исследовании, выполненном на крысах, показали, что лечение ивабрадином

2 мг/кг/сут у активных крыс в течение восьми дней не приводило к изменению нормализованных параметров, отражающих активацию САС.

В исследовании с участием группы пациентов (n = 48) страдающих кардиомиопатией неишемического происхождения, было показано повышение вариабельности ритма сердца после добавления ивабрадина к стандартной терапии на протяжении восьми недель [161].

1.3. Уменьшение частоты сердечных сокращений сочетанием ивабрадина с бета-адреноблокаторами

В ряде научных работ, в том числе в обширном исследовании SHIFT, которое играло ключевую роль в оценке эффективности ивабрадина, данный медикамент рекомендовался как дополнение к обычному лечению ХСН, где БАБ являются частью терапии. В анализе отдельной группы участников из исследования SHIFT, которые по различным причинам не использовали БАБ, наблюдалось снижение риска достижения первичных негативных исходов на 32% при лечении ивабрадином в сравнении с группой, получавшей плацебо [160].

Часто пациенты сталкиваются с проблемами в приеме предписанных оптимальных доз БАБ по разнообразным объективным и субъективным причинам, в результате чего приходится назначать лечение в субоптимальных дозах, отличных от рекомендованных стандартов. Согласно данным исследования SHIFT [160], БАБ были прописаны 89% участникам исследования, но только 26% смогли принимать медикаменты в полном объеме целевой дозировки.

При этом только 56% пациентов получали половину рекомендованной дозы, вне зависимости от конкретного препарата, будь то карведилол, бисопролол, метопролол сукцинат, метопролол тартрат или небиволол. Неоптимальное назначение БАБ обусловлено рядом причин, включая гипотензию (44%), чувство усталости (32%), одышку (24%), головокружение (13%), брадикардию (6%), а также другие факторы (9%). Среди причин, по которым 11% участников исследования не получали назначение БАБ, выделяются следующие: ХОБЛ составила 37%

случаев, гипотензия – 17%, бронхиальная астма – 10%, декомпенсация сердечной недостаточности – 7%, головокружение или брадикардия – 7%, усталость – 5%, синдром Рейно и поражения периферических артерий – 5%, в то время как другие факторы составили 13%. Те же абсолютные и относительные противопоказания к применению БАБ стали основанием для их неназначения в целевых дозировках в других исследованиях, включая исследование BEAUTIFUL [145], и аналогичные работы, посвященные изучению ивабрадина. [202,163]. Этот очевидный пробел в лечении возможно заполнить назначением более безопасного препарата ивабрадина с низкой частотой побочных эффектов. Так, ивабрадин по сравнению с группой плацебо статистически значимо увеличивает частоту симптомной брадикардии (5% против 1%, отмена препарата – в 1% против <0,02%), бессимптомной брадикардии (6% против 1%, отмена препарата – 1% против <1%), ФП (9% против 8%, отмена препарата – 4% против 3%, статистически незначимо), фотопсий (3% против 1%, отмена препарата – 1% против <1%, незначимо) и нечеткости зрения (1% против <1%, отмена препарата – < 1% против 1%, незначимо) [160].

Другие исследования подтвердили безопасность ивабрадина у пациентов с ИБС и ХОБЛ, не выявлено влияния ивабрадина на показатели функции внешнего дыхания у данной категории больных. При этом отмечены эффективность препарата в снижении ЧСС и частоты приступов стенокардии, улучшение переносимости физических нагрузок преимущественно у паци-ентов с начальными стадиями ХОБЛ [18,42,84,142,188]. Л.К. Гайзер [23] подтвердил возможность назначения ивабрадина пациентам с ИБС на фоне обострения ХОБЛ и бронхиальной астмы.

А. Н. Ильницкий и др. [35] отмечают эффективность и хорошую переносимость препарата у пожилых пациентов с синдромом полиморбидности (ИБС, ХСН, ХОБЛ, облитерирующий атеросклероз сосудов ног).

Снижение частоты комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по причине СН) на фоне добавления к лечению ивабрадина не зависело от типа назначаемого БАБ и его дозы [84,118]; величина

снижения ЧСС, а не дозы назначаемых препаратов, играли роль в снижении смертности [75,160].

Включение ивабрадина в состав основной терапии БАБ не только способствовало улучшению прогноза, но также и повышению толерантности к физическим нагрузкам. Ивабрадин и его комбинация с карведилолом [160] способствовали улучшению переносимости физических нагрузок и улучшению КЖ. Этот факт может быть объяснен с точки зрения физиологии. Большие дозы селективных бета$_1$-адреноблокаторов обеспечивают высокую степень блокады рецепторов, и при симпатической активации, сопровожда-ющей физическую нагрузку и призванной увеличить минутный объем сердца, препятствуют его увеличению и высокой ЧСС. Кроме того, возможны такие побочные эффекты, как уменьшение сократимости и замедление проводимости на фоне БАБ. Ивабрадин, напротив, обеспечивает адекватный прирост ЧСС и минутного объема во время нагрузок, не влияя на сократимость и проводимость. Таким образом, комбинированная терапия призвана обеспечить оптимальный эффект [52,64,186].

Эффект ритм-урежающих агентов БАБ ассоциируется, главным образом, именно со снижением ЧСС, так как частая электрокардиостимуляция нивелировала благоприятные эффекты БАБ на показатели ремоделирования миокарда и гемодинамики. Обсуждение комбинированного применения ритм-регулирующих агентов, таких как БАБ и ивабрадин, а также рассмотрение возможности замены БАБ ивабрадином, занимает ключевую позицию в кардиологической практике. Отличительной особенностью ивабрадина является его уникальный механизм действия, направленный на If каналы сердца, что предоставляет дополнительные терапевтические возможности в отличие от БАБ и агентов других классов. Ивабрадин демонстрирует минимальное лекарственное взаимодействие с другими медикаментами, влияющими на сердечно-сосудистую систему, что позволяет его эффективно интегрировать в стандартные терапевтические схемы, рекомендованные Европейским обществом кардиологов и Российским кардиологическим обществом, включая ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, диуретики и сердечные гликозиды [87].

V.J. Dias da Silva et al. (2015) [107] наблюдали рефлекторную САС, но было выявлено, что при длительной терапии данный эффект уменьшается, как показано на основе (ХМ) в обширной популяции пациентов (n = 602) в рамках исследования SHIFT. Исследование предоставило доказательства улучшения функции парасимпатической нервной системы у пациентов, принимающих комплексное лечение хронической сердечной недостаточности, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и БАБ с добавлением ивабрадина на протяжении восьми месяцев в сравнении с плацебо-контролируемой группой [118].

Ивабрадин демонстрирует способность предотвращать проявления фибрилляции предсердий благодаря ингибированию автоматизма клеток в устьях легочных вен и левом предсердии за счет блокировки HCN-каналов. Эффективность данного механизма действия препарата подтверждена исследованиями на сердечных моделях животных, а также на образцах миокарда правого предсердия, полученных от пациентов во время кардиологических вмешательств [122].

В экспериментальном исследовании введение ивабрадина снижает индуцируемость фибрилляции предсердий и может представлять собой дополнительный терапевтический вариант фибрилляции предсердий. Следует отметить, что его антиаритмическая эффективность была сопоставима с эффективностью известного препарата флекаинида [122].

Важно отметить, что лечение ивабрадином оказывало кардиопротек-тивное действие и способствовало уменьшению зоны ишемического поражения в модели ИМ с реперфузией у свиней даже при поддержании постоянной ЧСС электростимуляцией, т.е. независимо от снижения ЧСС [154].

В модели ишемии-реперфузии у мышей с поддержанием постоянной ЧСС [146] отмечено уменьшение зоны ишемического повреждения миокарда в группе мышей, получавших ивабрадин. К слову, в клинической практике реперфузия при ИМ часто сопровождается желудочковыми нарушениями ритма сердца (реперфузионные аритмии), что открывает новые перспективы применения препарата.

В настоящее время ВРС признается как индикатор активности СНС, а снижение ВРС рассматривается как независимый предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности в общей популяции, не имеющей сердечно-сосудистых заболеваний, а также при ряде сердечно-сосудистых патологий, как, например, хроническая СНнФВ ЛЖ [88,191]. Эти результаты подтверждают концепцию причинно-следственной связи дисбаланса автономной нервной системы с гиперактивацией симпатического отдела и прогрессирования ХСН.

Использование лекарственных средств, которые напрямую влияют на пейсмекерную функцию сердца, включая ивабрадин, является критически важным аспектом в лечении хронической сердечной недостаточности и ИБС за счет снижения ЧСС. При этом, регулирование ЧСС играет ключевую роль в барорецепторном механизме контроля АД, а блокада If-каналов может снижать чувствительность синоатриального узла к воздействию автономной нервной системы, что, в свою очередь, может привести к нарушению равновесия вегетативной нервной системы с доминированием симпатической стимуляции. В экспериментальном исследовании, проведенном V.J. Dias da Silva и его коллегами [107] на модели вариабельности ритма сердца у крыс, было обнаружено, что увеличение интервала RR в результате лечения ивабрадином ассоциировалось с понижением диастолического АД и возрастанием активности эфферентного компонента симпатической нервной системы. (51,1±12,3%, P <0,05). Снижение ДАД на фоне введения ивабрадина в данном исследовании противоречит данным, полученным в клинических исследованиях, причиной чему могут служить анатомо-физиологические различия видов. Параллельно с увеличением продолжительности интервалов RR увеличивалась и их вариабельность, однако нормализованный индекс ВРС оставался неизменным. Более того, денервация барорецепторов не оказывала влияния на вариабельность RR, что может свидетельствовать о не зависящем от ВНС характере изменения RR. Объяснением может служить пропорциональное увеличение различий в продолжительности RR при удлинении самого интервала RR [101,175,200]. В ранних работах

исследователи отмечали увеличение ВРС [118], однако коррекции на продолжительность RR не проводилось.

В экспериментальном исследовании на изолированных эмбриональных кардиомиоцитах у мышей, показавших сходные характеристики с таковыми у человека, лечение ивабрадином способствовало увеличению ВРС [146,149]. Напротив, V.J. Dias da Silva et al (2015) [107] в экспериментальном исследовании, выполненном с использованием крыс, показали, что лечение ивабрадином 2мг/кг/сут у активных крыс в течение восьми дней не приводило к изменению нормализованных параметров, отражающих активацию САС.

Хорошо изучено действие БАБ, которое на начальном этапе лечения за счет снижения ЧСС, АД и сократительной функции сердца могут компенсаторно активировать САС, однако впоследствии при длительном применении чувствительность барорецепторов восстанавливается, и долгосрочные эффекты БАБ оказываются благоприятными [99,123,166].

В то же время действие БАБ в отношении синоатриального узла не является строго специфичным, т.к. бета-адренорецепторы различных типов широко представлены на клетках различных органов и систем. Следствием этого является не только наличие отрицательного хронотропного эффекта, но также отрицательный инотропный эффект, а также внесердечные осложнения, например, артериоспазм или бронхообструкция [154]. БАБ, являясь антагонистами бета-адренорецепторов, связываются с бета$_1$-адренорецепторами синоатриального узла и блокируют их, препятствуя взаимодействию с норадреналином, и таким образом способствуют умень-шению концентрации цАМФ и, как следствие, снижению частоты спонтанной активации If.

Была обнаружена обратная связь между общей частотой сердечных сокращений [158] и, в частности, с таковой в условиях терапии ивабрадином с показателями вариабельности ритма сердца [33,34,74]. В начальном периоде терапевтического применения ивабрадина, согласно исследованию V.J. Dias da Silva и соавторов (2015) [107], проявлялась рефлекторная стимуляция симпатической нервной системы (СНС), но предполагается, что подобные эффекты уменьшаются

с продолжительностью использования медикамента, что было подтверждено в рамках обширного анализа ХМ в исследовании SHIFT с участием 602 пациентов. Были зафиксированы доказательства существенного укрепления активности парасимпатической системы у пациентов, получивших комплексную терапию хронической сердечной недостаточности, которая включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и БАБ, с последующим добавлением ивабрадина в течение восьми месяцев, в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо [118]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе этого явления, могут включать удлинение диастолического периода, что способствует улучшению коронарной перфузии и наполнения желудочков, замедлению процесса ремоделиро-вания миокарда, а также оптимизацию равновесия вегетативной нервной системы. Исследовательские данные на ограниченном количестве участников (n = 48), страдающих кардиомиопатией неишемической этиологии, подтверждают положительный эффект от добавления ивабрадина к базовой терапии, выраженный в увеличении вариабельности сердечного ритма после восьминедельного курса приема [161]. В работе Е.О. Травниковой и Н.Ш. Загидуллина (2010) [74] было зафиксировано снижение тонуса СНС, что проявилось в уменьшении низкочастотных и очень низкочастотных компонентов вариабельности ритма сердца в ходе острой фармакологической пробы с дозировкой ивабрадина 7,5 мг у пациентов с ишемической болезнью сердца. ЭД играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и формировании их осложнений, становясь одним из первичных звеньев в цепочке развития сердечно-сосудистого континуума [3,30]. ЭД периферических артерий является значимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС [8,12,17,26,31,47,181,182]. Эффективная коррекция ЭД ассоциирована со значительным улучшением исходов у пациентов с ИБС [182,185,196]. Основные классы препаратов, рекомендованные к применению у пациентов с ИБС и ХСН, – иАПФ [78] и БРА [33,79] – способствуют улучшению эндотелиальной функции вазодилатации.

Информация о связи между частотой сердечных сокращений и дисфункцией эндотелия представляет собой предмет научного дискурса с неоднозначными выводами. Повышение ЧСС коррелирует с усилением напряжения растяжения сосудистой стенки, что способствует активации окислительного стресса и выработке супероксид-аниона, вызывая вазоконстрикцию, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, разрушение межклеточного матрикса и воспалительные процессы. В результате, как показывают экспериментальные исследования, повышение ЧСС может быть связано с ускорением процессов атеросклероза. [28,110,141,149] и у пациентов с ИБС [6,29]. В то же время, растяжение сосудистой стенки при прохождении пульсовой волны активирует продукцию эндотелиального гиперполяризующего фактора [5,55], их баланс определяет тонус сосудистой стенки при той или иной ЧСС. В исследовании, включившем 2883 добровольца, отмечена положительная корреляция между ЧСС и поток-зависимой вазодилатацией, что говорит об улучшении эндотелиальной функции при тахикардии [94]. Напротив, в других исследованиях указанные параметры обратно взаимосвязаны [167,173].

Экспериментальные результаты подтверждают положительное влияние на эндотелиальную функцию, вызванное снижением частоты сердечных сокращений под действием ивабрадина. В частности, на моделях эндотелиальной дисфункции у мышей с гиперлипидемией, наблюдалось, что уменьшение ЧСС в результате применения ивабрадина сопровождалось улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации. Это было особенно заметно у особей, экспрессировавших человеческий ген ApoB100, отвечающий за транспорт липопротеинов [106]. В исследовании F. Custodis et al. [149] у мышей с дислипидемией на фоне диеты западного типа ивабрадин оказывал антиоксидантное действие и замедлял формирование атеросклеротических бляшек. Также отмечено увеличение экспресии NO-синтазы и биодоступности монооксида азота. Авторы отмечают, что эффекты ивабрадина, вероятно, являются ЧСС-зависимыми, т.к. не было выявлено прямого воздействия препарата на эндотелиоциты или изолированные фрагменты аорты мышей в культуре [146].

Лечение ивабрадином способствовало снижению ЧСС на 15-20% без влияния на АД в обоих случаях. В то время как в модели ангиотензин II-индуцированной гипертонии не получено свидетельств положительного воздействия ивабрадина на показатели эндотелиальной функции, в модели дислипидемии у мышей ивабрадин улучшал оба показателя. Антиоксидантные эффекты ивабрадина в этом случае были опосредованы уменьшением активности НАДФН-синтазы и сохранением активности NO-синтазы.

Как было отмечено ранее, ремоделирование миокарда, индуцированное ИМ, ассоциировано с ухудшением перфузии ткани вследствие уменьшения плотности капиллярного русла и ЭД [27,32,187]. В экспериментальном исследовании в модели ИМ у крыс снижение ЧСС после перенесенного ИМ на фоне лечения БАБ или ивабрадином ассоциировано со стимуляцией ангиогенеза, что проявлялось увеличением отношения количества капилляров к количеству кардиомиоцитов [125].

Результаты клинических исследований весьма противоречивы. В исследовании RIVENDEL (Heart Rate reduction by Ivabradine for improvement of Endothelial function in patients with coronary artery disease) доказаны благоприятные эффекты ивабрадина в отношении эндотелиальной функции у пациентов с ИБС. Пациенты, ранее подвергшиеся чрескожному коронарному вмешательству и не имеющие симптомов стенокардии на момент вступления в исследование, были разделены на группы для получения либо стандартной терапии, либо таковой в комбинации с ивабрадином, начиная с дозы 5 мг дважды в день с возможностью увеличения до 7,5 мг дважды в день, при этом частота сердечных сокращений контролировалась в течение всего периода лечения. Оценка реактивности плечевой артерии проводилась через измерения дилатации, зависящей от кровотока и индуцированной нитроглицерином. В результате было зарегистрировано значительное улучшение обоих этих параметров, что шло в параллели с сокращением частоты сердечных сокращений у группы пациентов, принимавших ивабрадин. [148]. По данным Orea-Tejeda et al. [120], лечение ивабрадином способствует улучшению эндотелиальной функции, оцененной

при плетизмографии у пациентов с СН с сохранённой систолической функцией и правожелудочковой СН.

С другой стороны, результаты исследования, проведенного Jochmann и соавт. в 2014 году [121], не выявили улучшения функции эндотелия (измеряемой через поток-зависимую и нитрат-опосредованную дилатацию плечевой артерии) у пациентов с устойчивой формой ишемической болезни сердца при приеме ивабрадина в дозировке 7,5 мг в сутки на протяжении четырех месяцев; не было отмечено корреляции ЧСС и измеряемых показателей. Другие клинические исследования, посвященные изучению эндотелиальной функции на фоне приема ивабрадина у пациентов с ИБС и сахарным диабетом, также не выявили улучшения показателей. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа не было отмечено улучшения эндотелиальной функции на фоне лечения ивабрадином, в отличие от атенолола [116]. Не было отмечено благоприятных эффектов ивабрадина также у пациентов с микрососудистой стенокардией [42,43,156].

Обоснованием различий между противоречивыми результатами клинических исследований и многообещающими данными эксперимен-тальных работ может служить различие электрофизиологии миокарда человека и экспериментальных животных, в частности, ЧСС и функции HCN4 каналов. Так, отмечено, что у мышей HCN4 каналы ответственны в основном за регуляцию ЧСС при стрессе [146].

В экспериментальных работах, включая исследования ремоделирования миокарда в контексте инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности, а также в клинических исследованиях, существуют дискуссии относительно влияния ивабрадина. С одной стороны, снижение частоты сердечных сокращений при использовании ивабрадина безусловно положительно сказывается на равновесии между доставкой кислорода и его потреблением миокардом, что приводит к замедлению процесса ремоделирования и сокращению размера ишемического поражения. Лечение ивабрадином также способствует снижению реперфузионных повреждений миокарда, что может оказывать положительное воздействие в контексте профилактики реперфузионных аритмий. Более того, влияние ивабрадина на ионные каналы миокарда, присутствующие в предсердиях

и желудочках при патологическом ремоделировании, может оказать дополнительные антиаритмические эффекты. С другой стороны, в ходе клинических исследований было зафиксировано увеличение случаев фибрилляции предсердий, что, возможно, связано с брадикардией, вызванной ивабрадином. Также возможный негативный эффект может быть обусловлен рефлекторной активацией симпатоадреналовой системы из-за измененной реакции водителя ритма на симпатические стимулы. Разнообразие противоречивых данных может быть обусловлено различиями в условиях экспериментальных исследований, таких как продолжительность наблюдения и состояние наркоза во время эксперимента, а также разнообразием исходных клинических данных пациентов в клинических испытаниях (различный функциональный класс СН, сниженная или сохранённая ФВ ЛЖ, наличие ИБС). Следовательно, существует потребность в проведении дополнительных исследований для оценки эффективности и безопасности применения ивабрадина, а также для детального изучения его фармакологических механизмов. Это необходимо для более точного определения клинических рекомендаций и условий применения данного препарата.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Нами проведено открытое проспективное, наблюдательное, сравнительное исследование в ГБУ РД «Поликлиника №4» г. Махачкала в период с января 2015 года по декабрь 2019 года, в которое были включены 126 пациентов. Набирали и обследовали пациентов согласно протоколу, одобренному Этическим комитетом ДГМУ (протокол №2 от 12.02.2017г.)

Критерии включения пациентов в исследование:

- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании,
- верифицированный диагноз ХСНнФВ II-III ФК по классификации NYHA после перенесенного Q-ИМ,
- синусовый ритм с ЧСС> 70 в 1 мин,
- возраст пациентов обоего пола от 40 до 70 лет.

Критерии невключения:

- фракция выброса ЛЖ> 40%;
- 70>ЧСС>120 ударов/мин в покое;
- тяжелая сопутствующая патология, которая могла усугублять тяжесть состояния пациентов и повлиять на выживаемость;
- фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца, которые могут затруднить интерпретацию результатов исследования;
- клапанные пороки сердца;
- участие в любом другом исследовании.

Критерии преждевременного выбытия из исследования:

- отказ от продолжения исследования и лечения;
- несоблюдение режима приема лекарственных препаратов;
- появление побочных действий лекарственных препаратов.

При первом визите на прием проводился глубокий сбор анамнеза, с акцентом на анализ предъявляемых пациентами симптомов, таких как диспноэ в состоянии покоя и при физической активности, усиленная утомляемость, появление отеков на нижних конечностях, резкое увеличение массы тела в короткий срок, ощущения учащенного сердцебиения и аритмии. Осуществлялся детальный клинический осмотр. Дополнительно выявлялись сведения о частоте и интенсивности приступов стенокардии напряжения, а также количество потребленного нитроглицерина за две недели до включения в исследование. Антропометрические данные пациентов регистрировались с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) согласно формуле Кетле: ИМТ (кг/м²) = вес (кг) / рост в квадрате (м²). Индекс, превышающий 25 кг/м², интерпретировался как избыточная масса тела, а значение свыше 30 кг/м² – как ожирение. Перед началом терапии и спустя шесть месяцев у всех участников выполнялись лабораторные анализы, включая общие исследования крови и мочи, определение уровней общего холестерина и его фракций, креатинина и глюкозы в крови.

Основываясь на определенных критериях включения, пациенты с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса II-III функционального класса (Таблица 1) были случайным образом разделены на две группы. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим параметрам, включая пол, возраст, индекс массы тела, артериальное давление и наличие сопутствующих заболеваний ($P > 0,05$). Для распределения использовался следующий метод: пациенты с нечетными порядковыми номерами относились к первой группе, а с четными – ко второй. В рамках данного исследования было охвачено 142 участника (Рисунок 1). Из общего числа 16 участников (11,3%) были исключены из исследования по разнообразным причинам, включая несоблюдение назначенной терапии, отказ от участия в контрольных мероприятиях, а также изменение места проживания. Последующее повторное обследование через шесть месяцев привлекло внимание 64 участников из первой группы и 62 из второй группы наблюдения.

Концепция исследования включала в себя выполнение медицинских указаний по коррекции образа жизни на протяжении шестимесячного периода.

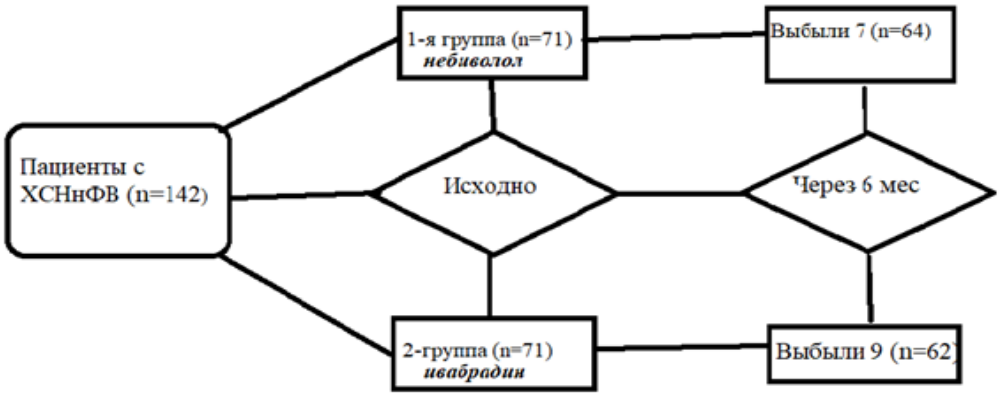

Рисунок 1. Блок-схема исследования

В рамках первой группы, 71 пациенту был прописан Небиволол (товарное наименование "Небилет", производство Berlin Chemie, Германия) с дозировкой 5 мг в день по утрам. Аналогично, 71 пациент второй группы получал Ивабрадин (препарат "Раеном", производитель Gedeon Richter, Венгрия), принимаемый дважды в день по 10 мг на фоне стандартного лечения, предписываемого пациентам с ишемической болезнью сердца в послеинфарктный период, осложненный хронической сердечной недостаточностью, в качестве замены ранее использовавшихся бета-адреноблокаторов. Терапевтический режим включал, как правило, медикаменты, чаще всего рекомендуемые врачами: ацетилсалициловую кислоту ("Аспирин-кардио", Bayer, Германия) в количестве 0.1 г ежедневно, периндоприл ("Престариум А", Servier, Франция) по 5 мг в день, клопидогрел ("Плавикс", Sanofi Aventis, Франция) 75 мг ежедневно, спиронолактон ("Верошпирон") 50 мг в день и розувастатин ("Мертенил", Gedeon Richter, Венгрия) 20 мг в день, а также нитраты и другие медикаменты по необходимости.

Терапевтические испытания в обеих группах осуществлялись на протяжении шести месяцев.

Как видно из таблицы 1, группы были аналогичными и сопоставимыми в отношении пола, возраста, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний, лабораторных результатов и статуса курения.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп до лечения

Признак	**1-я группа (n=64)**	**2-я группа (n=62)**	**P**
Возраст, годы M ± SD (95% ДИ)	58 ± 7 (56–60)	60 ± 7 (58–61)	0,33
Индекс массы тела, кг/м^2 M ± SD (95% ДИ)	31 ± 4 (30–31)	31 ± 4 (30–33)	0,15
ЧСС, уд/мин Me [Q; Q_3]	103 [99;106]	105 [99;109]	0,21
Мужчины, n (%)	57 (89,1)	52 (83,9)	0,44
ХСН: II ФК, n (%) III ФК, n (%)	37 (57,8) 27 (42,2)	34 (54,8) 28 (45,2)	0,74
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (76,6)	53 (85,5)	0,20
Достигнутая АГ: 1-я степень, n (%) 2-я степень, n (%	23 (46,9) 26 (53,1)	25 (47,2) 28 (40,3)	>0,05
Сахарный диабет II типа, n (%)	21 (32,8)	24 (52,8)	0,49
Локализация рубцовых изменений: Передняя стенка, n (%) Нижняя стенка, n (%)	43 (67,2) 21 (32,8)	41 (66,1) 21 (33,9)	0,90
Наджелудочковая экстрасистолия n (%)	54 (84,4)	53 (85,5)	0,99
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	58 (90,6)	59 (95,2)	0,49
Курящие, n (%)	31 (48,4)	32 (51,6)	0,72
ХОБЛ, n (%)	11 (17,2)	8 (12,9)	0,62
Креатинин, мкмоль/л	95,7±9,9	92,6±9,3	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±2,0	5,5±2,1	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±2,0	25,1±1,8	>0,05

Примечание: Количественные результаты представлены в виде M±SD и 95% доверительного интервала при нормальном распределении, при отличающемся

от нормального – в виде Me [Q_1–Q_3]. Категориальные показатели представлены в виде – n (%).

Стенокардия I-II ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (Таблица 2) до возникновения ИМ в 1-й группе отмечалась у 43,8%, III-IV ФК – у 16,7%. Артериальную гипертонию в анамнезе отмечали 53,1% пациентов. Анамнестические указания на наличие в прошлом разнообразных нарушений ритма сердца имелись у 21,9%.

Во 2-й группе приступы стенокардии I-II ФК до возникновения ИМ отмечались у 41,9%, III-IV ФК – у 17,7% пациентов. У 56,4 % до ИМ наблюдалась артериальная гипертония. У 25,8% были обнаружены различные аритмии в анамнезе, чаще наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и синдромы в анамнезе, n (%)

Признак	**1-я группа, n=64**	**2-я группа, n=62**
Стенокардия: – I-II ФК – III-IV ФК	28 (43,8) 10 (16,7)	26 (41,9) 11 (17,7)
Артериальная гипертония	34 (53,1)	35 (56,4)
Нарушения ритма	14 (21,9)	16 (25,8)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	5 (8,3)	4 (6,9)
Аденома простаты	2 (3,4)	3 (5,2)
МКБ и/или пиелонефрит	2 (3,4)	3 (5,2)

Примечание: Различия по представленным показателям не существенны ($P > 0,05$).

Всем пациентам проводили исходно и через 6 мес ЭхоКГ, ХМ, ФПГ, тест шестиминутной ходьбы по ровной поверхности, отмечая дистанцию, пройденную пациентом за 6 мин., определяли толерантность к физической нагрузке, исследовали ППЖ, ВРС, ЭКГ в 12 отведениях, по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) с модификацией по В.Ю. Мареева оценивали степень тяжести

ХСН, КЖ оценивали с использованием Миннесотского опросника для больных с ХСН «Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire» [Rector]. Учитывали все побочные эффекты назначенных лекарственных препаратов с момента начала исследования до завершения приема препаратов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Тест шестиминутной ходьбы

Всем пациентам исходно и через 6 мес проводили тест шестиминутной ходьбы, чтобы определить, какое расстояние в метрах по ровной поверхности может пройти пациент за шесть мин. Для проведения пробы требовались часы с секундомером и рулетка. За основу брали прокол теста шестиминутной ходьбы, описанный в рекомендациях Американского Торакального общества (American Thoracic Society). Пробу проводили по заранее измеренному сантиметровой рулеткой (20 м) и размеченному через каждые два метра коридору поликлиники № 4. Во время пробы следили за появлением и выраженностью одышки. Пациенту предлагали ходить по коридору туда и обратно в течение 6 мин, и следили за его состоянием. Если пациент уставал во время ходьбы, и останавливался, то эту паузу тоже включали в 6 мин. Таким образом определяли субмаксимальную толерантность к физической нагрузке.

По Американским стандартам пациенты способны за шесть мин преодолеть при: отсутствии ХСН – более 550 м, ХСН I ФК (легкой) – 426–550 м, II ФК (умеренной) – 300–425 м, III ФК (средней) – 150–300 м и IV ФК (тяжелой) – менее 150 м. В работах многих исследователей описана обратная корреляция между функциональным классом ХСН и пройденной дистанцией в метрах [11,84,135].

Таким образом, тест шестиминутной ходьбы отражает возможности пациентов выполнять повседневные нагрузки и очерчивает степень изменений функциональных резервов организма, что особенно важно при оценке динамики

состояния пациентов [27].

В Ю. Мареевым (2000) модифицирована шкала оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН, которая значительно облегчает и уточняет диагностику функциональных классов, предложенных NYHA (Шкала представлена в Приложении 1). В шкалу включены 10 вопросов, каждый из которых предполагает 2–3 варианта ответов, оценённых в баллах от 0 до 2. Каждый из пунктов, вошедших в версию этой шкалы, позволяет определить прогноз пациентов с ХСН и оценить результаты терапии.

Во время беседы пациента опрашивали по пунктам от 1 до 10. В карту заносили число баллов, соответственно ответу, которое в итоге суммировали. Максимальное количество возможных баллов по этой шкале – 20 соответствует критической декомпенсации ХСН. 0 баллов свидетельствует об отсутствии признаков ХСН. Если пациент набирает по ШОКС: до 3 баллов – I ФК, 4–6 баллов – II ФК, 7–9 баллов – III ФК и более 9 баллов – IV ФК.

Удобство и ценность этой шкалы заключается в том, что важные показатели для оценки функционального состояния пациента были получены при обычном врачебном осмотре путем беседы. Изменение этих баллов количественно свидетельствовало об изменениях состояния пациента, даже если не менялись ФК и толерантность к физическим нагрузкам. Полученный результат выражали в процентах от максимума. Оценка состояния больного ХСН по ШОКС представляется даже более точной методикой для определения тяжести заболевания, чем тест с определением дистанции шестиминутной ходьбы.

2.2.2. Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациентов мы использовали в нашем исследовании специализированный Миннесотский опросник, предложенный в 1985г T.Rector и J.Cohn, для больных с сердечной недостаточностью (представлен в Приложении 2). Опросник содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся СН ограничивает физические (функциональные) возможности, социально-экономические аспекты

и общественные связи пациента, эмоциональное восприятие жизни. Симптомы оценивали по 4-балльной шкале, где 0 – отсутствие признака, 4 – максимальное проявление. На вопросы пациенты отвечали самостоятельно при визите к врачу и до осмотра врачом и проведения каких-либо исследований, чтобы ничто не повлияло на ответы пациента. Сумма баллов может быть от 0 (абсолютно хорошее качество жизни) до 105 (невероятное, катастрофически низкое КЖ).

2.2.3. Фотоплетизмография

Фотоплетизмографию (ФПГ) проводили с использованием аппарата «Ангиоскан-01» (Россия) натощак в утренние часы при температуре помещения 20–23 градуса Цельсия в удобном сидячем положении тела. Измеряли АД пружинным тонометром на руке [56,57]. Оптический датчик аппарата устанавливали на указательный палец правой руки пациента. Он считывал сигнал с руки, находящейся в покое. Фотоплетизмографический сигнал регистрировали в течение одной минуты, на основе чего был проведен анализ скорости распространения пульсовой волны. После обработки сигнала детально оценивали структурные изменения стенки плечевой артерии и микроциркуляторного русла.

Для оценки функции эндотелия использовалась окклюзионная проба, при которой на правое плечо накладывается манжета тонометра, создающая давление, превышающее систолическое на 50 мм рт. ст. В течение пяти минут сдавливали плечевую артерию, затем давление стравливали. Регистрация сигнала продолжалась в течение трех минут. После стравливания воздуха из манжеты автоматически производилась запись полученных сигналов по двум каналам, что позволяет исключить влияние эндотелий-независимых стимулов [103,199].

Контурный анализ пульсовой волны в нашем исследовании проводился с учетом следующих показателей: индекса аугментации (AI), индекса жесткости (SI), индекса отражения (RI), и индекса окклюзии (IO).

Индекс окклюзии по амплитуде (IO), характеризует вазомоторную функцию

эндотелия на уровне мелких мышечных артерий (мелкие резистивные артерии, артериолы). Показатель индекса окклюзии менее двух свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия на уровне микроциркуляторного русла [57,68,95].

Индекс аугментации (AI, augmentation Index) – индекс прироста пульсовой волны, характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны в норме не превышает 10% [4,20].

Индекс отражения (reflection index, RI) – отражает состояние мелких мышечных артерий и вычисляется как результат соотношения отраженной волны (B) к прямой волне (A) (RI=(B/A)*100%,) В норме индекс в пределах 30%.

Индекс жесткости (stiffness index, SI)-параметр, позволяющий судить об эластичности стенки крупных сосудов и скорости прохождения пульсовой волны по артериям и ее ветвям. В норме в пределах 5–8 м/с [96,189].

2.2.4. Эхокардиография

Эхокардиография – один из самых важных методов исследования для диагностики хронической сердечной недостаточности, для оценки сократительной способности миокарда, толщины стенок размеров камер сердца. состояния клапанного аппарата, фракции выброса.

Всем пациентам исходно и через 6 мес проводили ЭхоКГ с помощью эхокардиографа Vivid 7.0 в М -модальном и двухмерном режимах, с оценкой кровотока в импульсном, постоянно-волновом и цветном режимах. В нашем исследовании мы оценивали следующие показатели: конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), ударный объем (УО), фракция выброса ЛЖ (ФВ), минутный объем (МО).

2.2.5. Электрокардиография в 12 отведениях

Для оценки ритма, ЧСС, электрической оси сердца, амплитуды и продолжительности комплексов QRS и сегмента ST, интервалов PQ, QT, локализации рубцовых изменений миокарда снимали исходно и через 6 мес ЭКГ общепринятых 12 отведений, при необходимости и дополнительных отведений. ЭКГ записывали с помощью компьютерной программы «Полиспектр-анализ» компании «НейроСофт, Иваново», при скорости движения бумажной ленты 50 мм/с.

2.2.6. Холтеровское мониторирование

Холтеровское мониторирование при ИБС дает возможность оценить признаки ишемии миокарда в привычном для пациента режиме, которые сопровождаются одышкой, дискомфортом и болями в области сердца, выявляет и безболевые эпизоды ишемии миокарда. Используется метод также для выявления нарушений ритма проводимости и для оценки эффективности антиангинальной и антиаритмической терапии [24,44,63]. В своем исследовании мы использовали холтеровские мониторы «KT Registrator 4 и 7» с программой обработки результатов «KT Result 3» («Инкарт», г. Санкт-Петербург). Исследование проводили всем пациентам 2 раза: исходно и через 6 мес. Оценивали динамику ЧСС в течение суток, циркадный индекс, число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, суммарную ишемию миокарда (как сумму болевых и безболевых ишемий миокарда как и с эпизодами депрессии сегмента ST, так и с эпизодами элевации сегмента ST), выявляли нарушения ритма и проводимости.

2.2.7. Вариабельность ритма сердца

Анализ вариабельности ритма сердца служит доступным и информативным методом оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Для оценки ВРС можно получить последовательный ряд кардиоинтервалов при регистрации ЭКГ, ФПГ и ХМ. При изучении ВРС используются спектральные и временные параметры [7,13,14,15,22,98,152,191].

В своей работе оценку ВРС проводили с помощью компьютерной программы «Полиспектр-ритм» «НейроСофт» (Иваново) и Кардиотехника 4» («Инкарт», г. Санкт-Петербург). Из временных параметров для анализа ВРС мы определяли SDNN, r-MSSD, PNN50, из спектральных – VLF, LF, HF, а также индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний ВНС (LF/HF) (Таблица 3).

Таблица 3. Временные и спектральные показатели вариабельности ритма сердца

Показатель	**Расшифровка**
Временной анализ ВРС	
SDNN, мс	стандартное отклонение интервала *R-R* (отражает общий тонус ВНС)
r-MSSD, мс	среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних *R-R*-интервалов (тонус парасимпатического звена ВНС)
PNN50%	процент представленность последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (тонус парасимпатического звена ВНС)
Спектральный анализ ВРС	
VLF, мс^2	мощность очень низких частот (very low frequency) –в диапазоне 0,003-0,04 Гц (активность целого ряда частот нейрогуморальной регуляции);
LF, мс^2	мощность низких частот (low frequency) –в диапазоне 0,04-0,15 Гц (преимущественно влияние симпатико-адреналовой системы ВНС);
HF, мс^2	мощность высоких частот (high frequency) –в диапазоне 0,15-0,4 Гц (активность парасимпатического звена ВР);
LF/HF	индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний ВНС;

На рисунке 2 представлен пример временных и спектральных параметров.

Рисунок. 2. Пример временных и спектральных параметров ВРС

2.2.8. Электрокардиография высокого разрешения

Регистрацию поздних потенциалов желудочков осуществляли с помощью специализированной программы («Полиспектр» «НейроСофт», Иваново) поэтапно: на первом этапе .регистрировали сигнал с помощью ортогональных отведений X, Y, Z по системе Франка в среднем в течение 4 мин; на 2-м этапе полученный файл неусредненной ЭКГ пропускали через режим усреднения по R -зубцу (R-тригерный режим) с усреднением 250 сердечных циклов, которые в дальнейшем проходили фильтрацию двунаправленными фильтрами 40-250 Гц. Исследование считалось пригодным для анализа при уровне остаточного шума, не превышавшем 0,5–0,8 мкВ. С помощью автоматического алгоритма определяли три показателя: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (Tot*QRS*); продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплексов *QRS* (LAS40); среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс (RMS40). Наличие ППЖ определяли минимум по двум критериям из трех: Tot *QRS*> 114 мс, LAS40> 38 мс, RMS40 <20 мкВ [9,36].

2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных, включающий 252 наблюдения и 35 переменных (из которых 31 – количественная и 4 – качественные), был проведен с использованием статистических программ SAS 9.4, STATISTICA 13, SPSS-26, а также приложения StatTech версии 3.1.10, разработанного компанией "Статтех", Россия. Для оценки статистической значимости результатов были установлены критические значения уровней значимости на отметках 0,05 и 0,01. В случаях, когда значение статистического критерия превышало эти пороги, принималось решение в пользу нулевой гипотезы.

Для анализа соответствия количественных данных нормальному распределению применялись критерий Шапиро-Уилка при объеме выборки до 50 наблюдений и критерий Колмогорова-Смирнова при объеме выборки свыше 50. Переменные, демонстрирующие нормальное распределение, характеризовались средними значениями (M) и стандартными отклонениями (SD), а также 95% доверительными интервалами для средних (95% ДИ).

В большинстве случаев количественные переменные в сравниваемых группах не следовали нормальному распределению, что потребовало применения непараметрических аналитических методов дополнительно к традиционному анализу дисперсии (ANOVA). Среди использованных подходов были метод дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с ранговыми метками Уилкоксона, критерий Ван дер Вардена, а также анализ с применением медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3) для сравнения распределений. В анализе учитывались не только средние значения групп, но и медианы, моды и вариации. Для описания категориальных данных использовались абсолютные значения и процентные доли с применением теста Макнемара.

Когда необходимо было сравнить две группы по количественным переменным, следующим нормальному распределению, и при условии одинаковости дисперсий, применялся t-критерий Стьюдента. В ситуациях, когда

дисперсии оказывались неравными, использовался t-критерий Уэлча для анализа. Для сравнения двух групп по количественным переменным с ненормальным распределением задействовался U-критерий Манна-Уитни.

Для исследования корреляции между парами дискретных качественных переменных использовался анализ таблиц сопряженности. В случаях, когда ожидаемые частоты превышали 10, применялся критерий хи-квадрат Пирсона. При ожидаемых частотах менее 10 использовался точный критерий Фишера.

Анализ взаимосвязей между количественными переменными осуществлялся через корреляционный анализ Пирсона в контексте нормального распределения данных, тогда как для изучения корреляций между показателями с распределением, отклоняющимся от нормального, привлекался ранговый корреляционный коэффициент Спирмена. Детальное сравнение корреляционных коэффициентов, полученных с применением данных методик для каждой исследуемой пары переменных, позволяло выявить присутствие или отсутствие линейной зависимости между ними, обеспечивая тем самым высокую точность и обоснованность выводов относительно характера исследуемых связей.

Теснота корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока, представленной в таблице 4.

Таблица 4. Оценка тесноты корреляционной связи по шкале Чеддока

Значения коэффициента корреляции, ρ_{xy}	**Характеристика тесноты корреляционной связи**
<0,1	связь отсутствует
0,1 - 0,3	слабая
0,3 - 0,5	умеренная
0,5 - 0,7	заметная
0,7 - 0,9	высокая
0,9 - 0,99	весьма высокая

Для анализа взаимосвязи между одним группирующим признаком и подмножеством количественных признаков, использовали метод дискриминантного анализа.

Большинство результатов статистического анализа иллюстрировалось различными графиками. Например, графиками распределения групповых средних и их доверительных интервалов, двумерными распределениями наблюдений с идентификацией наблюдений обозначениями сравниваемых подгрупп.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИВАБРАДИНА И НЕБИВОЛОЛА

3.1. Тест шестиминутной ходьбы

Исследование клинического состояния пациентов с ХСНнФВ ЛЖ, перенесших Q-ИМ (Таблица 5), проводилось исходно при первом визите, через шесть мес: в 1-й группе пациенты принимали небиволол на фоне стандартной терапии (n = 64), во 2-й – ивабрадин (n = 62).

Для выявления у пациентов толерантности к физическим нагрузкам на фоне лечения в постинфарктном периоде был проведён тест шестиминутной ходьбы с определением ФК ХСН.

Таблица 5. Динамика показателей теста 6-минутной ходьбы, м

Показатель	**Исходно (1)**		**Через 6 мес. (2)**		**P_{1-2}**
	Me	**$Q_1 – Q_3$**	**Me**	**$Q_1 – Q_3$**	
1-я (а) (n=64)	334,5	270 – 412	380	286 – 424	<0,001*
2 -я (б) (n=62)	308	263 – 365	345	278 – 398	<0,001*
$P_{а-б}$	0,084		0,117		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).

P_{1-2}– статистическая значимость внутригрупповых различий по критерию Уилкоксона, $P_{а-б}$ – межгрупповые сравнения по U-критерию Манна-Уитни.

В обеих группах (Рисунок 3) в динамике выявлено статистически значимое (P <0,001) увеличение дистанции ходьбы – улучшение толерантности к физическим нагрузкам, межгрупповых статистически значимых различий не зарегистрировано (P исходно = 0,084 и через 6 мес = 0,117).

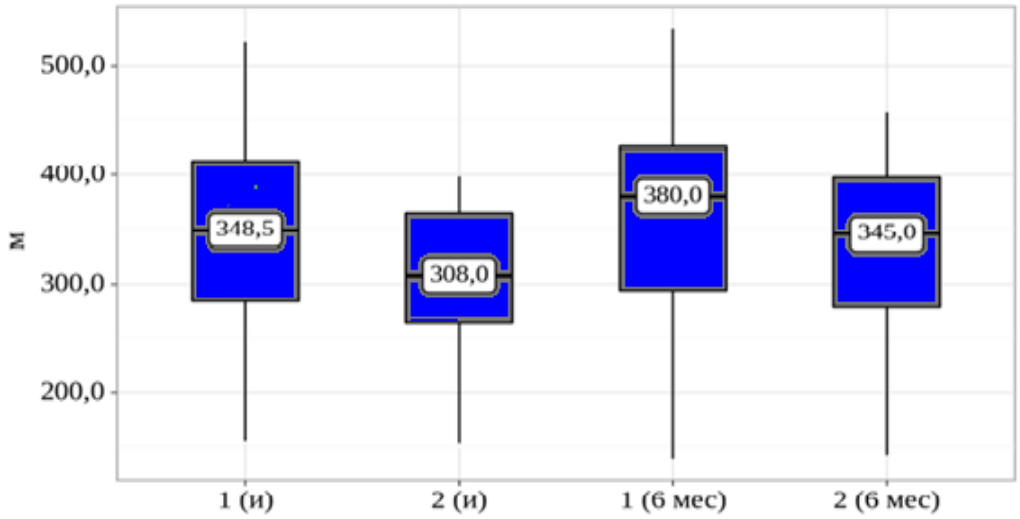

Рисунок 3 – показатели теста шестиминутной ходьбы

Примечание: 1 (и) и 1 (6 мес) – 1-я группа исходно и через 6 мес; 2 (и) и 2 (6 мес) – 2-я группа исходно и через 6 мес

Анализ ФК тяжести состояния у пациентов с хронической СНнФВ ЛЖ в динамике показал, что отмечались статистически значимые изменения в 1-й группе (P <0,001) и во 2-й группе (P = 0,012). В то же время в динамике (Рисунок 4) не удалось выявить статистически значимых различий в числе пациентов с разной степенью тяжести ХСН между группами исходно (P = 0,737) и через 6 мес наблюдения (P = 0,051).

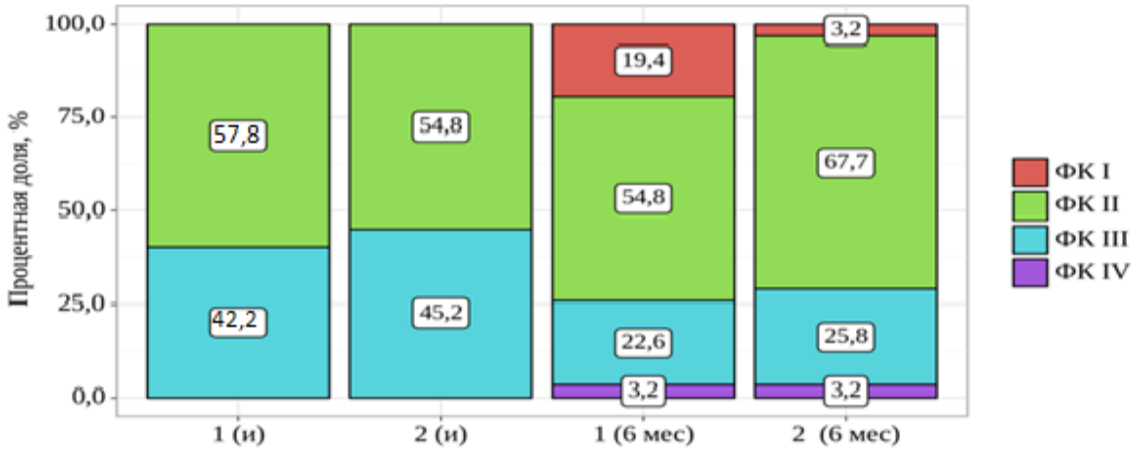

Рисунок 4. Динамика функциональных классов в группах наблюдения

Шансы ФК III во 2-й группе были выше в 1,129 раза, по сравнению с 1-й группой, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,558–2,283).

В каждой из двух групп исследования (Таблица 6) внутригрупповые изменения ЧСС были статистически значимыми (Р <0,001), в то же время в ЧСС в зависимости от приема небиволола (1-я группа) или ивабрадина (2-я группа) не удалось выявить статистически значимых различий как исходно (Р = 0,207), так и через 6 мес (Р = 0,860) наблюдения.

Таблица 6. Среднесуточная ЧСС в группах исследования, уд/мин

Группа	**Исходно (1)**		**Через 6 мес. (2)**		P_{1-2}
	Me	**$Q_1 – Q_3$**	**Me**	**$Q_1 – Q_3$**	
1-я (а) (n=64)	103	99 – 106	80	76 – 85	<0,001*
2-я (б) (n=62)	105	99 – 109	79	76 – 84	<0,001*
$P_{а-б}$	0,207		0,860		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (Р <0,05).
P_{1-2} – статистическая значимость внутригрупповых различий по критерию Уилкоксона, $P_{а-б}$ – межгрупповые сравнения по критерию Манна-Уитни.

3.2. Качество жизни

Оценку КЖ в группах исследования проводили по Миннесотскому опроснику дважды: исходно при первом визите и через 6 мес.

Уменьшение показателей КЖ (среднее значение в баллах) через 6 мес в обеих группах статистически значимы (<0,001*) (Таблица 7). Необходимо при этом учесть, что наивысшее КЖ – 0 баллов; наиболее низкое – 105 баллов. При сравнении качества жизни между группами исходно (Р = 0,310) и через 6 мес (Р = 0,207) не удалось установить статистически значимых различий.

Следовательно, снижение в процессе лечения числа баллов в обеих группах означает улучшение КЖ пациентов.

Таблица 7. Анализ качества жизни в динамике, баллы

Группа	**Исходно (1)**		**Через 6 мес (2)**		**P_{1-2}**
	M ± SD	**95% ДИ**	**M ± SD**	**95% ДИ**	
1-я (а) (n=64)	88 ± 8	86 – 90	84 ± 9	82 – 86	<0,001*
2-я (б) (n=62)	89 ± 7	87 – 91	86 ± 8	84 – 88	<0,001*
$P_{а-б}$	0,310		0,207		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P_{1-2} – статистическая значимость внутригрупповых различий, $P_{а-б}$ – межгрупповые сравнения. Используемый метод: парный t–критерий Стьюдента.

Для оценки факторов, влияющих на состояние и самочувствие больных ХСН, в процессе исследования проведена оценка клинического статуса посредством заполнения специальной шкалы**.** Данный метод использовался как до назначения препаратов, так и через 6 мес приема сравниваемых препаратов (небиволола и ивабрадина). Всего максимально больной может набрать 20 баллов (критическая ХСН). 0 очков соответствует полному отсутствию признаков ХСН.

Анализа шкалы оценки клинического состояния (Таблица 8) исходно и через 6 мес внутри групп выявил статистически значимые изменения (P <0,001).

При сравнении результатов шкалы оценки клинического состояния первой и во второй групп, не удалось установить статистически значимых различий исходно (P = 0,664) и через 6 мес (0,287).

Таблица 8. Оценка тяжести состояния (по шкале оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева, 2000) в группах исследования в динамике, баллы, Me

Группа	**исходно (1)**		**через 6 мес. (2)**		**P_{1-2}**
	Me	**$Q_1 – Q_3$**	**Me**	**$Q_1 – Q_3$**	
Контрольная (а) (n=64)	6	6 – 8	5	4 - 6	< 0,001*
Основная (б) (n=62)	6	6 - 8	6	4 -8	< 0,001*
$P_{а-б}$	0,664		0,287		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P_{1-2} – статистическая значимость внутригрупповых различий (используемый метод: критерий Уилкоксона), $P_{а-б}$ – межгрупповые сравнения по критерию Манна-Уитни.

3.3 Эхокардиография

Для сравнительной оценки влияния небиволола и ивабрадина на структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ пациентам 1-й и 2-й групп исходно и через 6 мес наблюдения определяли следующие параметры: ФВ, КДО, КСО, УО, МО, КСР и КДР.

Анализ показателей ЭхоКГ 1-й группы в динамике (Таблица 9) показал, что не удалось выявить статистически значимых изменений (P = 0,562) конечно-диастолического размера; отмечались статистически значимые изменения в динамике следующих показателей: КСО (P = 0,003*), УО (P <0,001*), ФВ (P = 0,003*), КДР (P <0,001*), КСР (P <0,001*), МО (P <0,001*).

Таблица 9. Динамика ЭхоКГ-показателей в 1-й группе (n = 64), Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**$Q_1–Q_3$**	**Me**	**$Q_1–Q_3$**	
КДО, мл	196	185,5 – 224,0	196.5	185,5 – 224,0	0,562
КСО, мл	124,5	116 - 141	123	114,0 – 139,0	0,003*

Продолжение 9. Динамика ЭхоКГ-показателей в 1-й группе (n = 64), Me

УО, мл	76	72,0 – 83,8	77	72,0 – 84,8	<0,001*
ФВ, %	38	37 - 39	39	37 – 39	0,003*
КДР, мм	62	60 - 63	60	59 - 61	<0,001*
КСР, мм	53	49,8 - 54	51	48,8 – 53	<0,001*
МО, Л	8	7,3 – 8,7	6,5	5,5 – 7,0	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона).

При анализе динамики ЭхоКГ показателей во 2-й группе отмечались статистически значимые изменения (P <0,001) КСР и МО; не удалось выявить статистически значимых изменений следующих показателей: КДО (P = 0,179), КСО (P = 0,443), УО (P= 0,088), ФВ (P= 0,319), КДР (P = 0,204) (Таблица 10).

Таблица 10. Динамика основных ЭхоКГ-показателей во 2-й группе, n = 62, Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
КДО, мл	195	184,5–224,0	195	185,2–222,8	0,18
КСО, мл	121	112,0 – 141,0	122,5	113,2 – 140,0	0,44
УО, мл	76,5	72,0 – 86,0	76,5	72,2 – 83,0	0,09
ФВ, %	39	37,0 – 40,0	39	37 – 40	0,32
КДР, мм	61	58 – 62	60	59 – 62	0,20
КСР, мм	52	49 – 54	50	48 – 52	<0,001*
МО, Л	8,5	7,5 – 9,4	6,5	5,8 – 6,9	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона).

При анализе исследуемых параметров исходно в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено (P> 0,05) (Таблица 11).

Таблица 11. Межгрупповые сравнения ЭхоКГ показателей исходно, Me

Показатель	**1-я (n = 64)**		**2-я (n = 62)**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
КДО, мл	196	185,5–224,0	195	184,5–224,0	0,83
КСО, мл	124,5	116,0–141,0	121,0	112,0–141,0	0,60
УО, мл	76,0	72,0–83,8	76,5	72,0–86,0	0,50
ФВ, %	38	37–39	39	37–40	0,07
КДР, мм	62	60–63	61	58,2–62	0,72
КСР, мм	53	49,8–54	52	49–54	0,54
МО, Л	8.0	7,3–8,7	8,5	7,5–9,4	0,28

Примечание: P _статистическая значимость межгрупповых различий.

Используемый метод: U–критерий Манна–Уитни.

Межгрупповой сравнительный анализ исследуемых параметров ЭхоКГ через 6 мес наблюдения показал статистически незначимый характер различий состояния пациентов в исследуемых группах (P>0,05) (Таблица 12).

Таблица 12. Межгрупповые сравнения ЭхоКГ показателей через 6 мес, Me

Показатель	**1-я группа (n = 64)**		**2-я группа (n = 62)**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
КДО, мл	196,5	185,5–224,0	195,0	185,2–222,8	0,720
КСО, мл	125	116–141	122	113–140	0,583
УО, мл	77,0	72,0–84,8	76,5	72,2–83,0	0,903
ФВ, %	39	37–39	39	37–40	0,466
КДР, мм	60	59–61	60	59–62	0,742
КСР, мм	51	48,8–53	50	48–52	0,536
МО, Л	6,5	5,5–7,0	6,4	5,8–6,9	0,558

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05)

P – статистическая значимость межгрупповых различий (U–критерий Манна–Уитни)

При анализе исследуемых параметров через 6 мес наблюдения установлен статистически незначимый характер изменений тяжести состояния пациентов в исследуемых группах (P> 0,05).

Межгрупповые различия оцениваемых показателей ЭхоКГ в сравниваемых группах как исходно, так и через 6 мес были несущественными и статистически незначимыми.

ГЛАВА 4. ИЗМЕНЕНИЕ ИВАБРАДИНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

4.1. Фотоплетизмография

До начала лечения оказались высокими параметры эндотелиальной функции в 1-й группе – индексы: жесткости (SI), аугментации (AI) и отражения (RI), а индекс окклюзии (IO) был ниже нормальных значений. В результате лечения небивололом в течение 6 мес выявлены значительные изменения: уменьшение индексов жесткости, отражения и аугментации (Таблица 13), и увеличение (Рисунок 5) индекса окклюзии (P <0,001).

Таблица 13. ФПГ в 1-й группе, Me (n=64)

Показатель	Исходно		Через 6 мес		P
	Me	Q_1–Q_3	Me	Q_1–Q_3	
AI,%	20,6	17,9 – 26,3	20,2	16,4 – 24,4	< 0,001*
RI,%	36,1	32,4 – 44,9	34,4	30,0 – 43,4	< 0,001*
SI, м/с	8,9	8,3 – 9,9	8,1	7,6 – 9,1	< 0,001*
IO, усл.ед	1,3	1,1 – 1,6	1,9	1,8 – 2,3	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05). P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона). Индексы: AI – аугментации, RI – отражения, SI – жесткости, IO – окклюзии.

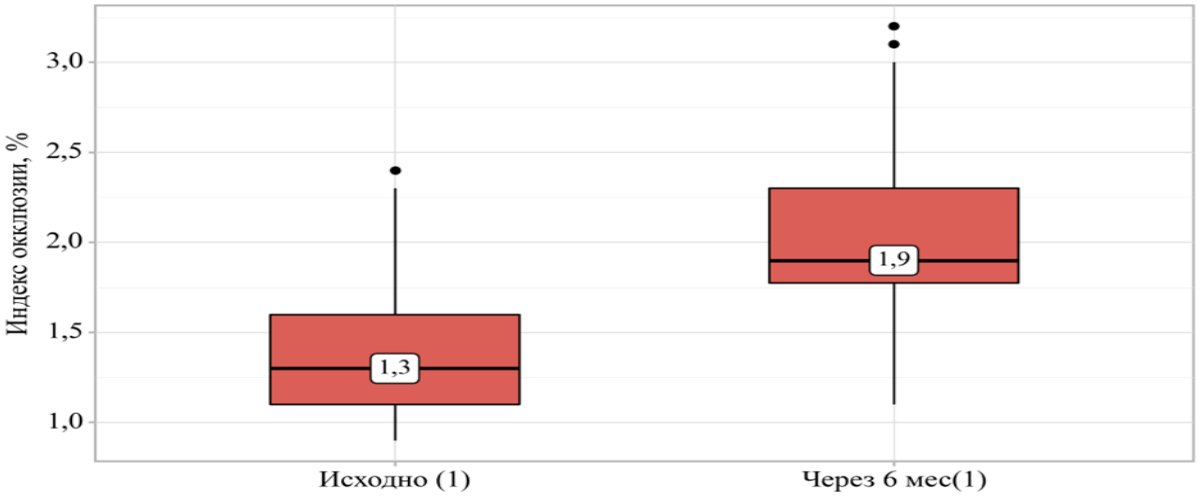

Рисунок 5 – Динамика индекса окклюзии в 1-й группе

Примечание: * – различия показателей индекса окклюзии (IO) по критерию Уилкоксона статистически значимы (P <0,05).

У всех исследуемых (Таблица 14) показателей ФПГ во 2-й группе также в динамике отмечались статистически значимые изменения (p <0,001) и увеличение (Рисунок 6) индекса окклюзии (P <0,001)

Таблица 14. ФПГ во 2-й группе, Me (n=62)

Показатель	Исходно		Через 6 мес		P
	Me	Q_1–Q_3	Me	Q_1–Q_3	
AI,%	20,9	17,9 – 26,3	20,1	17,2 – 25,6	< 0,001*
RI,%	37,5	33,6 – 45,5	37,8	33,0 – 44,4	< 0,001*
SI, м/с	9,2	8,7 – 9,8	8,8	8,1 – 9,3	< 0,001*
IO, усл.ед	1,2	1,1 – 1,4	1,7	1,6 – 1,9	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05). P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона). Индексы: AI – аугментации, RI – отражения, SI – жесткости, IO – окклюзии.

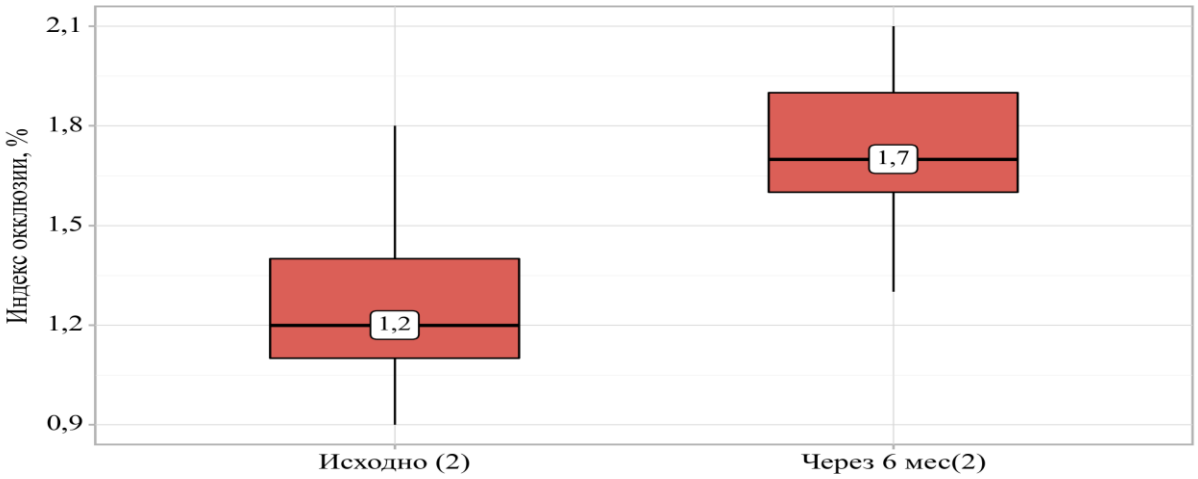

Рисунок 6 – Динамика индекса окклюзии во 2 -й группе.

Примечание: * – различия показателей индекса окклюзии (IO) по критерию Уилкоксона статистически значимы (P <0,001).

При межгрупповом сравнении исследуемых показателей (Таблица 15) нам не удалось выявить исходно значимых различий индексов: аугментации (AI) (p = 0,880), окклюзии (IO) (p = 0,117), отражения (RI) (p = 0,412) и жесткости (SI) (P = 0,222).

Таблица 15. Сравнительный анализ показателей ФПГ в исследуемых группах

Показатель	**1-я группа (n=64)**		**2-я группа (n=62)**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Исходно					
AI,%	20,6	17,9 – 26,3	20,9	17,9 – 26,3	0,880
RI,%	36,1	32,4 – 44,9	37,5	33,6 – 45,5	0,412
SI, м/с	8,9	8,3 – 9,9	9,2	8,7 – 9,8	0,222
IO, усл.ед	1,3	1,1 – 1,6	1,2	1,1 – 1,4	0,117
Через 6 мес					
AI,%	20,2	16,4 – 24,4	20,1	17,2 – 25,6	0,344
RI,%	34,4	30,0 – 43,4	37,8	33,0 – 44,4	0,068
SI, м/с	8,1	7,6 – 9,1	8,8	8,1 – 9,3	0,007*
IO, усл.ед	1,9	1,8 – 2,3	1,7	1,6 – 1,9	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).

P – статистическая значимость межгрупповых различий (U–критерий Манна–Уитни).

При оценке структурно-функциональных параметров по результатам ФПГ и сопоставлении данных через 6 мес между 1-й и 2-й группами были выявлены статистически значимые различия индекса окклюзии (IO) (p <0,001) и индекса жесткости (SI) (p <0,007) - показатели относительно лучше в 1-й группе, что можно объяснить способностью небиволола накапливать оксид азота в эндотелиальных клетках, но не удалось выявить статистически значимых различий между индексами резистентности мелких мышечных артерий (RI) (p = 0,068) и индексами аугментации (AI) (p = 0,344) в сравниваемых группах.

Таким образом, при сравнении исследуемых показателей между 1-й и 2-й группами по результатам ФПГ у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ отмечается относительное уменьшение (улучшение) жесткости и улучшение вазомоторной функции в 1-й группе.

4.2. Холтеровское мониторирование

Для оценки течения ИБС и эффективности проводимого лечения в постинфарктном периоде мы проводили ХМ с помощью компьютерной программы «Кардиотехника 4» (Инкарт, г. Санкт-Петербург). У каждого пациента оценивали число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, динамику ЧСС, регистрировали нарушения ритма и проводимости, суммарную ишемию миокарда. У пациентов с ХСНнФВ часто выявляются нарушения ритма и проводимости, эпизоды болевых и безболевых ишемий миокарда с подъемом и депрессией сегмента ST. Суммарная ишемия миокарда рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного исхода ИБС. ХМ проводили 2 раза: исходно при первом визите и через 6 мес.

При анализе показателей ХМ 1-й группы в динамике (Таблица 16) отмечались помимо эпизодов безболевой ишемии миокарда (p = 0,180) и другие статистически значимые изменения (P <0,001).

Таблица 16. Динамика показателей ХМ в 1-й группе (n = 64), Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Эпизоды болевой ишемии миокарда, n	2,0	1,0–3,0	1,0	1,0–2,0	<0,001*
Длительность эпизодов болевой ишемии миокарда, мин	12,0	7,0-16,0	7,0	5,0–12,0	<0,001
Эпизоды безболевой ишемии миокарда, n	1,0	1,0-2,0	1,0	1,0–2,0	0,180
Длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, мин	8,0	6,0-11,0	6,0	2,0–7,0	<0,001*
Суммарная ишемия миокарда, мин	20,0	16,0-7,0	13,5	7,0–17,0	<0,001*
Наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	53 (82,8)		38 (59,4)		<0,001*
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	58 (90,6)		38 (59,4)		<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона).

При анализе наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у пациентов 1-й группы в динамике отмечались статистически значимые изменения (P <0,001) (тест Макнемара).

Во 2-й группе (Таблица 17) ХМ выявило статистически значимые различия у всех показателей (P <0,001) кроме длительности эпизодов безболевой ишемии миокарда (p = 0,279).

Таблица 17. Динамика показателей ХМ во 2-й группе (n = 62), Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Эпизоды болевой ишемии миокарда, n	2,0	1–3	1,0	1,0 – 2,0	<0,001
Длительность эпизодов болевой ишемии миокарда, мин	13,0	9,0 – 16,0	7,0	5,0 – 9,0	<0,001*
Эпизоды безболевой ишемии миокарда, n	1,0	1,0 – 2,0	1,0	1–1	0,002*
Длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, мин	7,0	2,0 – 8,0	6,0	3,0 – 7,0	0,279
Суммарная ишемия миокарда, мин	19,0	14,0 – 22,0	12,0	8,0 – 15,0	<0,001*
Наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	53 (85,5)		47 (75,8)		0,109
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	59 (95,2)		40 (64,5)		< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона).

Анализ наджелудочковой экстрасистолии во 2-й группе показал, что в динамике статистически значимых изменений не выявлено (P = 0,109). При анализе динамики желудочковой экстрасистолии во 2-й группе выявлены статистически значимые изменения (P <0,001) (тест Макнемара).

Сравнение показателей ХМ (Таблица 18) в обеих группах исходно статистически значимых различий не продемонстрировало.

Таблица 18. Исходные показатели ХМ в обеих группах, Me

Показатель	**Группы исследования**				**P**
	1-я (n = 64)		**2-я (n = 62)**		
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Эпизоды болевой ишемии миокарда, n	2,0	1,0 – 3,0	2,0	1,0 – 3,0	0,73
Длительность эпизодов болевой ишемии миокарда, мин	12,0	7,8 – 16,0	13,0	9,0 – 16,0	0,20
Эпизоды безболевой ишемии миокарда, n	1,0	1,0 – 2,0	1,0	1,0 – 2,0	< 0,11
Длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, мин	8,0	6,0 – 11,0	7,0	4,0 – 8,0	0,23
Суммарная ишемия миокарда, мин	20,0	16,0 -27,0	19,0	14,0 – 22,0	0,12
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	54 (84,4)		53 (85,5)		0,99
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	58 (90,6)		59 (95,2)		0,49

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05). P – статистическая значимость межгрупповых различий (U–критерий Манна–Уитни). Оценка наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (Точный критерий Фишера)

В результате сравнения показателей ХМ обеих групп через 6 мес нам не удалось выявить значимых различий (Таблица 19).

Таблица 19. Динамика показателей ХМ в обеих группах через 6 мес, Me

Показатель	**Группы исследования**				**P**
	Небиволол		**Ивабрадин**		
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Эпизоды болевой ишемии миокарда, n	1,0	1,0 – 2,0	1,0	1,0 – 1,8	0,01*
Длительность эпизодов болевой ишемии миокарда, мин	7,0	5,0 – 12,0	6,0	5,0 – 11,0	0,49
Эпизоды безболевой ишемии миокарда, n	1,0	0 – 1,0	1,0	1,0 – 1,0	0,12
Длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, мин	6,0	4,0 – 7,0	6,0	3,0 – 7,0	0,94
Суммарная ишемия миокарда, мин	13,5	7,0 – 17,0	12,0	8,0 – 15,0	0,27
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	49 (76,6)		47 (75,8)		0,92
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	38 (59,4)		40 (64,5)		0,55

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05). P – статистическая значимость межгрупповых различий (U–критерий Манна–Уитни). Оценка наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (Точный критерий Фишера)

Шансы наличия наджелудочковых экстрасистол через 6 мес во 2-й группе ниже в 1,04 раза, по сравнению с 1-й; различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,959; 95% ДИ: 0,422–2,178). В то же время шансы наличия желудочковых экстрасистол во 2-й группе были выше в 1,244 раза по сравнению с 1-й группой, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,605–2,558).

4.3. Вариабельность ритма сердца

Анализ ВРС показал, что в 1-й группе (Таблица 20) исходно отмечались низкие значения временных (SDNN=29.0, RMSSD=18.0) и спектральных (VLF, LF, HF) показателей. Соотношение LF/HF=2,5, что свидетельствует о преимуществе активности симпатического звена регуляции над парасимпатическим.

Таблица 20. Динамика ВРС у пациентов 1-й группы (n=64) Me

Показатель	Исходно		Через 6 мес		P
	Me	Q_1–Q_3	Me	Q_1–Q_3	
Временные					
SDNN, мс	29,0	23,0 – 34,0	32,0	25,0 -41,0	<0,001*
r-MSSD, мс	18,0	14,0 – 21,2	16,0	14,0 – 22,0	0,491
pNN50,%	3,0	2,0 – 5,0	4,0	2,0 – 6,2	0,109
Спектральные					
VLF, мс^2	2361,5	2060,0 – 2767,2	2395,0	2093,5 – 2770,2	< 0,001*
LF, мс^2	598,0	486,0 -664,0	633,0	517,0 – 713,0	< 0,001*
HF, мс^2	224,5	192 - 274	320,0	280,0 – 392,0	< 0,001*
LF/HF	2,5	2,2 – 3,0	1,7	1,6 – 1,9	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05). P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона)

Через 6 мес лечения статистически значимые изменения выявлены у следующих показателей: SDNN, VLF, LF, HF, LF/HF (P <0,001). Значения спектральных показателей ВРС изменились на фоне лечения в положительную сторону, что сопровождалось нормализацией вегетативного баланса. Соотношение LF/HF за 6 мес уменьшилось до 1,7, что является признаком улучшения вегетативного баланса нервной системы. Не удалось выявить в динамике статистически значимых изменений RMSSD (p = 0,491), pNN50 (P = 0,109).

В динамике во 2-й группе (Таблица 21) также отмечались статистически значимые изменения (P <0,001) почти у всех показателей (SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF, LF/HF), только у pNN50 в динамике не удалось выявить статистически значимых изменений (P = 0,356).

Таблица 21. Динамика ВРС у пациентов 2-й группы (n=62), Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Временные					
SDNN, мс	25,0	20,0 – 32,0	32.0	24,0 – 39,0	<0,001*
r-MSSD, мс	16,0	13,0 – 20,8	14,0	11,0 – 18,0	<0,001*
pNN50, %	3,0	2,0 - 4,8	3,0	2,0 – 4,0	0,356
Спектральные					
VLF, мс^2	876,0	769,2 – 1043,5	901,0	796,0 – 1056,0	<0,001*
LF, мс^2	520	445 - 614	564	492 - 658	<0,001*
HF, мс^2	224	188 - 290	320	280 - 392	<0,001*
LF/HF	2,3	2,1 – 2,8	1,8	1,6 – 2,0	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).
P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона)

При сравнении исходных показателей (Таблица 22) ВРС обеих групп нами были выявлены статистически значимые различия (p <0,001) RMSSD, VLF, LF, что возможно объясняется высокой вариабельностью этих показателей в обеих группах.

Нам не удалось установить статистически значимых различий у SDNN (P = 0,091), HF (P = 0,836), LF/HF (P = 0,099) и pNN50 (P = 0,543).

Таблица 22. Анализ исходной ВРС в сравниваемых группах

Показатель	**1-я (n=64)**		**2-я (n=62)**		**P**
	Me	Q_1–Q_3	Me	Q_1–Q_3	
Временные					
SDNN, мс	29,0	23,0 – 34,0	25,0	20,0 – 32,0	0,091
r-MSSD, мс	18,0	14,0 – 21,2	14,0	11,0 – 18,0	< 0,001*
pNN50, %	3,0	2,0 – 5,0	3,0	2,0 – 4,8	0,543
Спектральные					
VLF, мс^2	2361,5	2060,0 – 2767,2	876,0	769,2 – 1043,5	< 0,001*
LF, мс^2	598,0	485,2 – 672,5	520	445 - 614	< 0,001*
HF, мс^2	224,5	192 - 274	224	188 - 290	0,836
LF/HF	2,5	2,2 – 3,0	2,3	2,1 – 2,8	0,099

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).

P – статистическая значимость межгрупповых различий (U–критерий Манна–Уитни)

При сравнении показателей 1-й и 2-й групп (Таблица 23) через 6 мес были установлены существенные различия у LF/H и F (P = 0,018) и VLF (P <0,001*), у остальных показателей не удалось установить статистически значимых различий.

Таблица 23. ВРС через 6 мес в сравниваемых группах

Показатель	**1-я (n=64)**		**2-я (n=62)**		**P**
	Me	Q_1–Q_3	Me	Q_1–Q_3	
Временные					
SDNN, мс	32.0	24,0 – 39,0	32.0	24,0 – 39,0	0,259
r-RMSSD, мс	16,0	14,0 – 22,0	16,0	13,0 – 20,8	0,215
pNN50, %	4,0	2,0 – 6,2	3,0	2,0 – 4,0	0,055
Спектральные					
VLF, мс^2	2395,0	2093,5 – 2770,2	901,0	796,0 – 1056,0	< 0,001*
LF, мс^2	633,0	517,0 – 713,0	564	492 - 658	0,007*
HF, мс^2	320	280 - 392	325	273 - 374	0,161
LF/HF	1,7	1,6 – 1,9	1,8	1,6 – 2,0	0,018*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).

P – статистическая значимость межгрупповых различий (U–критерий Манна–Уитни)

4.4. Электрокардиограмма высокого разрешения

Анализ динамики ППЖ (Таблица 24) показал, что в 1-й группе отмечались статистически значимые изменения (P <0,001) фильтрованного комплекса TotQRS> 114, продолжительности низкоамплитудных сигналов LAS40>38 и среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс комплексов QRS (RMS40 <20).

Таблица 24. Динамика ППЖ у пациентов 1-й группы, n=64, Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
TotQRS >114, мс	117,5	112,5 -130,7	114,8	109,9 – 125,4	< 0,001*
RMS40<20, мкВ	22	19 - 25	21	18 - 25	< 0,001*
LAS40>38, мс	39	36,0 – 43,0	37,5	33,8 – 41,2	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05).
P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона)

Результаты анализа (Таблица 25) замедления процессов во 2-й группе выявили статистически значимые изменения всех показателей: TotQRS> 4, RMS40 <20, LAS40> 38, (P <0,001).

Таблица 25. Динамика ППЖ у пациентов 2-й группы (n=62), Me

Показатель	**Исходно**		**Через 6 мес**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
TotQRS >114	122	114 -135	120	112 -132	<0,001*
RMS40<20	19	15 - 24	20	16 - 25	<0,001*
LAS40>38	39	36,0 – 43,0	38	33,8 – 41,2	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05). P – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Уилкоксона).

Исходно ППЖ регистрировались часто (Таблица 26) в исследуемых группах (38 – в 1-й группе и 39 – во второй), через 6 мес уменьшилось число пациентов с ППЖ до 31 в 1-й группе и до 33 – во 2-й. Эти изменения в динамике внутри групп статистически значимые (P = 0,035 и P = 0.034 соответственно).

Таблица 26. Сравнительная динамика регистрации ППЖ в группах исследования, n (%)

Группа	**Категории**	**Исходно (1)**	**Через 6 мес (2)**	**P_{1-2}**
		Абс. (%),	**Абс. (%)**	
1-я (a) (n=64)	ППЖ нет	26 (40,6)	33 (51,6	0,035*
	ППЖ есть	38 (59,4)	31 (48,4)	
2-я (b) (n=62)	ППЖ нет	23 (37,1)	29 (46,8)	0,034*
	ППЖ есть	39 (62,9)	33 (53,2)	
P_{a-b}		0,685	0,591	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (P <0,05). P_{1-2} – статистическая значимость внутригрупповых различий (тест Макнемара) P_{a-b} – статистическая значимость межгрупповых различий (Хи-квадрат Пирсона)

При сравнении ППЖ между группами не удалось установить статистически значимых исходных различий (P = 0,685) и через 6 мес (P = 0,591).
Шансы наличия ППЖ во 2-й группе были выше в 1,211 раза по сравнению с 1-й группой, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,602 – 2,438).

Сравнение показателей ППЖ 1-й и 2-й групп исходно не выявило (Таблица 27) статистически значимых различий: RMS40 <20 (P = 0,680), TotQRS> 114 (P = 0,206), LAS40> 38 (P = 0,807).

Таблица 27. Сравнение ППЖ в исследуемых группах

Показатель	**1-я группа (n=64)**		**2-я группа (n=62)**		**P**
	Me	**Q_1–Q_3**	**Me**	**Q_1–Q_3**	
Исходно					
TotQRS >114, мс	117,5	112,5 -130,7	122	114 -135	0,206
RMS40<20, мкВ	22	19 - 25	19	15 - 24	0,680
LAS40>38, мс	39	36,0 – 43,0	39	36,0 – 43,0	0,807
Через 6 мес					
TotQRS >114, мс	114,8	109,9 – 125,4	120	112 -132	0,028*
RMS40<20, мкВ	21	18 - 25	20	16 - 25	0,245
LAS40>38, мс	37,5	33,8 – 41,2	38	33,8 – 41,2	0,637

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).
P – статистическая значимость межгрупповых различий (критерий Манна–Уитни)

Исходя из межгруппового анализа данных через 6 мес, TotQRS> 114 в 1-й группе равен 114,8 мс (рядом с верхней границей нормы), выявлено существенное

различие (P = 0,028) по сравнению со 2-й группой, при сопоставлении других показателей между группами на данном этапе нам не удалось выявить значимых различий: RMS40 <20 (P = 0,245) и LAS40> 38 (P = 0,637).

ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СЕРДЦА

Проведен корреляционный и регрессионный анализ структурно-функциональных ФПГ-параметров сосудистой стенки крупного (SI) и мелкого калибра (RI, IO), ЧСС, суммарной ишемии, а также параметров ВРС в зависимости от функционального класса ХСН.

5.1. Корреляционные связи в группе небиволола

В 1-й группе с ХСН II ФК (Таблица 28) исходно и через 6 мес лечения между параметрами ФПГ (SI, RI, IO), ВРС (SDNN, LF, HA) и суммарной ишемией корреляционной связи не выявлено (P> 0.05).

Таблица 28. Корреляционные связи по Спирмену между ЧСС, ЭД и ЭНС при ХСН II ФК

Критерий	**ЧСС**	**SI**	**RI**	**IO**
Исходно				
ЧСС	-	0.041	0.004	0.003
SDNN	-0.136	-0.026	0.093	0.164
LF	0.122	-0.249	-0.062	0.070
HF	-0.156	-0.126	0.020	0.008
Суммарная ишемия	0.149	0.212	0.235	-0.173
Через 6 мес				
ЧСС	-	0.105	-0.036	0.056
SDNN	0.132	0.045	0.029	-0.147
LF	-0.009	-0.089	0.065	-0.078
HF	-0.198	-0.002	0.090	-0.217
Суммарная ишемия	-0.138	0.064	0.273	-0.149

В группе с ХСН III ФК (Таблица 29) статистически значимой корреляции между ЧСС, ВРС (SDNN, LF, HF), суммарной ишемией и параметрами ФПГ (SI, RI, IO) обнаружить не удалось исходно и через 6 мес (P> 0.05).

Таблица 29. Корреляционные связи по Спирмену между ЧСС, ЭД и ЭНС при ХСН III ФК

Критерий	**ЧСС**	**SI**	**RI**	**IO**
Исходно				
ЧСС	-	0.261	0.037	-0.039
SDNN	-0.142	0.208	-0.101	-0.099
LF	0.055	-0.093	0.206	-0.038
HF	-0.042	0.331	0.331	-0.164
Суммарная ишемия	0.062	-0.379	-0.049	0.051
Через 6 мес				
ЧСС	-	0.498	0.165	0.280
SDNN	0.228	-0.231	-0.214	0.281
LF	0.126	-0.243	0.068	0.229
HF	0.280	0.102	-0.068	-0.004
Суммарная ишемия	-0.362	-0.087	0.233	-0.179

Клинический пример №1

Пациент А.Г., 65 лет, находился с 12.01.2018г. по 24.01.2018г. на стационарном лечении в кардиологическом отделении Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи с диагнозом: ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный кардиосклероз. ХСНнФВ ЛЖ IIA стадии, III ФК по NYHA. Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая АГ, риск 4.

При поступлении жаловался на одышку при ходьбе до 250 м, сердцебиения и перебои в работе сердца; эпизоды повышения и понижения АД.

Длительно страдает АГ с максимальным повышением цифр АД до 170/90 мм. рт. ст. На фоне регулярного приема назначенной антигипертензивной терапии достигнуты целевые значения АД в пределах 110–125/75 мм. рт. ст. С 2014 г.

пациент отмечает появление давящих болей за грудиной при физических нагрузках (ходьба до 100 м), иррадиирущих в левую руку и проходящих в покое или после приема нитроглицерина под язык. Неоднократно лежал в стационаре по поводу вышеуказанных жалоб. В апреле 2016 г. был госпитализирован в стационар по месту жительства по поводу острого инфаркта миокарда. Коронароангиография не проводилась. С конца 2017 года пациент начал отмечать значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам, появление одышки при ходьбе на короткие дистанции, усталость, потливость, дискомфорт в грудной клетке, в связи с чем был направлен на стационарное лечение.

Состояние средней степени тяжести, обусловленное основным заболеванием. Рост: 160 см. Вес: 63 кг. ИМТ: 24,6 кг/м^2. Кожные покровы: обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет.

Дыхание через нос, свободное, жесткое, проводится во все отделы легких, патологических дыхательных шумов нет. ЧДД – 17 в одну минуту. Голосовое дрожание на симметричные участки грудной клетки проводится: одинаково. Зев чистый, катаральных явлений нет.

Верхушечный толчок сердца пальпируется в V межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии. Аускультация сердца: тоны ритмичные, I тон ослаблен на верхушке сердца, акцент II тона над аортой. ЧСС 92 уд/мин. Пульс на лучевых артериях симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД – 125/70 мм. рт. ст. ст.

Печень не увеличена. Периферических отеков нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 138 г/л, эритроциты 4,76х10^{12}/л, лейкоциты – 5,3х10^{9}/л., СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий холестерин – 5,8 ммоль/л, ХС ЛПНП -1,94 ммоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 94 уд/мин, электрическая ось сердца – нормальное положение. В отведениях V_1-V_4 зарегистрирован QS, (перенесенный ИМ передневерхушечной локализации). По сравнению с ЭКГ на руках от мая 2017 г. – без динамики.

ХМ: в течение суток регистрировался синусовый ритм с ЧСС 54 –124 уд/мин. Периоды синусовой аритмии. Пауз более трех секунд не было.

Наджелудочковая эктопическая активность: одиночных экстрасистол – 377 , парных – 6 , «пробежек» тахикардии (3 и более комплексов) – 2 (максимально из 15 комплексов с ЧСС 133 уд. в минуту), бигеминии/тригеминии – 29.

Желудочковая эктопическая активность: одиночных экстрасистол – 18 (мономорфные). Отмечалась горизонтальная депрессия сегмента ST до -1 мм (j+80) -1 мм в отведениях V_5-V_6.

ЭхоКГ: КДО – 210 мл, КСО – 140 мл, УО – 70 мл, МО – 6,3 л/мин. ФВ по методу Симпсона – 33%, КДР – 6,4 см, КСР – 5,2 см; зоны акинеза в перегородочных сегментах ЛЖ.

Тест 6-минутной ходьбы – 248 м. Качество жизни – 95 баллов.

ФПГ: SI-12м/с; RI – 48%; IO – 1,2 усл. ед.

Таким образом, у данного пациента: в течение суток преобладает синусовая тахикардия со средней ЧСС 94 уд/мин. Низкая фракция выброса - 33%, снижение КЖ, уменьшение толерантности к нагрузкам. Также наблюдаются выраженная жесткость крупных сосудов (SI), мелких мышечных артерий (RI), снижение вазомоторной функции на уровне эндотелия мелких мышечных артерий – индекса окклюзии (IO).

Пациенту назначены: небиволол, периндоприл, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон, розувастин. Через 6 мес. проводимого лечения жалоб на ангинозные боли пациент не предъявлял, одышка – при ходьбе до 350 м. Результаты повторного обследования:

Эхо КГ: КСО – 134 мл, КДО – 202 мл, УО – 68 мл, ФВ – 34%, КДР – 6,1 мм, КСР – 5,1 мм. МО- 4,6 л. ЭКГ– ритм синусовый, ЧСС – 68 в 1 мин, *QS* в отведениях V_1-V_3, реверсия Т в I, AVL, V_2-V_6 отведениях.

ХМ – уменьшение количества наджелудочковых (108) и желудочковых (12) экстрасистол. Средняя ЧСС в течение суток – 72 уд\мин.

Тест шестиминутной ходьбы – 316 м.

Качество жизни – 89 баллов. ФПГ**:** SI-10 м/с; RI – 42%; IO -1,6 усл. ед.

В результате проведённого лечения наблюдалась положительная динамика, рекомендовано продолжить вышеперечисленную терапию.

5.2. Изучение корреляционных связей в группе ивабрадина

Во 2-й группе с ХСН II ФК (Таблица 30) до лечения выявлена статистически значимая умеренная прямая связь (ρ = 430, P <0,05) между индексом окклюзии (IO) и активностью парасимпатического звена ВНС (HF); и обратная умеренная связь (ρ = -0,417*, P <0,05) между активностью СНС (LF) и индексом окклюзии (IO).

Статистически значимой корреляции между ЧСС, ВРС (SDNN, HF), суммарной ишемией и параметрами ФПГ (SI, RI, IO) в этой группе через 6 мес не выявлено (P>0.05), только обратная слабая связь (ρ = -0.319, P = 0,05) между активностью СНС (LF) и индексом окклюзии.

Таблица 30. Корреляционные связи по Спирмену между ЧСС, ЭД и ЭНС при ХСН II ФК до и через 6 мес лечения ивабрадином, ρ

Критерий	**ЧСС**	**SI**	**RI**	**IO**
Исходно				
ЧСС	-	-0.155	-0.250	-0.066
SDNN	0.035	-0.068	-0.180	-0.256
LF	0.251	-0.117	-0.254	-0.417*
HF	0.158	-0.152	-0.184,	0.430*
Суммарная ишемия	0.143	-0.279	0.239	0.029
Через 6 мес				
ЧСС		0.254	-0.018	0.157
SDNN	-0.042	-0.127	0.107	-0.090
LF	-0.021	-0.031	-0.143	-0.319*
HF	-0.056	-0.130	0.019	-0.238
Суммарная ишемия	-0.138	-0.186	-0.028	0.044

Отмеченные ∗ корреляции значимы на уровне p <0,05

В группе ХСН III ФК статистически значимой корреляции между ЧСС, ВРС (SDNN, LF, HF), суммарной ишемией и параметрами фотоплетизмографии (SI, RI, IO) исходно не выявлено, P >0.05.

Через 6 мес лечения ивабрадином обнаружена заметная прямая связь между суммарной ишемией и индексом отражения (RI) (ρ = 0.593, P <0.05)

Статистически значимой корреляции (Таблица 31) между другими параметрами после лечения не выявлено.

Таблица 31. Корреляционные связи по Спирмену (ρ) между ЧСС, ЭД и ЭНС при ХСН III ФК до и через 6 мес лечения ивабрадином

Критерий	**ЧСС**	**SI**	**RI**	**IO**
Исходно				
ЧСС		-0.143	0.114	-0.028
SDNN	-0.184	-0.003	-0.034	-0.172
LF	-0.122	0.294	0.310	-0.018
`HF	-0.093	0.137	-0.005	0.126
Суммарная ишемия	-0.271	-0.210	0.002	0.085
Через 6 мес				
ЧСС		-0.153	-0.070	0.294
SDNN	0.132	0.042	0.206	-0.092
LF	-0.009	0.206	0.308	0.078
HF	-0.198	0.159	-0.302	-0.323
Суммарная ишемия	-0.138	0.381	0.593*	0.531

Отмеченные ∗ корреляции значимы на уровне p <0,05

Клинический пример №2

Пациент С.Н., 68 лет, находился в феврале 2019г. в кардиологическом отделении Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи с диагнозом: «ИБС: ХСНнФВ ЛЖ IIA стадии, III ФК по NYHA. Постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск 4».

Жалобы при поступлении на одышку при ходьбе до 200 м, слабость, усталость при незначительных нагрузках. Учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца.

Страдает гипертонической болезнью, максимальные цифры АД –220/110 мм рт. ст. В июне 2017г. был госпитализирован в районную больницу с диагнозом «Острый передний инфаркт миокарда» Коронарография не проводилась. В конце 2018г. стал отмечать появление одышки при физических нагрузках. К врачу не обращался. В январе 2019г. одышка нарастала, появлялась при ходьбе на небольшие расстояния, беспокоили слабость, сердцебиение, в связи с чем был направлен на стационарное лечение.

Состояние средней тяжести, обусловленное СН. Рост – 176 см, масса тела – 86 кг. ИМТ – 27,8.

Дыхание жесткое, проводится по всем отделам легких, несколько ослабленное в базальных отделах, мелкопузырчатые хрипы в базальных отделах с обеих сторон. ЧДД – 17/мин. Голосовое дрожание на симметричные участки грудной клетки проводится одинаково. Бронхофония одинакова с обеих сторон.

Верхушечный толчок сердца пальпируется в V межреберье на 1,5 см кнаружи среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные. ЧСС – 98 в одну минуту. Систолический шум на верхушке сердца. Пульс – 98 в одну минуту. АД – 110/70 мм рт. ст. Печень не увеличена.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 144 г/л, лейкоциты – 6,9 $x10^9$/л, эритроциты – 4,87$x10^{12}$/л, СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови: холестерин – 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,04 ммоль/л, глюкоза – 5,7 ммоль/л.

ЭКГ**:** ритм синусовый, ЧСС 96 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена влево. В отведениях V_1-V_3 зарегистрирован QS, (перенесенный ИМ передне-перегородочной локализации). По сравнению с ЭКГ на руках от июля 2018г.– без динамики.

ХМ: ритм синусовый со средней ЧСС в течение суток – 102 уд/мин, минимальная ЧСС – 61 уд\мин, максимальная ЧСС – 139 уд/мин. Наджелудочковых экстрасистол – 532, желудочковых – 114.

ЭхоКГ: КДО – 234 мл, КСО – 142 мл, УО – 55 мл, МО- 5,4 л/мин. ФВ – 39% по методу Симпсона, КДР – 6,6 см, КСР – 5,3 см; зоны акинеза в перегородочных сегментах ЛЖ. Тест шестиминутной ходьбы – 206 м, что соответствует III ФК. КЖ – 98 баллов. ФПГ: SI-11 м/с; RI – 46%; IO -1,1 условных ед.

Таким образом, у данного пациента в течение суток преобладает синусовая тахикардия со средней ЧСС 102 уд/мин. Низкая фракция выброса – 39%, снижение КЖ, уменьшение толерантности к нагрузкам. Также наблюдаются выраженная жесткость крупных сосудов (SI), мелких мышечных артерий (RI), снижение вазомоторной функции на уровне эндотелия мелких мышечных артерий – индекса окклюзии (IO).

Пациенту были назначены: ивабрадин, периндоприл, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон, розувастатин. Через 6 мес проводимой терапии самочувствие улучшилось, одышка уменьшилась, толерантность к физическим нагрузкам увеличилась. Было проведено повторное обследование и получены следующие результаты: ЭхоКГ: КДО – 230 мл, КСО – 140 мл, УО – 56 мл, ФВ – 39%, КДР – 6,0 мм, КСР – 5,1 мм. МО – 4,6 л.

ЭКГ– ритм синусовый, ЧСС – 72 в одну минуту, QS в отведениях V_1-V_3, реверсия T в I, AVL, V_2–V_6 отведениях.

ХМ – уменьшение количества наджелудочковых (164) и желудочковых (42) экстрасистол. Средняя ЧСС в течение суток – 76 уд/мин.

Тест шестиминутной ходьбы – 304 м (II ФК). КЖ – 90 баллов.

ФПГ: SI-10 м/с; RI – 42%; IO -1,6 условных ед.

В результате проведённого лечения отмечалась положительная динамика, рекомендовано продолжить вышеперечисленное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной и значимой проблемой кардиологии в нынешнее время является хроническая сердечная недостаточность, которая в развитых странах среди взрослого населения встречается у 1–2% и с возрастом прогрессивно увеличивается [10]. У людей с разнообразными патологиями ССС увеличение ЧСС является предиктором сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, необходимость реваскуляризации, госпитализация в связи с ухудшением состояния). Уменьшение же ЧСС благоприятно влияет на прогноз при ИМ и ишемической ХСН и может быть достигнуто назначением различных фармакологических препаратов [19,33]. Уменьшение ЧСС является важным кардиопротективным фактором, поскольку способствует уменьшению потребности в кислороде, что чрезвычайно необходимо как при ИБС, так и при СН [104,136,174].

Чаще других для снижения ЧСС врачами назначаются БАБ, которые снижают заболеваемость и смертность особенно у пациентов, перенесших ИМ, и устраняют множественные системные и внутриклеточные нарушения. Однако они обладают и рядом побочных эффектов, что ограничивает их использование. В то же время селективный блокатор пейсмекерного If-тока синоатриального узла ивабрадин эффективен в уменьшении ЧСС, оказывая противоишемическое действие у пациентов со стенокардией напряжения и улучшая систолическую функцию ЛЖ у пациентов с ИБС и ХСН на фоне лечения другими рекомендованными средствами [33].

Во многих научных исследованиях ивабрадин назначается в качестве дополнительного препарата в сочетании с вдвое уменьшенными суточными дозами БАБ у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде при наличии противопоказаний для последних [145[. Однако все еще не раскрыты основные механизмы благоприятного течения заболеваний при применении ивабрадина, нет ответа на наличие возможности и адекватности полной замены им БАБ, особенно – после перенесённого ИМ. Мы поставили цель в своем исследовании определить влияние ивабрадина на клиническое состояние, КЖ и толерантность

к физической нагрузке, ЭД и ЭНС, которые во многом определяют неблагоприятные исходы ХСН у наших пациентов [2,84].

Клиническое состояние пациентов, перенесших Q-ИМ и с ЧСС более 70 и менее 120 в одну минуту в покое на фоне ХСНнФВ ЛЖ (менее 40% по Sympson), нами было изучено с момента включения их методом случайных чисел в открытое проспективное наблюдательное исследование в достаточно однородные для сравнения две группы с двумя визитами в клинику (первично при регистрации и через 6 мес лечения). В 1-й группе (n = 64) пациенты принимали небиволол на фоне стандартной терапии, включенной в Российские рекомендации по лечению ОСН и ХСН [39,79], во 2-й (n = 62) – ивабрадин. Нами изучены доступными методами, рекомендованными и используемыми другими исследователями [11,13,14,39,44,50,56,57], такие структурно-функциональные и клинические изменения, как толерантность к физической нагрузке, степень тяжести ХСН с определением ФК (тест шестиминутной ходьбы и шкала оценки клинического состояния, КЖ, ЭхоКГ, ЭД сосудов аппаратом «Ангиоскан-01» и электрическая нестабильность сердца с использованием ХМ, ВРС и ЭКГВР.

Определение клинического статуса исследуемых пациентов при сравнении эффективности и безопасности препаратов (небиволол и ивабрадин) имело значение в выявлении факторов, повлиявших на состояние и самочувствие пациентов с ХСН. Среднее значение его по шкале оценки клинического состояния в баллах в 1-й группе пациентов уменьшилось через 6 мес на 18%, во 2-й – на 20% [84]. В 1-й группе в динамике выявлено статистически значимое увеличение дистанции ходьбы на 9,2%, во 2-й – на 12,0% (P <0,001), межгрупповых статистически значимых различий не зарегистрировано (P исходно = 0,08 и через 6 мес = 0,12).

Применение ивабрадина при ХСНсФВ ЛЖ способствует стабильному увеличению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению гемодинамических показателей [119,171]. У пациентов с ИБС и увеличенным давлением наполнения ЛЖ (E/e'>8) замена БАБ на ивабрадин способствовала

уменьшению давления наполнения ЛЖ и улучшению ударного объема при физических нагрузках [203].

Анализ ФК тяжести состояния у пациентов с хронической СНнФВ ЛЖ в динамике показал, что отмечались статистически значимое увеличение числа пациентов III ФК, перешедших во II ФК – 11 (40,7%) в 1-й группе (P <0,001) и – 10 (35,7%) во 2-й группе (P = 0,012). В то же время в динамике не выявлено статистически значимых количественных различий между группами исходно (P = 0,737) и через 6 мес наблюдения (P = 0,051) числа пациентов с разной степенью тяжести сердечной недостаточности. В 1-й группе исследования ЧСС статистически значимо уменьшилась через полгода лечения на 22,4%, во 2-й группе – на 24,8% (P <0,001), в то же время межгрупповые изменения ЧСС были статистически незначимыми через 6 мес (P = 0,860) наблюдения. [2].

Отмечено уменьшение ФК по NYHA на одну ступень у 70% пациентов и на две ступени – у 30%. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев гемодинамических нарушений вследствие симптомной брадикардии, а также других побочных эффектов лечения [203].

Исследование INTENSIFY включило 1956 пациентов с хронической СНнФВ ЛЖ и исходно синусовым ритмом (ЧСС 85±11 уд/мин), которым в условиях поликлинического наблюдения проводилось лечение ивабрадином.
После четырех месяцев лечения отмечено снижение ЧСС в среднем до 67±8,9 уд/мин параллельно с уменьшением количества пациентов с признаками декомпенсации с 22,7% изначально до 5,4% на фоне лечения. Также выявлено уменьшение ФК с 9,6% (I), 51,1% (II), 37,2% (III) и 2,1% (IV) изначально до 24% (I), 60,5% (II), 14,8% (III) и 0,7% (IV) после лечения, соответственно.

Оценку КЖ в группах исследования проводили по Миннесотскому опроснику. По среднему значению в баллах оно в 1-й группе пациентов улучшилось через 6 мес на 4,6%, во 2-й группе – на 3,4%. Необходимо при этом учесть, что 0 баллов – самое высшее КЖ; 105 баллов – самое низкое. –. Следовательно, снижение в процессе лечения числа баллов в обеих группах означает улучшение КЖ пациентов [39].

С целью оценки влияния небиволола и ивабрадина на структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ при ЭхоКГ больным на каждом этапе исследования определяли следующие параметры: ФВ, КДО, КСО, УО, МО, КСР и КДР. Положительные изменения показателей ЭхоКГ (уменьшение КДО и КСО, увеличение ФВ) имеют место при адаптивном ремоделировании ЛЖ, а противоположные (увеличение КСО, КДО, уменьшение ФВ) – при дезадаптивном.

Анализ показателей ЭхоКГ 1-й группы в динамике показал, что статистически значимые изменения конечно-диастолического размера не произошли (Р = 0,562); отмечались статистически значимые изменения в динамике следующих показателей: КСО (Р = 0,003*), УО (Р <0,001*), ФВ (Р = 0,003*), КДР (Р <0,001*), КСР (Р <0,001*), МО (Р< 0,001*). При анализе динамики ЭхоКГ показателей во 2-й группе выявлены статистически значимые изменения МО и КСР (Р <0,001) и не отмечались изменения КСО (Р = 0,443), ФВ (Р = 0,319), КДО (Р = 0,179), УО (Р = 0,088), КДР (Р = 0,204).

Важно отметить также замедление ремоделирования миокарда ЛЖ, регистрируемое при ЭХОКГ. Отмечено увеличение ФВ ЛЖ на 14%, улучшение диастолической функции и уменьшение конечного диастолического давления ЛЖ. У пациентов с перенесенным ИМ, систолической дисфункцией миокарда и гипертрофией ЛЖ добавление к лечению ивабрадина способствовало достижению целевых значений ЧСС, улучшению сократимости миокарда и снижению уровня маркеров перегрузки миокарда (N-концевой фрагмент предсердного натрийуретического пептида) [54].

У пациентов с ИМ и симптомами ОСН добавление к стандартному лечению ивабрадина способствовало стабилизации клинической симптоматики – предотвращению ремоделирования ЛЖ, развития ранней постинфарктной стенокардии и желудочковой тахикардии. Также в группе пациентов, получавших ивабрадин, в сравнении с группой контроля отмечено увеличение сатурации крови кислородом [16].

ЭД является важным фактором патогенеза ССЗ и развития сердечно-сосудистых осложнений, являясь одним из начальных звеньев сердечно-сосудистого континуума [3, 30]. ЭД периферических артерий является значимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС [8,12,17,26,31,47,181,182]. Эффективная коррекция ЭД ассоциирована со значительным улучшением исходов у пациентов с ИБС [182,185,196]. Основные классы препаратов, рекомендованные к применению у пациентов с ИБС и ХСН, – иАПФ [78] и БРА [33, 79] – способствуют улучшению эндотелиальной функции и вазодилатации.

В результате лечения небивололом в 1-й группе в течение 6 мес выявлены значительные изменения ФПГ: уменьшение индекса жесткости на 4,8%, отражения – на 4,7% и аугментации – на 1,9% и увеличение индекса окклюзии – на 41,6% (P <0,001). У всех исследуемых показателей ФПГ во 2-й группе также в динамике обнаружены следующие изменения (P <0,001): уменьшение индексов жесткости – на 4,4%, аугментации – на 1,9% и увеличение индекса окклюзии – на 29,4% (P <0,001).

Таким образом, при оценке структурно-функциональных параметров по результатам ФПГ и сравнении межгрупповых изменений были обнаружены различия индекса жесткости (SI) (p <0,007) и индекса окклюзии (IO) (P <0,001).

При оценке структурно-функциональных параметров по результатам ФПГ и сопоставлении данных через 6 мес между 1-й и 2-й группами были выявлены статистически значимые различия индекса окклюзии (IO) (p <0,001) и индекса жесткости (SI) (p <0,007) - показатели относительно лучше в 1-й группе, что можно объяснить способностью небиволола накапливать оксид азота в эндотелиальных клетках, но не удалось выявить статистически значимых различий между индексами резистентности мелких мышечных артерий (RI) (p = 0,068) и индексами аугментации (AI) (p = 0,344) в сравниваемых группах.

Таким образом, при сравнении исследуемых показателей между 1-й и 2-й группами по результатам ФПГ у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ отмечается

относительное уменьшение (улучшение) жесткости и улучшение вазомоторной функции в 1-й группе.

В исследовании, включившем 2883 добровольца, отмечена положительная корреляция между ЧСС и поток-зависимой вазодилатацией, что говорит об улучшении эндотелиальной функции при тахикардии [94]. Напротив, в других исследованиях указанные параметры обратно взаимосвязаны [167,173].

У пациентов с ИБС часто имеют место бессимптомно протекающие ишемические эпизоды миокарда. Это определяет значимость оценки прогноза течения ИБС и эффективности лечения с учетом как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Лучшим методом для их выявления является ХМ, проведенное нами, используя компьютерную программу «Инкарт» («Кардиотехника», г. Санкт-Петербург).

В 1-й группе обнаружено статистически значимое двукратное уменьшение эпизодов болевой ишемии миокарда, безболевой – на 25%; длительности эпизодов болевой ишемии – на 42% и суммарной – на 35% (Р <0,001). Число наджелудочковых экстрасистол уменьшилось на 28,4%, желудочковых – на 34,5% (Р <0,001). Число наджелудочковых экстрасистол во 2-й группе после полугодового применения ивабрадина в сочетании со стандартным лечением уменьшилось на 11,3% (Р = 0,11), желудочковых экстрасистол – на 32,3% (Р <0,001). В результате сравнения показателей ХМ обеих групп через 6 мес терапии статистических различий нами не выявлено.

По данным ХМ (в течение 6 ч до инфузии и 18 ч после инфузии добутамина), отмечено увеличение числа желудочковых экстрасистол после инфузии добутамина. Лечение ивабрадином способствовало уменьшению количества желудочковых экстрасистол на 43% при скорости введения 5 мкг/кг/мин добутамина, и на 38% – при 10 мкг/кг/мин по сравнению с контрольной группой. В модели ишемии-реперфузии у мышей с поддержанием постоянной ЧСС отмечено уменьшение зоны ишемического повреждения миокарда в группе мышей, получавших ивабрадин [146].

Суммируя результаты исследования, можно отметить улучшение клинических симптомов ХСН на фоне добавления к стандартному лечению ивабрадина у 77,8% пациентов [202].

ВРС рассматривается в настоящее время как мера активности симпатической нервной системы (СНС), и уменьшение ВРС является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти в общей популяции без ССЗ, а также при ряде сердечно-сосудистых патологий, как, например, хроническая СНнФВ ЛЖ [88,191]. Эти результаты подтверждают концепцию причинно-следственной связи дисбаланса автономной нервной системы с гиперактивацией симпатического отдела и прогрессирования ХСН.

Анализ ВРС показал, что в 1-й группе исходно отмечались низкие значения спектральных и временных показателей при соотношении LF/HF = 2,5. Это показывает преимущественную активность симпатической нервной регуляции над парасимпатической. Через полгода терапии небивололом обнаружено статистически значимое различие у соотношения LF/HF (P <0,001). При этом спектральные показатели на фоне лечения изменились в лучшую сторону, что приводило к нормализации баланса ВНС. LF/HF через 6 мес лечения уменьшилось до 1,7, что является признаком улучшения вегетативного баланса нервной системы. В динамике не зарегистрированы статистически значимые изменения RMSSD (p = 0,491) и pNN50 (P = 0,109). Парасимпатическая нервная система подавляет активность If- каналов путем связывания выделяемым нервными окончаниями ацетилхолина с мускариновыми рецепторами [104,136,174].

Во 2-й группе выявлены изменения почти у всех показателей (P <0,001), которые только у pNN не были статистически значимыми (P = 0,36). Сравнение исходных показателей ВРС в обеих группах показало статистическую значимость их различий, что, видимо, связано с высокой вариабельностью в обеих группах этих показателей (p <0,001). При сравнении показателей 1-й и 2-й групп через 6 мес были выявлены существенные различия у LF/HF (P = 0,018) и VLF (P <0,001*), у остальных показателей статистически значимых различий не обнаружено.

Получены свидетельства значительного улучшения тонуса парасимпатической системы у пациентов, получавших комплексное лечение ХСН, включающее иАПФ и БАБ, после восьми месяцев дополнительного приема ивабрадина по сравнению с группой плацебо [118]. Возможные объяснения данного феномена включают в себя удлинение диастолы с улучшением коронарной перфузии и наполнения желудочков, замедление ремоделирования миокарда и улучшение баланса ВНС. Данные наблюдения подтверждены в исследовании на меньшей выборке пациентов (n=48) с кардиомиопатией неишемического генеза, где продемонстрировано увеличение ВРС на фоне присоединения к стандартному лечению ивабрадина в течение восьми недель [161]. Е.О. Травникова и Н.Ш. Загидуллин (2010) [74] показали снижение тонуса СНС (уменьшение низкочастотного и очень низкочастотного компонентов) в острой фармакологической пробе с ивабрадином – 7,5 мг у пациентов с ИБС.

В экспериментальном исследовании на изолированных эмбриональных кардиомиоцитах у мышей, показавших сходные характеристики с таковыми у человека, лечение ивабрадином способствовало увеличению ВРС [146,149]. Напротив, V.J. Dias da Silva et al (2016) [107] в экспериментальном исследовании, выполненном с использованием крыс, показали, что лечение ивабрадином 2мг/кг/сут у активных крыс в течение восьми дней не приводила к изменению нормализованных параметров, отражающих активацию САС.

Неоднократно подтверждено положительное влияние лечения ивабрадином в терапевтических дозах на электрическую стабильность миокарда (показано уменьшение частоты эктопических желудочковых комплексов и увеличение ВРС при отсутствии влияния на продолжительность волны P, интервалов PR, QRS). К сожалению, не проводилось сравнения эффектов ивабрадина и БАБ в работах по изучению влияния этих препаратов на электрическую стабильность миокарда. Ограничение и предотвращение ишемического повреждения миокарда ивабрадином в результате уменьшения потребности в кислороде приводит к сохранению и восстановлению сократительной функции миокарда и уменьшению его электрической негомогенности (основной субстрат аритмий) [62,119,124].

Ивабрадин способен взаимодействовать не только с If-каналами, но и с другими пейсмекерными компонентами [177].

Исследование SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) [160] является основополагающим исследованием результатов применения ивабрадина у пациентов с хронической СНнФВ ЛЖ.

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или повторная госпитализация в связи с дестабилизацией ХСН) в группе плацебо составила 29%, в группе ивабрадина – 24%, что указывает на значимое относительное снижение частоты на 18% [39].

Анализ динамики ППЖ в 1-й группе выявил статистическую значимость различий продолжительности низкоамплитудных сигналов LAS40>38 и фильтрованного комплекса TotQRS> 114 (P <0,001) среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс комплексов QRS (RMS40 <20). Результаты анализа во 2-й группе показали статистическую значимость различий всех показателей: TotQRS> 4, RMS40 <20, LAS40> 38, (P <0,001).

Исходно ППЖ регистрировались часто в исследуемых группах (38 – в 1-й группе и 39 – во второй), через 6 мес уменьшилось число пациентов с ППЖ до 31 в 1-й группе и до 33 – во 2-й. Эти изменения внутри групп оказались статистически значимыми (P = 0,03). Сравнение показателей ППЖ между группами не выявило статистическую значимость различий через 6 мес (P = 0,59).

Исходя из межгруппового анализа данных через 6 мес, TotQRS> 114 в 1-й группе равен 114,8 мс (рядом с верхней границей нормы), выявлено существенное различие (P = 0,028) по сравнению со 2-й группой, при сопоставлении других показателей между группами на данном этапе нами не обнаружено значимых различий: RMS40 <20 (P = 0,24) и LAS40> 38 (P = 0,64).

У пациентов с ХСН III ФК статистически значимой корреляции между ЧСС, показателями ВРС, суммарной ишемией и параметрами ФПГ (SI, RI, IO) нами не обнаружено исходно и через 6 мес. Во 2-й группе с ХСН II ФК до лечения ивабрадином выявлена статистически значимая умеренная прямая связь (ρ = 430, P <0,05) между индексом окклюзии (IO) и активностью парасимпатического звена

ВНС (HF) и обратная умеренная связь (ρ = –0,417∗ , P <0,05) между активностью СНС (LF) и индексом окклюзии (IO). Через 6 мес лечения выявлена только обратная слабая связь (ρ = -0.319, P = 0,05) между активностью СНС (LF) и индексом окклюзии.

Во 2-й группе с ХСН II ФК до лечения ивабрадином выявлена статистически значимая умеренная прямая связь (ρ = 430, P <0,05) между индексом окклюзии (IO) и активностью парасимпатического звена ВНС (HF) и обратная умеренная связь (ρ = -0,417*, P <0,05) между активностью СНС (LF) и индексом окклюзии (IO). Через 6 мес лечения выявлена только обратная слабая связь (ρ = –0,319, P = 0,05) между активностью СНС (LF) и индексом окклюзии.

Таким образом, в результате проведенного открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования цель достигнута, задачи выполнены.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и с частотой сердечных сокращений более 70/мин в постинфарктном периоде в результате полугодового лечения небивололом в составе стандартной терапии в 1-й группе увеличилась дистанция шестиминутной ходьбы на 9,2% и уменьшилась ЧСС на 22,4%; при лечении ивабрадином во 2-й группе – на 12,0% и 24,8% соответственно (P <0,001).

2. В 1-й группе улучшились качество жизни пациентов на 4,6%, конечно-систолический и ударный объёмы, фракция выброса, конечно-диастолический и систолический размеры, минутный объём сердца и увеличилось на 40,7% число перешедших из исходного III ФК во II ФК (P <0,001); во 2-й группе улучшились – качество жизни – на 3,4%, конечно-систолический размер и минутный объём сердца (P <0,001), увеличилось число пациентов со снижением ФК – на 35,7% (P = 0,01).

3. В 1-й группе при фотоплетизмографии выявлены уменьшение индексов жесткости – на 4,8%, отражения – на 4,7%, аугментации – на 1,9% и увеличение индекса окклюзии – на 41,6%. Во 2-й группе отмечались уменьшение индексов жесткости – на 4,4%, аугментации – на 1,9% и увеличение индекса окклюзии – на 29,4% (P <0,001). Эти изменения свидетельствуют об улучшении параметров эндотелиальной функции сосудов.

4. В группе небиволола выявлено двукратное уменьшение болевой, на 35% – суммарной и на 25% – безболевой ишемии миокарда. Зарегистрировано уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол на 28,4% и желудочковых – на 34,5% (P <0,001). В группе ивабрадина наджелудочковая экстрасистолия уменьшилась на 11,3% (P = 0,11), желудочковая – на 32,3% (P <0,001).

5. Через 6 мес лечения одинаково положительные изменения произошли в обеих испытуемых группах пациентов у спектральных показателей вариабельности ритма сердца (соотношение LF/HF уменьшилось до 1,7), что является признаком улучшения вегетативного баланса нервной системы (P <0,001). Число пациентов

с поздними потенциалами желудочков уменьшилось в 1-й группе на 18%, во 2-й – на 15%. При межгрупповом сравнении обнаружены существенные различия у LF/HF (P = 0,02) и VLF (P <0,001).

6. Улучшение небивололом и ивабрадином в составе стандартной терапии параметров эндотелиальной функции сосудов (Ангиоскан-01), электрической стабильности сердца (Холтеровское мониторирование, ЭКГ высокого разрешения), ремоделирования сердца (эхокардиография) способствуют эквивалентному улучшению клинического статуса (тест шестиминутной ходьбы, качество жизни) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и с частотой сердечных сокращений более 70/мин в постинфарктном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и с частотой сердечных сокращений более 70/мин в постинфарктном периоде при наличии противопоказаний для бета-адреноблокаторов и плохой переносимости они могут быть заменены ивабрадином с учетом их эквивалентности.
2. Для выявления электрической нестабильности сердца у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ, перенесших ИМ, с ЧСС более 70/мин рекомендуется определение ВРС, регистрация ЭКГ высокого разрешения и ХМ.
3. Для контроля эффективности лечения пациентов с ХСНнФВ целесообразно проводить тест шестиминутной ходьбы и определить КЖ в динамике по Миннесотскому опроснику для больных с ХСН.
4. Препаратами выбора для улучшения эндотелиальной функции сосудов и электрической стабильности сердца у пациентов с ХСН с ЧСС более 70/мин в составе стандартной терапии могут быть небиволол и ивабрадин с раздельным или сочетанным их использованием.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфат

БАБ – бета-адреноблокаторы

БИМ – безболевая ишемия миокарда

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность ритма сердца

ДИ – доверительный интервал

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КЖ – качество жизни

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

МО – минутный объем

НРС – нарушения ритма сердца

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

ППЖ – поздние потенциалы желудочков

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатоадреналовая система

СНС – симпатическая нервная система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФПГ – фотоплетизмография

ХМ – Холтеровское мониторирование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКГВР – электрокардиограмма высокого разрешения

ЭНС – электрическая нестабильность сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (ГОСТ 7.100.2018)

1. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр Рекорд-3 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 23–30. – doi 10.15829/1560-4071-2018-3-31-36.
2. Абдуллаев, А. А. Профилактика Ивабрадином и Небивололом прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовой тахикардией в постинфарктном периоде / А. А. Абдуллаев, У. А. Исламова // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 1. – С. 53–56.
3. Абдуллаева, Ч. А. Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ч. А. Абдуллаева, У. К. Камилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 16–19. – doi 10.15829/1728-8800-2016-1-16-19.
4. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов / Ю. В. Котовская, А. Н. Рогоза, Я. А. Орлова, И. Н. Посохов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 95–109. – doi 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109.
5. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1(61). – С. 4–15. – doi 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
6. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях /Ю. И. Рагино, Е. В. Стрюкова, И. С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 26–29. – doi 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29.
7. Ахмедова, Э. Б. Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма / Э. Б. Ахмедова, Б. У. Марданов, М. Н. Мамедов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 426–430.

8. Багдасарян, А. Г. Дисфункция эндотелия при болезнях периферических артерий и вен / А. Г. Багдасарян, К. К. Криволапов, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 2. – С. 54–60.
9. Богатырева, М.М. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике / М.М. Богатырева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018 .–Т 6 .– № 20 .– С. 5–14.
10. Бойцов, С. А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С. А. Бойцов // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 5-8. – doi 10.26442/00403660.2022.01.201317.
11. Бубнова, М. Г. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации / М. Г. Бубнова, А. Л. Персиянова-Дуброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 102–111. – doi 10.15829/1728-8800-2020-2561.
12. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 202–208.
13. Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда / Н. У. Закиров, А. Г. Кеворков, А. Ш. Расулов, Э. Я. Турсунов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 133–138. – doi 10.20996/1819-6446-2020-02-19.
14. Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде / А. А. Абдуллаев, Р. М. Гафурова, У. А. Исламова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 438–446.
15. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Н. И. Булаева, О. И. Громова, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 42–55. – doi 10.15275/kreatkard.2015.03.04

16. Взаимосвязь электрической нестабильности миокарда и постинфарктного ремоделирования у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. Э. Олейников, Ю. А. Барменкова, Е. В. Душина, А. В. Голубева // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 10. – С. 14–25. – doi 10.18087/cardio.2021.10. n1626.
17. Власов, Т. Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? / Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2(70). – С. 19–27. – doi 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
18. Влияние блокатора каналов If ивабрадина на показатели функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в период стабильного течения заболевания / А. Д. Комлев, А. И. Кузяев, Г. М. Ласкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 3. – С. 23–25.
19. Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью / А. А. Абдуллаев, С. Н. Маммаев, А. А. Анатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 52–58. – doi 10.15829/1560-4071-2020-1-3592.
20. Возможности контурного анализа пульсовой волны в диагностике раннего сосудистого старения / А. М. Туктаров, А. Е. Филиппов, А. А. Обрезан, Л. В. Куколь // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 356–362. – doi 10.20996/1819-6446-2020-06-15.
21. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология. – 2022. – № 62 (1). – С. 65-71. https://doi.org/10.18087/cardio.2022.1.n1952
22. Вытриховский, А. И. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. И. Вытриховский // Журнал

Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 47–50. – doi 10.25298/2221-8785-2018-16-1-47-50.

23. Гайзер, Л. К. Лечение ишемической болезни сердца на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Л. К. Гайзер // Медицина. – 2013. – № 6. – С. 11–12.
24. Галин, П. Ю. Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и её прогностическая информативность / П. Ю. Галин, Д. В. Сермягин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 26–30. – doi 10.15829/1560-4071-2016-8-26-30.
25. Гиляревский, С. Р. Терапевтическое воздействие на частоту сердечных сокращений: видимая простота и реальная сложность / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, И. М. Кузьмина // Медицинский совет. – 2016. – № 13. – С. 74–80. – doi 10.21518/2079-701X-2016-13-74-80.
26. Горшков, А. Ю. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? / А. Ю. Горшков, А. А. Федорович, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 62–68. – doi 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68.
27. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, Л. А. Белякова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 17–28. – doi 10.15829/1560-4071-2021-4035.
28. Дисфункция эндотелия - ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, М. А. Хорева, И. В. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 84–91.
29. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В. В. Киреева, Н. В. Кох, Г. И. Лифшиц, К. А. Апарцин // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 10. – С. 64–68.

30. Жарикова, Е. С. Предикторы неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Е. С. Жарикова, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 219–226. – doi 10.22363/2313-0245-2017-21-2-219-226.
31. Закирова, Н. Э. Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца / Н. Э. Закирова, А. Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 5. – С. 488–494. – doi 10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494.
32. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, И. М. Ким [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 99–102. – doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-99-102.
33. Ивабрадин в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде / А. А. Абдуллаев, А. А. Анатова, У. А. Исламова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 3(28). – С. 52–58.
34. Ивабрадин в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний - реалии и перспективы / А. Н. Голосова, С. В. Гацура, Е. А. Ульянова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 68–76. – doi 10.18087/cardio.2018.2.10088.
35. Ильницкий, А. Н. Возможности использования ивабрадина (Кораксана) у больных пожилого и старческого возраста с синдромом полиморбидности / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, Л. В. Прядко // CardioСоматика. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 33–36.
36. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение / А. В. Фролов, Т. Г. Вайханская, О. П. Мельникова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 12. – С. 55–61. – doi 10.15829/1560-4071-2019-12-55-61.

37. Канорский, С. Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? / С. Г. Канорский, Ю. В. Борисенко // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 85–89. – doi 10.18087/cardio.2018.6.10154.
38. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии / Ю. А. Васюк, В. В. Несветов, Е. Н. Ющук, М. М. Щербак // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 68–75. – doi 10.18087/cardio.2019.7.2651.
39. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 56. – С. 8–158. – doi 10.18087/cardio.2475.
40. Ковалев, С. А. Эффективость коррекции коронарной и сердечной недостаточности ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда / С. А. Ковалев, В. Н. Белов, Е. А. Белова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – С. 54. – doi 10.12737/4790.
41. Кулагина, Т. Ю. Новые алгоритмы оценки функции миокарда по данным эхокардиографии / Т. Ю. Кулагина, Ю. Н. Беленков, В. А. Сандриков // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 48–55. – doi 10.18087/cardio.2019.11.10273.
42. Лечение ивабрадином пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Хамаева, Ф. И. Белялов, Л. В. Керзина [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 1. – С. 15–19.
43. Лопатин, Ю. М. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / Ю. М. Лопатин // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 5–11. – doi 10.18565/cardio.2015.5.5-11.

44. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров ; Л. М. Макаров. – 4-е изд.. – Москва : Медпрактика-М, 2017. – 504 с. – ISBN 978-5-98803-362-2.
45. Малахов, А. И. Результаты 16-недельной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей бронхиальной астмой вне обострения препаратами ивабрадин (кораксан) и верапамил SR (изоптин ср) / А. И. Малахов, Ю. В. Лиходеева, О. В. Магницкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1(37). – С. 31–34.
46. Маркеры электрической нестабильности в оценке течения коронарной реперфузии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / В. Э. Олейников, Е. В. Душина, Ю. А. Гуськова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 121–127. – doi 10.15829/1560-4071-2017-1-121-127.
47. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665. – doi 10.17750/KMJ2015-659.
48. Миклишанская, С. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, Н. В. Шестакова // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75–81. – doi 10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
49. Молекулярные механизмы заболеваний сердечно-сосудистой системы : Лекционные очерки / М. А. Пальцев, В. А. Бунин, Н. С. Линькова [и др.]. – Санкт-Петербург : ООО «Эко-Вектор», 2021. – 160 с. – (Молекулярная патология). – ISBN 978-5-907201-26-2.
50. Неинвазивные электрофизиологические предикторы и биомаркеры угрожающих жизни аритмий у больных ишемической болезнью сердца: данные 2-летнего проспективного наблюдения / Е. З. Голухова, О. И. Громова, В. Ю. Мерзляков [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 6. – С. 5–14. – doi 10.18565/cardio.2015.6.5-14.

51. Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–7. – doi 10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.
52. Опыт применения Небиволола при хронической сердечной недостаточности / Е. Привалова, Ю. Данилогорская, Е. Железных, Л. Князева // Врач. – 2008. – № 3. – С. 35–38.
53. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Д. П. Сичинава [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 432–438. – doi 10.20996/1819-6446-2020-06-11.
54. Оценка влияния ивабрадина на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А. А. Кастанаян, А. А. Зубкова, А. П. Белицкий [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-2. – С. 286–290.
55. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии / Е. П. Кособян, И. Р. Ярек-Мартынова, А. С. Парфенов [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 55–59.
56. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Ф. М. Богатырева, В. Ю. Каплунова, М. В. Кожевникова [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 16–21. – doi 10.18087/cardio.2021.12.n1718.
57. Парфенов, А. С. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса"Ангиоскан-01" / А. С. Парфенов // Поликлиника. – 2012. – № 2-1. – С. 70–74.
58. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных

регионах Российской Федерации Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С. А. Бойцов, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 19–28. – doi 10.17116/Cardiobulletin20231802119.

59. Перепеч, Н. Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? / Н. Б. Перепеч // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 82–91.

60. Подзолков, В.И. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности/В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, Ю.Г. Беляев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т.5, № 17. – С. 674 – 682. – doi:10.20996/1819-6446-2021-10-05.

61. Применение селективного ингибитора If-каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с высокой частотой сердечных сокращений / Ю. Н. Беленков, И. С. Ильгисонис, Ю. И. Найманн [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 60–65. – doi 10.18087/cardio.2019.10.n601.

62. Прогнозирование электрической нестабильности миокарда у пациенток с пролапсом митрального клапана / М. Ю. Сметанин, Т. Е. Чернышова, Л. Т. Пименов, Э. Р. Сабирзянова // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 10. – С. 43–46.

63. Прогнозирование электрофизиологической нестабильности миокарда в острейшем периоде острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST как индикатор эффективности профилактики внезапной сердечной смерти / О. А. Осипова, Л. В. Шеховцова, Р. Н. Шепель [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 81–86. – doi 10.17116/profmed20212405181.

64. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты Российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV / Н. В. Погосова, Р. Г. Оганов,

С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 20–26. – doi 10.15829/1728-8800-2017-5-20-26.

65. Ранние предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда / В. Э. Олейников, Е. В. Душина, А. В. Голубева, Ю. А. Барменкова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 84–93. – doi 10.18087/cardio.2020.11.n1309.

66. Роль эндотелиальной дисфункции в прогнозе острого коронарного синдрома / М. Г. Алиева, М. З. Саидов, А. А. Абдуллаев, З. К. Абдулхаликова // Интенсивная терапия критических состояний: Материалы I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию ДГМУ, Махачкала, 28–29 апреля 2017 года / Под редакцией А.А. Абусуева и Б.А. Абусуевой. – Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет, 2017. – С. 37–39.

67. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (риф-хсн): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр / С. Н. Терещенко, Н. В. Романова, И. В. Жиров [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 6(99). – С. 418–426. – doi 10.18087/RHFJ.2016.6.2276.

68. Сагайдачный, А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А. А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3(67). – С. 5–22. – doi 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

69. Седов, А. В. Неинвазивные электрофизиологические маркеры высокого риска фатальных событий у больных с дилатационной кардиомиопатией / А. В. Седов, Д. А. Царегородцев, В. А. Сулимов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 50–61. – doi 10.15829/1560-4071-2017-2-50-61.

70. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А. В. Шабров, А. Г. Апресян, А. Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742. – doi 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.

71. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201–250. – doi 10.15829/1560-4071-2020-4076.
72. Сукманова, И. А. Метаболические показатели, маркеры функции эндотелия и оксидативного стресса у пациентов пожилого возраста с систолической и диастолической ХСН / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов // Журнал сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 2(52). – С. 111–114.
73. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, Л. А. Белякова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 57–65. – doi 10.15829/1560-4071-2020-3853.
74. Травникова, Е. О. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола тартрата на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения / Е. О. Травникова, Н. Ш. Загидуллин // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 518.
75. Трухан, Д. И. Ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин - препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Д. И. Трухан // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 77–81.
76. Фатеева, В. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В. В. Фатеева, О. В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 107–111. – doi 10.17116/jnevro201711741107-111.
77. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 7–13. – doi 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
78. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д. С.

Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14. – doi 10.18087/cardio.2021.4.n1628.

79. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374. – doi 10.15829/1560-4071-2020-4083.
80. Шапошник, И. И. Эффективность применения ивабрадина при хронической сердечной недостаточности / И. И. Шапошник // Терапия. – 2017. – Т. 16, – № 6.– С. 64–69.
81. Швец, Д. А. Количественная оценка нарушений локальной сократимости левого желудочка при ишемической болезни сердца / Д. А. Швец, С. В. Поветкин // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 5. – С. 13–22. – doi 10.18087/cardio.2018.5.10116.
82. Ших, Е. В. Эндотелиальная дисфункция и регуляторные пептиды / Е. В. Ших, Е. В. Реброва // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 205–210. – doi 10.17116/kardio202316021205.
83. Шляхто, Е. В. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? / Е. В. Шляхто, Е. И. Баранова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 10–18. – doi 10.15829/1560-4071-2020-3983.
84. Эквивалентность ивабрадина и небиволола в контроле частоты сердечных сокращений, улучшении толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде / А. А. Анатова, А. А. Абдуллаев, У. А. Исламова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 10.
85. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза / А. В. Пизов, Н. А. Пизов, О. А. Скачкова, Н. В. Пизова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4, № 35(410). – С. 28–33. – doi 10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33.
86. Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью / В. В. Евдокимов, Е. Н. Ющук, А. Г.

Евдокимова, Р. И. Стрюк // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 78–83. – doi 10.26442/20751753.2019.5.190433.

87. Эффективность и безопасность комбинации β-адреноблокатора бисопролола и ингибитора 1f-каналов ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких / Ф. Т. Агеев, Г. В. Макарова, И. Ф. Патрушева, Я. А. Орлова // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 10. – С. 22–26.

88. 2016 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)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129–2200. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

89. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) /B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39(2). – P. 119–177. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

90. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726. – doi 10.1093/eurheartj/ehab368.

91. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145(18). – P. e895–1032. – doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

92. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry / P. Joseph, H. Dokainish, T. McCready [et al.] // Am Heart J. – 2020. – Vol. 227. – P. 56–63. – doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.002.

93. Alem, M.M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. / M.M. Alem // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20(13). – P. 3198. – doi: 10.3390/ijms20133198.
94. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139(10). – P. e56–e528. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
95. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages / A.P. Avolio, T. Kuznetsova, G.R. Heyndrickx [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2018. – Vol. 1065. – P. 153–168. – doi: 10.1007/978-3-319-7793.
96. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J.D. Humphrey [et al.] // Circ Res. – 2021. – Vol. 128(7). – P. 864–886. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
97. Association Between Arterial Stiffness and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / C. Chi, Y. Liu, Y. Xu [et al.] // Front Cardiovasc Med. –2021. – Vol. 8. – P. 707162. – doi: 10.3389/fcvm.2021.707162.
98. Baevsky, R.M. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods / R.M. Baevsky, M.B. Roman, A.G. Chernikova //Cardiometry. – 2017. – Vol. 10. – P. 66–76; – doi:10.12710/cardiometry.2017.10.6676
99. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) / van D.J. Veldhuisen, A. Cohen-Solal, M.тBöhm [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53(23). – P. 2150–2158. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.046.
100. Bielecka-Dabrowa, A. Novel drugs for heart rate control in heart failure / A. Bielecka-Dabrowa, S. von Haehling, J. Rysz, M. Banach // Heart Fail Rev. –2018. – Vol. 23 (4). – P. 517–525. – doi 10.1007/s10741-018-9696-x.

101. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate / O. Monfredi, A. E. Lyashkov, A. B. Johnsen [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64 (6). – P. 1334–43. – doi 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782.

102. Braunwald, E. Heart failure / E. Braunwald // JACC Heart Fail. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 1–20. – doi 10.1016/j.jchf.2012.10.002.

103. Capillary density: An important parameter in nailfold capillaroscopy / Z. Emrani, A. Karbalaie, A. Fatemi, M. Etehadtavakol, B.E. Erlandsson // Microvasc Res. – 2017. – Vol. 109. – P. 7–18. – doi: 10.1016/j.mvr.2016.09.001.

104. Cardiac rehabilitation following an acute coronary syndrome: Trends in referral, predictors and mortality outcome in a multicenter national registry between years 2006-2013: Report from the Working Group on Cardiac Rehabilitation, the Israeli Heart Society / F. Chernomordik, A. Sabbag, B. Tzur [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2017. – Vol. 24(2). – P. 123–132. – doi: 10.1177/2047487316680692.

105. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2008. – Vol. 2(2). – P. 79–88. – doi: 10.1177/1753944708089696.

106. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice / A. Drouin, M. E. Gendron, E. Thorin [et al.] // Br J Pharmacol. – 2008. – Vol. 154 (4). – P. 749–757. – doi 10.1038/bjp.2008.116.

107. Chronic Treatment with Ivabradine Does Not Affect Cardiovascular Autonomic Control in Rats / F. C. Silva, F. A. Paiva, F. C. Müller-Ribeiro [et al.] // Front Physiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 305. – doi 10.3389/fphys.2016.00305.

108. CIBIS-ELD Investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. / F. Edelmann, L. Musial-Bright, G. Gelbrich [et al.] // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4 (2). – P. 140–doi 10.1016/j.jchf.2015.10.008.

109. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan / T. Shiga, A. Suzuki, S. Haruta [et al.] // ESC Heart Fail. – 2019. – Vol. 6(3). – P. 475–486. – doi: 10.1002/ehf2.12418.

110. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study / K. Takagi, S. Ishihara, N. Kenji [et al.] // I Cardiol. – 2020. – Vol. 76(2). – P. 171–176. – doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.013

111. Complex electrophysiological remodeling in postinfarction ischemic heart failure / B. Hegyi, J. Bossuyt, L.G. Griffiths [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2018. – Vol. 115(13). – P. E3036–E3044. – doi: 10.1073/pnas.1718211115.

112. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P Boutouyrie, P.G. Cunha [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74(2). – P. 218–228. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.

113. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review / M. G. Del Buono, R. Montone, M. A. Camilli [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 78 (13). – P. 1352–1371. – doi 10.1016/j.jacc.2021.07.042.

114. Cyr, A. R. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A. R. Cyr, L. V. Huckaby, S. S. Shiva, B. S. Zuckerbraun // Crit Care Clin. – 2020. – Vol. 36 (2). – P. 307–321. – doi 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

115. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort / S. Lejeune, C. Roy, A. Slimani [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 48. – doi: 10.1186/s12933-021- 01242-5.

116. Differential effects of heart rate reduction by atenolol or ivabradine on peripheral endothelial function in type 2 diabetic patients / R. Nerla, A. Di Franco, M. Milo [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98 (24). – P. 1812–1816. – doi 10.1136/heartjnl-2012-302795.

117. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress / S. Kröller-Schön, E. Schulz, P. Wenzel [et

al.] // Basic Res Cardiol. – 2011. – Vol. 106 (6). – P. 1147–1158. – doi 10.1007/s00395-011-0227-3.

118. Effect of Combining Ivabradine and β-Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. / E.A. Bocchi, M. Böhm, J.S. Borer [et al.] //Cardiology. – 2015. – Vol. 131(4). – P. 218–224. – doi: 10.1159/000380812.

119. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial / W. Kosmala, D. J. Holland, A. Rojek [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62 (15). – P. 1330–1338. – doi 10.1016/j.jacc.2013.06.043.

120. Effect of ivabradine on endothelial function in diastolic and right heart failure patients / A. Orea-Tejeda, K. Balderas-Muñoz, L. Castillo-Martínez [et al.] // Cardiol Res Pract. – 2013. – Vol. 2013. – P. 603913. – doi 10.1155/2013/603913.

121. Effect of ivabradine-induced heart rate reduction on flow-mediated dilation measured with high-sensitivity ultrasound in patients with stable coronary heart disease / N. Jochmann, F. Schröter, F. Knebel [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2014. – Vol. 31. – P. 12–15. – doi 10.1186/1476-7120-12-5.

122. Effective suppression of atrial fibrillation by ivabradine: Novel target for an established drug? / G. Frommeyer, M. Sterneberg, D. G. Dechering [et al.] // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 236. – P. 237–243. – doi 10.1016/j.ijcard.2017.02.055.

123. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. / F. Liu, Y. Chen, X. Feng [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(3). – P. e90555. – doi: 10.1371/journal.pone.0090555.

124. Effects of ivabradine and beta-blocker therapy on dobutamine-induced ventricular arrhythmias / K. U. Mert, G. Ö. Mert, B. Morrad [et al.] // Kardiol Pol. – 2017. – Vol. 75 (8). – P. 786–793. – doi 10.5603/KP.a2017.0094.

125. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure / N. Ulu, R. H. Henning, M. Goris [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2009. – Vol. 53 (1). – P. 9–17. – doi 10.1097/FJC.0b013e318193dfce.

126. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy / J. C. Tardif, E. O'Meara, M. Komajda [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32 (20). – P. 2507–2515. – doi 10.1093/eurheartj/ehr311.

127. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study / V. M. Conraads, M. Metra, O. Kamp [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 219–225. – doi 10.1093/eurjhf/hfr161.

128. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Kishimoto, M. Kajikawa, T. Maruhashi [et al.] // Int J Cardiol. –2017. – Vol. 231. – P. 181–187. – doi: 10.1016/j.jjeard.2017.01.024

129. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state-of-the-art review / M. Veerasamy, A. Bagnall, D. Neely [et al.] // Cardiol Rev. – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 119–129. – doi 10.1097/CRD.0000000000000047.

130. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications / I.K. Kwaifa, H. Bahari, Y.K. Yong [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10(2). – P. 291. – doi: 10.3390/biom10020291.

131. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // Cardiovasc Res. – 2021. – Vol. 117 (1). – P. 29–42. – doi 10.1093/cvr/cvaa085.

132. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19(12). – P. 1574–1585. – doi: 10.1002/ejhf.813.

133. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22(8). – P. 1342–1356. – doi: 10.1002/ejhf. 1858.

134. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C.P. Gale [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41(1). – P. 12–85. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

135. Fan, Y. Prognostic value of six-minute walk distance in patients with heart failure: A meta-analysis / Y. Fan, X. Gu, H. Zhang // Eur J Prev Cardiol. – 2019. – Vol. 26(6). – P. 664–667. – doi: 10.1177/2047487318797400.

136. Ferreira, J. To be or not to be referred for cardiac rehabilitation after acute coronary syndrome / J. Ferreira // Rev Port Cardiol. – 2017. – Vol. 36(3). – P. 177–178. English, Portuguese. – doi: 10.1016/j.repc.2017.01.001.

137. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40(3). – P. 237–269. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

138. Gimbrone, M. A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Gimbrone Jr, G. García-Cardeña // Circ Res. – 2016. – Vol. 118 (4). – P. 620–636. – doi 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

139. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P.M. Becher, L.H. Lund [et al.] // Cardiovasc Res. – 2023. – Vol. 118(17). – P. 3272–3287. – doi:10.1093/cvr/cac013.

140. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 / G.A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70(1). – P. 1–25. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.

141. Godo, S. Endothelial Functions / S. Godo, H. Shimokawa // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2017. – Vol. 37 (9). – P. e108–e114. – doi 10.1161/ATVBAHA.117.309813.

142. Golbidi, S. Smoking and Endothelial Dysfunction/ S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // Curr Vase Pharmacol. – 2020. – Vol. 18(1). – P. 1–11. – doi: 10.2174/1573403X14666180913120015.

143. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143(8). – P. e254–e743. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.

144. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction / G. Savarese, D. Stolfo, G. Sinagra [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2022. – Vol. 19(2). – P. 100–116. – doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.

145. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. Steg [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372 (9641). – P. 817–821. – doi 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.

146. Heart rate reduction and longevity in mice / S. Gent, P. Kleinbongard, P. Dammann [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2015. – Vol. 110(2). – P. 2. – doi: 10.1007/s00395-014-0460-7.

147. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction / J. C. Reil, M. Hohl, G. H. Reil [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (36). – P. 2839–4289. – doi 10.1093/eurheartj/ehs218.

148. Heart rate reduction by Ivabradine for improvement of Endothelial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study / F. Mangiacapra, I. Colaiori, E. Ricottini [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2017. – Vol. 106 (1). – P. 69–75. – doi 10.1007/s00392-016-1024-7.

149. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / F. Custodis, M. Baumhäkel, N. Schlimmer [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117(18). – P. 2377–2387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746537.

150. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure / L. Sargento, M. Satendra, S. Longo [et al.] // Am J Cardiovasc Drugs. – 2014. – Vol. 14 (3). – P. 229–235. – doi 10.1007/s40256-013-0060-1.

151. Heart rate reduction with ivabradine prevents the global phenotype of left ventricular remodeling / C. Ceconi, L. Comini, S. Suffredini [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2011. – Vol. 300 (1). – P. H366–373. – doi 10.1152/ajpheart.01117.2009.

152. Heart rate variability, multifractal multiscale patterns and their assessment criteria / D. Kokosińska, J.J. Gierałtowski, J.J. Żebrowski [et al.] // Physiol Meas. – 2018. – Vol. 39(11). – P. 114010. – doi: 10.1088/1361-6579/aae86d.

153. HERG potassium channel blockade by the HCN channel inhibitor bradycardic agent ivabradine / D. Melgari, K. E. Brack, C. Zhang [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2015. – Vol. 4 (4). – P. e001813. – doi 10.1161/JAHA.115.001813.

154. Heusch, G. Ivabradine: Cardioprotection By and Beyond Heart Rate / G. Heusch, P. Kleinbongard // Reduction Drugs. – 2016. – Vol. 76 (7). – P. 733–740. – doi 10.1007/s40265-016-0567-2.

155. Hsu, J.J. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions / J.J. Hsu, B. Ziaeian, G.C. Fonarow // JACC Heart Fail. – 2017. – Vol. 5(11). – P. 763–771. – doi: 10.1016/j.jchf.2017.06.013.

156. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy during pregnancy and successful treatment with ivabradine/ S. Sağ, H. Çoşkun, İ. Baran [et al.] // Anatol J Cardiol. – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 212–213. – doi 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6813.

157. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial) / M. Böhm, M. Robertson, I. Ford [et al.] // Am J Cardiol. – 2015. – Vol. 116 (12). – P. 1890–1897. – doi 10.1016/j.amjcard.2015.09.029.

158. Inverse Correlation between Heart Rate Variability and Heart Rate Demonstrated by Linear and Nonlinear Analysis / S. Z. Kazmi, H. Zhang, W. Aziz [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (6). – P. e0157557. – doi10.1371/journal.pone.0157557.

159. Is there a role for ivabradine beyond its conventional use? / I. Bonadei, E. Vizzardi, E. Sciatti [et al.] //Cardiovasc Ther. – 2014. – Vol. 32 (4). – P. 189–192. – doi 10.1111/1755-5922.12080.

160. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 875–885. – doi 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

161. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Kurtoglu, S. Balta, Y. Karakus [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2014. – Vol. 103 (4). – P. 308–314. – doi 10.5935/abc.20140109.

162. Ivabradine improves left ventricular function during chronic hypertension in conscious pigs / M. Rienzo, J. Melka, A. Bizé [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65 (1). – P. 122–129. – doi 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04323.

163. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study / K. Werdan, H. Ebelt, S. Nuding [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2012. – Vol. 101 (5). – P. 365–373. – doi 10.1007/s00392-011-0402-4.

164. Ivabradine prolongs phase 3 of cardiac repolarization and blocks the hERG1 (KCNH2) current over a concentration-range overlapping with that required to block HCN4 / J. P. Lees-Miller, J. Guo, Y. Wang [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2015. – Vol. 85. – P. 71–78. – doi 10.1016/j.yjmcc.2015.05.009.

165. Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure. / Y. Cavusoglu, U. Mert, A. Nadir [et al.] // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2015. – Vol. 16 (9). – P. 603–609. – doi 10.2459/JCM.0000000000000033.

166. Khadzegova, A. B. The place of nebivolol in rational therapy of congestive heart failure / A. B. Khadzegova // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 19, No. 9. – P. 72–76. – doi 10.15829/1560-4071-2014-9-72-76.

167. Knapp, M. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy / M. Knapp, X. Tu, R. Wu // Acta Pharmacol Sin. – 2019. – Vol. 40(1). – P. 1–8. – doi: 10.1038/s41401-018-0042-6

168. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 511–540. – doi: 10.1007/5584_2016_90.

169. Krittanawong, C. Current Management and Future Directions of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Contemporary Review / C. Krittanawong, M.L. Kukin // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2018. – Vol. 20(4). – P. 28. – doi: 91 10.1007/11936-018-0623-1.

170. Lippi, G. Global epidemiology and future trends of heart failure / G. Lippi, F. Sanchis-Goma // AME Med J. – 2020. – Vol. 5 (15). – P. 1–6. – doi 10.21037/amj.2020.03.03.

171. Long-term effect of If-channel inhibition on diastolic function and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction / E. N. Simantirakis, E. S. Nakou, E. M. Kallergis [et al.] // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 187. – P. 9–11. – doi 10.1016/j.ijcard.2015.03.313.

172. Long-term prescription of beta-blocker delays the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension: A retrospective observational cohort study / J. Gu, Y. Q. Fan, L. Bian [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2016. – Vol. 23 (13). – P. 1421–1428. – doi 10.1177/2047487316636260.

173. Mental stress, heart rate and endothelial function in patients with syndrome X / M. Mizia, K. Mizia-Stec, Z. Gasior [et al.] // Cardiol J. – 2007. – Vol. 14(2). – P. 180–185.

174. Modulating effect of cardiac rehabilitation on autonomic nervous system function in patients with coronary artery disease / P. Rio, T. Pereira-Da-Silva, A. Abreu [et al.] // Acta Cardiol. – 2016. – Vol. 71(6). – P. 717–723. – doi: 10.2143/AC.71.6.3178191.

175. Modulation of sympathetic activity and heart rate variability by ivabradine / V. Dias da Silva, E. Tobaldini, M. Rocchetti [et al.] // Cardiovasc Res. – 2015. – Vol. 108 (1). – P. 31–38. – doi 10.1093/cvr/cvv180.

176. Molecular Mapping of Sinoatrial Node HCN Channel Expression in the Human Heart / N. Li, T. A. Csepe, B. J. Hansen [et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2015. – Vol. 8 (5). – P. 1219–1227. – doi 10.1161/CIRCEP.115.003070.

177. New evidence for coupled clock regulation of the normal automaticity of sinoatrial nodal pacemaker cells: bradycardic effects of ivabradine are linked to suppression of intracellular Ca^{2+} cycling / Y. Yaniv, S. Sirenko, B. D. Ziman [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 80–89. – doi 10.1016/j.yjmcc.2013.04.026.

178. One-year follow-up results of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a single-center prospective observational study / M. A. Vander, B. A. Lyasnikova, M. A. Trukshina [et al.] // EHRA congress. – 2019. – P. P553.

179. Optimization of pharmacotherapy in chronic heart failure: is heart rate adequately addressed? / J. Franke, J. S. Wolter, L. Meme [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2013. – Vol. 102 (1). – P. 23–31. – doi 10.1007/s00392-012-0489-2.

180. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies / Z. Ge, A. Li, J. McNamara [et al.] // Heart Fail Rev. – 2019. – Vol. 24. – P. 743–758. – doi: 10.1007/10741-019-09806-0.

181. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients / Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2 (6). – P. e000426. – doi 10.1161/JAHA.113.000426.

182. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease / Y. Kitta, J. E. Obata, T. Nakamura [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (4). – P. 323–330. – doi 10.1016/j.jacc.2008.08.074.

183. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine / P. Kleinbongard, N. Gedik, P. Witting [et al.] // Br J Pharmacol. – 2015. – Vol. 172 (17). – P. 4380–4390. – doi 10.1111/bph.13220.

184. Polverino, F. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series) / F. Polverino, B.R. Celli, C.A. Owen / Pulm Circ. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 2045894018758528. – doi: 10.1177/2045894018758528

185. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A.V. Poredos, I. Gregoric // Angiology. – 2021. – Vol. 72(7). – P. 604–615. – doi: 10.1177/0003319720987752.

186. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease / L. Badimon, R. Bugiardini, E. Cenko [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38(25). – P. 1951–1958. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx181.

187. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis / O. Huttin, S. Coiro, C. Selton-Suty [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(12). – P. e0168349. – doi: 10.1371/journal.pone.0168349.

188. Redox Dysregulation in Aging and COPD: Role of NOX Enzymes and Implications for Antioxidant Strategies. Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10(11). – P. 1799. – doi: 10.3390/antiox10111799.

189. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure with Cardiovascular Disease and Mortality / M.A. Said, R.N. Eppinga, E. Lipsic [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7(2). – P. e007621. – doi: 10.1161/JAHA.117.007621.

190. Schwinger, RHG. Pathophysiology of heart failure / RHG. Schwinger // Cardiovasc Diagn Ther. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 263–276. – doi: 10.21037/cdt-20-302.

191. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms / F. Shaffer, J.P. Ginsberg // Front Public Health. – 2017. – Vol. 5. – P. 258. – doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.

192. Su, J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment /J.B. Su // World J Cardiol. – 2015. – Vol. 7 (11). – P. 719–741. – doi 10.4330/wjc.v7.i11.719.

193. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N.R. Jones, A.K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21 (11). – P. 1306-1325. – doi 10.1002/ejhf.1594.

194. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training / A.B. Gevaert, K.

Lemmens, C.J. Vrints [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4865756. – doi: 10.1155/2017/4865756.

195. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction / C.W. Tsao, A. Lyass, D. Enserro [et al.] // JACC Heart Fail. – 2018. – Vol. 6(8). – P. 678–685. – doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.

196. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions / R. E. Konst, T. J. Guzik, J. C. Kaski [et al.] // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 116 (4). – P. 817–828. – doi 10.1093/cvr/cvaa009.

197. Two-years effect of cardiac contractility modulation on reverse left ventricular remodeling in patients with heart failure and sinus rhythm / M. A. Trukshina, E. A. Lyasnikova, V. L. Galenko [et al.] // Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure. – 2019. – P. 378. – doi: 10.13140/RG.2.2.33019.67368.

198. Vézina, F.A. Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / F.A. Vézina, A.M. Cantin // Chronic Obstr Pulm Dis. – 2018. – Vol. 5(4). – P. 277–288. – doi: 10.15326/jcopdf.5.4.2018.0133

199. Wearable Photoplethysmography for Cardiovascular Monitoring / P.H. Charlton, P.A. Kyriaco, J. Mant [et al.] // Proc IEEE Inst Electr Electron Eng. – 2022. – Vol. 110(3). – P. 355–381. – doi: 10.1109/JPROC.2022.3149785.

200. Zaza, A. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node / A. Zaza, F. Lombardi // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol. 50(3). – P. 434–442. – doi: 10.1016/s0008-6363(01)00240-1.

201. Ziaeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B. Ziaeian, G. C. Fonarow // Nat Rev Cardiol. – 2016. – Vol. 13(6). – P. 368–378. – doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.

202. Zugck, C. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice / C. Zugck, P. Martinka, G. Stöckl // Adv Ther. – 2014. – Vol. 31 (9). – P. 961–974. – doi 10.1007/s12325-014-0147-3.

203. β-Blockers and ivabradine differentially affect cardiopulmonary function and left ventricular filling index / U. Fischer-Rasokat, J. Honold, D. Lochmann [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2016. – Vol. 105 (6). – P. 527–534. – doi 10.1007/s00392-015-0950-0.

Приложение 1.

Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), модифицированная В Ю. Мареевым (2000) при ХСН, для диагностики функциональных классов, предложенных NYHA. Каждый из пунктов, вошедших в версию этой шкалы, влияет на прогноз пациентов с ХСН и результаты терапии.

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое 2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился 3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть 4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (+2 подушки), 2–1+ночные удушья, 3 – сидя 5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя 6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких 7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть 8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см 9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка 10. Уровень САД: 0 – >120, 1 – (100–120), 2 – <100мм рт. ст.
Во время осмотра больному задавали вопросы соответственно пунктам от 1 до 10. В карте отмечали число баллов, соответственно ответу, которое в итоге суммировали. Всего максимально больной может набрать 20 баллов (критическая ХСН). 0 очков соответствует полному отсутствию признаков ХСН. По ШОКС соответствуют: I ФК – до 3,5 баллов, II ФК – 3,5–5,5 баллов, III ФК – 5,5–8,5 баллов и IV ФК – более 8,5 баллов.

Приложение 2.

Миннесотский опросник КЖ у больных с ХСН «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ)

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:	
1. Отеков голеней, стоп	0,1,2,3,4,5
2. Необходимости отдыхать днем	0,1,2,3,4,5
3. Трудности подъема по лестнице	0,1,2,3,4,5
4. Трудности работать по дому	0,1,2,3,4,5
5. Трудности с поездками вне дома	0,1,2,3,4,5
6. Нарушений ночного сна	0,1,2,3,4,5
7. Трудности общения с друзьями	0,1,2,3,4,5
8. Снижения заработка	0,1,2,3,4,5
9. Невозможности заниматься спортом, хобби	0,1,2,3,4,5
10. Сексуальных нарушений	0,1,2,3,4,5
11. Ограничений в диете	0,1,2,3,4,5
12. Чувства нехватки воздуха	0,1,2,3,4,5
13. Необходимости лежать в больнице	0,1,2,3,4,5
14. Чувства слабости, вялости	0,1,2,3,4,5
15. Необходимости платить	0,1,2,3,4,5
16. Побочного действия лекарств	0,1,2,3,4,5
17. Чувства обузы для родных	0,1,2,3,4,5
18. Чувства потери контроля	0,1,2,3,4,5
19. Чувства беспокойства	0,1,2,3,4,5
20. Ухудшения внимания, памяти	0,1,2,3,4,5
21. Чувства депрессии	0,1,2,3,4,5
Варианты ответов: 0 – нет; 1 – очень мало; 5 – очень много (наивысшее качество жизни – 0 баллов; наиболее низкое – 105 баллов)	