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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Махачкала 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич**

Официальные оппоненты:
Беленков Юрий Никитич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится 30 мая 2024г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.008.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, площадь им. В.И. Ленина, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте www.dgmu.ru ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России (367000, г. Махачкала, ул. А. Алиева, 1).

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Магомедов М.М.**

Общая характеристика работы

Актуальность темы 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) (Оганов Р.Г., 2018; Олейников В.Э. и др., 2020; Timmis A. et al., 2020).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает центральное место в современной кардиологической практике, представляя собой значимую проблему в медицинском и социальном аспектах. 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 (Groenewegen A. et al., 2020 Lippi G., 2020; Savarese G. et al., 2023). 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 (Krittanawong C., 2018; Ge Z. et al., 2019). Однако в последние 30 лет увеличилась выживаемость пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) (Ponikowski P. et al., 2016; Jones N.R. 2019; Virani S.S., 2021).

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или валсартан/сакубитрил используются в лечении всех пациентов с СНнФВ ЛЖ (Терещенко С.Н. и др., 2020). Они сочетаются с антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (дапа-, эмпаглифлозины), бета-адреноблокаторами (БАБ) или ивабрадином при наличии противопоказаний к ним и их плохой переносимости (Фомин И.В., 2016; Joseph P. et al., 2020; McDonagh T. A. et al., 2021).

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 (Швец Д.А. и др., 2018; Silva F. C. et al., 2016; Heidenreich P.A. et al., 2022). 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% (Гиляревский С.Р. и др. 2016; Беленков Ю.Н. и др., 2019; Шляхто Е.В. и др., 2020).

Для пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), бета-адреноблокаторы (БАБ) играют ключевую роль в лечебном процессе благодаря их способности контролировать ЧСС (Барбараш О.Л. и др., 2020; Марцевич С.Ю. и др., 2020; Ibanez B. et al., 2018). А.И. Малахов и др. (2011) у пациентов с ИБС с наличием противопоказаний к применению БАБ (бронхиальная астма) исследовали эффективность применения ивабрадина. 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 (Swedberg K. et al., 2010). 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 (Комлев А.Д. и др., 2010; Гайзер Л.К., 2013; Евдокимов В.В. и др., 2019; Polverino F. et al., 2018; Vezina A.M. et al., 2018). Использование ивабрадина у этих пациентов привело в сравнении с плацебо к уменьшению частоты первичной конечной точки на 32% (Шапошник И.И., 2017; Swedberg K. et al., 2010; Werdan K. et al., 2012; Böhm M. et al., 2015). 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 (Лопатин Ю.М., 2015).

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 (Голосова А.Н. и др., 2018; Böhm M., 2015).

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. Это предопределило цель и задачи наших исследований.

Цель исследования

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:

1. 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;
2. 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;
3. Определить сравнительную эффективность небиволола и ивабрадина в уменьшении эндотелиальной дисфункции сосудов у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ;
4. Изучить возможность профилактики эпизодов болевых и безболевых ишемий миокарда и нарушений ритма сердца небивололом и ивабрадином;
5. Оценить сравнительное влияние небиволола и ивабрадина на электрическую нестабильность сердца (ЭНС) у пациентов с СНнФВ в постинфарктном периоде.

Научная новизна исследования

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 плохая переносимость у БАБ). Исследования подтвердили эффективность и безопасность использования небиволола и ивабрадина в терапии, в то же время небиволол демонстрирует незначительное преимущество в профилактике ишемии

миокарда, в улучшении параметров внутрисердечной гемодинамики и предотвращении 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 бронхиальной астмой, ХОБЛ, артериальной гипотонией и атриовентрикулярной блокадой. Обоснована важность анализа параметров ХМ, ЭКГВР, а также ВРС для оценки и контроля эффективности применяемого лечения.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого одномоментного и ретроспективного исследований, включающих в себя аналитический метод – изучение литературных источников по проблеме исследования, эмпирические методы (наблюдение, сравнение, логический анализ). Использовались клинические, современные лабораторные и инструментальные методы исследования с адекватными статистическими методами обработки полученных результатов.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Полученные при проведении диссертационного исследования результаты внедрены в практическую работу врачей ГБУ РД «Республиканский кардиологический диспансер», «РКБ СМП», муниципальной поликлиники №4 г. Махачкала и других учреждений здравоохранения Минздрава Республики Дагестан и используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ.

Личный вклад автора

Автором изучена отечественная и иностранная литература, составлен дизайн исследования, 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. Личное участие автора составляет более 90%.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. - Внутренние болезни (содержание пунктов 1, 2, 3 «Паспорта специальности»).

Основные 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.

Апробация результатов диссертации

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

Публикации

По теме диссертации 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.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 126 страницах, содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 203 источника (87 отечественных и 116 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 31 таблицами, шестью рисунками и двумя клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

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 с верифицированным диагнозом ХСНнФВ II-III ФК по классификации NYHA после перенесенного Q-ИМ в ГБУ РД. Набирали и обследовали пациентов согласно протоколу, одобренному Этическим комитетом ДГМУ (протокол №2 от 12.02.2017г.). Все пациенты были случайным образом разделены на две группы (Рисунок 1.).

Рисунок 1. Блок-схема исследования

64 пациента 1-й группы принимали Небиволол (товарное наименование "Небилет", производство Berlin Chemie, Германия) с дозировкой 5 мг в день по утрам. Аналогично 62 пациента второй группы получали Ивабрадин (препарат "Раеном", производитель Gedeon Richter, Венгрия) дважды в день по 5 мг на фоне стандартного лечения.

Терапевтические испытания в обеих группах осуществлялись на протяжении шести месяцев. От всех включенных в исследование лиц получено добровольное информированное согласие на участие в медицинском исследовании.

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 исключения больных из исследования: 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.

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. Марееву 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.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью программ SAS 9.4, STATISTICA 13, SPSS-26, а также приложения StatTech версии 3.1.10, разработанного компанией "Статтех", Россия. 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).

При отсутствии нормального распределения применяли непараметрические методы: дисперсионный анализа Краскела-Уоллиса с ранговыми метками Уилкоксона, а также анализ с применением медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3) для сравнения распределений. Для описания категориальных данных использовались абсолютные значения и процентные доли с применением теста Макнемара.

Для сравнения двух групп 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 оценивался с использованием коэффициента ранговой корреляции

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. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование клинического состояния пациентов с ХСНнФВ ЛЖ, перенесших Q-ИМ (таблица 1) 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 1. 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 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).

Уменьшение показателей КЖ (среднее значение в баллах) через 6 мес в обеих группах статистически значимы (<0,001*). При сравнении качества жизни между группами исходно (p = 0,310) и через 6 мес (p=0,207) не удалось установить статистически значимых различий. Следовательно, снижение в процессе лечения числа баллов в обеих группах означает улучшение КЖ пациентов.

При анализе шкалы оценки клинического состояния исходно и через 6 мес внутри групп отмечались статистически значимые изменения (p <0,001) (используемый метод: критерий Уилкоксона). При сравнении шкалы оценки клинического состояния в контрольной и основной группах, не удалось установить статистически значимых различий исходно (p = 0,664) и через 6 мес (0,287) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*.

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

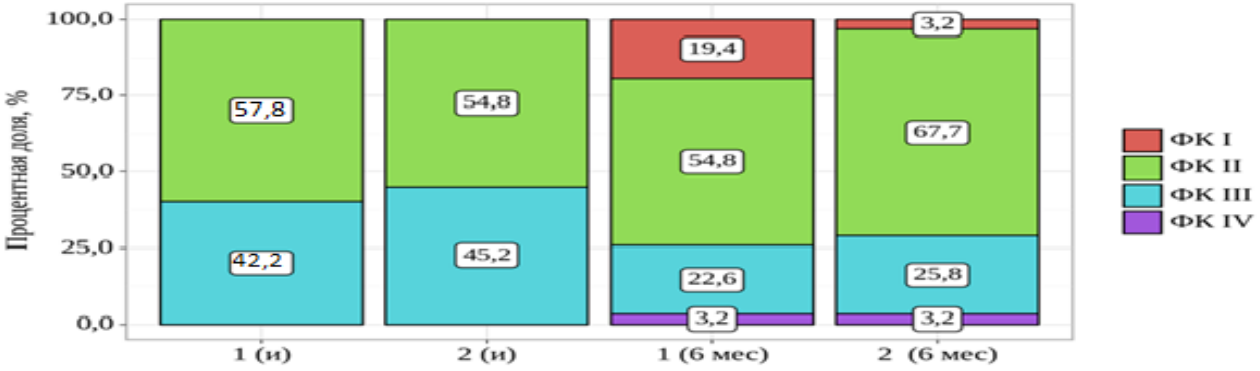

Рисунок 2. Динамика функциональных классов в группах наблюдения

В каждой из двух групп исследования (Таблица 2) 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 2. 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.

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. При анализе показателей ЭхоКГ 1-й группы в динамике показал статистически значимые изменения (Р <0,05) следующих показателей: КСО, УО, ФВ, КДР, КСР, МО. Во 2-й группе в динамике отмечались статистически значимые (Р <0,001) изменения КСР и МО. При анализе

исследуемых параметров ЭхоКГ исходно в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено (P> 0,05). Отсутствовали различия и через 6 мес (Таблица 2).

Таблица 3. Межгрупповые сравнения ЭхоКГ показателей через 6 мес, Me

Показатель	**Контрольная группа (n=64)**		**Основная 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	0,72
КСО, мл	125	116 – 141	122	113 – 140	0,58
УО, мл	77,0	72,0 – 84,8	76,5	72,2 – 83,0	0,90
ФВ, %	39	37 – 39	39	37 – 40	0,47
КДР, мм	60	59 - 61	60	59 – 62	0,74
КСР, мм	51	48,8 – 53	50	48 –52	0,54
МО, Л	6,5	5,5 – 7,0	6,4	5,8 – 6,9	0,56

Примечание: P – статистическая значимость межгрупповых различий, используемый метод: критерий. Используемый метод: U–критерий Манна–Уитни.

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

Фотоплетизмография. До начала лечения оказались высокими параметры эндотелиальной функции в обеих группах – 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, и увеличение индекса окклюзии (P <0,001).

У всех исследуемых показателей ФПГ во 2-й группе также в динамике отмечались статистически значимые изменения (P <0,001). При межгрупповом сравнении исследуемых показателей (Таблица 4) нами не выявлено исходно значимых различий индексов: аугментации (AI) (P = 0,88), окклюзии (IO) (P = 0,117), отражения (RI) (P = 0,41) и жесткости (SI) (P = 0,22).

Таблица 4. 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	0,88
RI,%	36,1	32,4 – 44,9	37,5	33,6 – 45,5	0,41
SI, м/с	8,9	8,3 – 9,9	9,2	8,7 – 9,8	0,22
IO, усл. ед	1,3	1,1 – 1,6	1,2	1,1 – 1,4	0,12
Через 6 мес					
AI,%	20,2	16,4 – 24,4	20,1	17,2 – 25,6	0,34
RI,%	34,4	30,0 – 43,4	37,8	33,0 – 44,4	0,07
SI, м/с	8,1	7,6 – 9,1	8,8	8,1 – 9,3	0,01*
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) (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 <0,01) – показатели относительно лучше в 1-й группе, что можно объяснить способностью небиволола накапливать оксид азота в эндотелиальных клетках, однако не удалось выявить статистически значимых различий между индексами резистентности мелких мышечных артерий (RI) (P = 0,07) и индексами аугментации (AI) (P = 0,34) 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.

Холтеровское мониторирование. Для оценки течения ИБС и эффективности проводимого лечения в постинфарктном периоде мы проводили ХМ с помощью 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. При анализе показателей ХМ в обеих группах в динамике (Таблица 5) отмечались статистически значимые изменения (P <0,001) количества и продолжительности эпизодов болевой ишемии миокарда, суммарной ишемии миокарда, наличия наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца.

Таблица 5. 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).

Вариабельность ритма сердца. Анализ ВРС показал, что в обеих группах 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. 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 = 0,49), pNN50 (P = 0,11). При сравнении исходных показателей 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 = 0,09), HF (P = 0,84), LF/HF (P = 0,09) и pNN50 (P = 0,54).

Электрокардиограмма высокого разрешения. Анализ динамики ППЖ показал, что в обеих группах отмечались статистически значимые изменения (P <0,001) фильтрованного комплекса TotQRS> 114 мс, продолжительности низкоамплитудных сигналов LAS40>38 мс и среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс комплексов QRS (RMS40 <20 мкв). При сравнении ППЖ между группами (Таблица 6) не удалось установить статистически значимых исходных различий (P = 0,68) и через 6 мес (P = 0,59).

Таблица 6. 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	0,21
RMS40<20, мкВ	22	19 - 25	19	15 - 24	0,68
LAS40>38, мс	39	36,0 – 43,0	39	36,0 – 43,0	0,81
Через 6 мес					
TotQRS >114, мс	114,8	109,9 – 125,4	120	112 -132	0,03*
RMS40<20, мкВ	21	18 - 25	20	16 - 25	0,24
LAS40>38, мс	37,5	33,8 – 41,2	38	33,8 – 41,2	0,64

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

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

Шансы наличия ППЖ во 2-й группе были выше в 1,21 раза по сравнению с 1-й группой, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,602 – 2,438).

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. В 1-й группе с ХСН II и III ФК 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). Во 2-й группе с ХСН II ФК 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. 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 между другими параметрами после лечения не выявлено.

Заключение

Состояние клинического статуса, определенное с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в баллах, у пациентов с ХСН имело значение в выявлении эффективности и безопасности небиволола и ивабрадина. В 1-й группе уменьшились показатели ШОКС через 6 мес на 18%, во 2-й – на 20%. Уменьшение показателей КЖ через 6 мес в обеих группах статистически значимы (P <0,001*), межгрупповые сравнения – статистически незначимы. В 1-й группе в динамике выявлено статистически значимое увеличение дистанции ходьбы на 9,2%, во 2-й – на 12,0% произошло улучшение толерантности к физическим нагрузкам (P <0,001).
Статистически значимо увеличилось число пациентов, перешедших из III ФК во II ФК – 11 (40,7%) в 1-й группе (P <0,001) и 10 (35,7%) – во 2-й группе (P = 0,01), межгрупповые изменения показателей через 6 мес наблюдения были статистически незначимы. В 1-й группе 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 наблюдения (P = 0,86).

У показателей ЭхоКГ не наблюдалось статистически значимых изменений конечно-диастолического объема; однако отмечались статистически значимые следующие изменения: КСО, УО, ФВ, КДР, КСР (P< 0,001). ЭхоКГ–показатели во 2-й группе статистически значимо изменились (МО и КСР) (P <0,001) и не выявлены изменения КСО, ФВ, КДО, УО и КДР.

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). 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). Следовательно, по результатам ФПГ в 1-й группе у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ отмечается относительное уменьшение жесткости и улучшение вазомоторной функции.

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% (P <0,001). Число наджелудочковых экстрасистол уменьшилось на 28,4%, желудочковых – на 34,5% (P <0,001). Число наджелудочковых экстрасистол во 2-й группе через полгода уменьшилось на 11,3% (P = 0,11), желудочковых экстрасистол – на 32,3% (P <0,001). Через 6 мес лечения статистических различий между группами нами не выявлено.

В 1-й группе исходно отмечались низкие значения спектральных и временных показателей ВРС при соотношении LF/HF = 2,5, что показывает преимущественную активность симпатической нервной регуляции над парасимпатической. Через полгода лечения 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.

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). Через 6 мес были выявлены существенные различия у LF/HF и VLF.

Анализ 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). Во 2-й группе выявлена статистическая значимость различий всех показателей: TotQRS> 4, RMS40 <20, LAS40> 38, (P <0,001). Исходно ППЖ регистрировались часто в обеих группах (38 – в 1-й и 39 – во 2-й), через 6 мес уменьшилось число пациентов с ППЖ до 31 в 1-й группе и до 33 – во 2-й. 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 = 0,03) по

сравнению со 2-й группой, при сопоставлении других показателей между группами на данном этапе нами не обнаружено значимых различий: RMS40 <20 и LAS40> 38.

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 исследования нами выявлено, что в составе стандартного лечения в профилактике эндотелиальной дисфункции сосудов и электрической нестабильности сердца у пациентов с СНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде возможно раздельное использование небиволола и ивабрадина. Это актуально в лечении пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса, обусловленной систолической дисфункцией миокарда, при которой контроль частоты сердечных сокращений невозможен только увеличением дозы бета-адреноблокаторов.

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 рекомендуются 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Анатова А.А.,** Абдуллаев А.А., Ибрагимова И.Б., Махачева А.М., Гафурова Р.М., Абдуллаева А.А. Ивабрадин в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - №3 (28). - 2018. – С. 52–58.
2. **Анатова А.А.,** Абдуллаев А.А., Исламова У.А., Абдуллаева А.А., Арапханова Т.Б. Эквивалентность ивабрадина и небиволола в контроле частоты сердечных сокращений, улучшении толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью постинфарктном периоде // Современные проблемы науки и образования. ¬2019. – №4. URL:https://science-education.ru/|ru/article/view?id=29005.
3. **Анатова А.А.,** Абдуллаев А.А., Маммаев С.Н., Исламова У.А., Махачева А.М. Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал 2020.– Т. 25.– № 1 – С. 52–58.
4. **Анатова А.А.,** Абдуллаев А.М., Исламова У.А. Профилактика нарушений ритма сердца ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и синусовой тахикардией в постинфарктном периоде // НИИ кардиологии и внутренних болезней и Ассоциация кардиологов Казахстана «Терапевтический вестник». Специальный выпуск 2017.– Т. 46.– №2.– С. 11.
5. **Анатова А.А.,** Гафурова Р.М., Исламова У.А. Предупреждение ремоделирования сердца ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и синусовой тахикардией, перенесших Q-инфаркт миокарда // Сб.: II Съезд терапевтов Республики Дагестан. 34 межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ: Типография ООО «КСТ Интерфорум» Махачкала. 22–23 июня 2017.– С.33.
6. **Анатова А.А.,** Махачева А.М., Абдуллаев А.А. Эффективность ивабрадина в сравнении с небивололом в профилактике электрической нестабильности сердца у пациентов с синусовой тахикардией в раннем постинфарктном периоде // Сб.:. «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука, инновации». Материалы

Российского Национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург – 2017. – С. 577.

7. **Анатова А.А.,** Абдуллаев А.А., Махачева А.М. Сравнительное влияние ивабрадина и небиволола на электрическую нестабильность сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде // «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука, инновации». Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург - 2017. – С. 831.

8. **Анатова А.А.,** Абдуллаева А.А. Роль ивабрадина в предупреждении нарушений ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и синусовой тахикардией в постинфарктом периоде // «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука, инновации». Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург – 2017. - С. 165.

9. **Анатова А.А.,** Исламова У. А, Махачева А.М., Загирова Э.Г., Азизханова В.Н. Влияние ивабрадина и небиволола на вариабельность ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде // Сб.: VI международный образовательный форум «Российские дни сердца». Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2018 года. – С. 53.

10. **Анатова А.А.,** Абдуллаев А.А., Гафурова Р.М., Исламова У.А., Хабчабов Р.Г., Ибрагимова И.Б. Вторичная профилактика ИБС в постинфарктном периоде // Материалы трудов российских кардиологов, посвященной 60-летию Российскому кардиологическому обществу. Москва, 2023. - С. 8–14.

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

Под авторской редакцией

Подписано в печать 21.03.2024г.
Формат 60*84 1/16. Бумага офсетная. Печ. Л.1,25
Тираж 100. Заказ №90

Издательство-полиграфический центр ДГМУ
г. Махачкалы, ул. Абдуллы Алиева, 1.