

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»**

КАЦИТАДЗЕ ІГОР ЮРІЙОВИЧ

УДК 616.12-005.4-036.12-07:612.171.1:612.176:616.127-008

**ВПЛИВ РІЗНИХ ШЛЯХІВ КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ
СКОРОЧЕНЬ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО
НАВАНТАЖЕННЯ, ЇЇ ГЕМОДИНАМІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ТА ФУНКЦІЮ МІОКАРДУ У ПІСЛЯІНФАРКТНИХ ХВОРИХ
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ПОМІРНО
ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця
МОЗ України, м. Київ.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України

Амосова Катерина Миколаївна,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, ректор, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Воронков Леонід Георгійович,**

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, завідуючий відділом серцевої недостатності, м. Київ

Доктор медичних наук, професор **Єна Лариса Михайлівна,**

Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
завідувач відділом клінічної та епідеміологічної кардіології, м.Київ

Захист дисертації відбудеться «31» травня 2016 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

Автореферат розісланий «28» квітня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою є важливим механізмом компенсації порушень кровообігу в умовах зниженої насосної функції серця, але при поглибленні дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), тахікардія стає одним з головних чинників прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) та погіршення прогнозу у таких пацієнтів [Воронков Л.Г., 2014; Пархоменко О.М., 2010]. Одними з найбільш ефективних препаратів щодо покращення прогнозу у пацієнтів з ХСН є β -адреноблокатори (β -АБ), одним із гемодинамічних ефектів яких є зменшення ЧСС [McMurray J., 2012]. Проте доволі часто при такому застосуванні виникає проблема недосягнення повної дози та бажаної ЧСС, що пов'язано з непереносимістю і побічними ефектами, внаслідок блокади β -адренорецепторів різної локалізації [Podrid P., Levy S., 2015]. Результати декількох мета-аналізів останніх років встановили тісний зв'язок прогнозуючого ефекту β -АБ при ХСН саме з величиною зменшення ЧСС, а не дозою препарату [Kannel W., 2012; Лутай М.І., 2010]. Переконливі докази ефективності саме зменшення ЧСС щодо покращення виживаємості без тяжких ускладнень були отримані в рамках плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень з використанням селективного інгібітора автоматизма синусового вузла івабрадина – так званого блокатора If-каналів, у хворих із синусовим ритмом і ЧСС більше 70 уд/хв. [Wikstrand J., 2002; Fox K., 2008; Swedberg K., 2013]. Нещодавні невеликі дослідження засвідчили, що ізольоване зниження ЧСС під дією івабрадину може поліпшувати знижену систолічну та діастолічну функції ЛШ і, на відміну від β -АБ, збільшувати міокардіальну перфузію, вірогідно, за рахунок відсутності блокади β -адренорецепторів в коронарних артеріях [Tardif J., 2009]. Ці факти, а також гарна переносимість івабрадину, зумовлюють його привабливість для контролю ЧСС в якості монотерапії при протипоказаннях до β -АБ, або в комбінації з ними, з метою досягнення максимального прогнозуючого ефекту. Саме розширене застосування комбінованої ЧСС-контролюючої терапії потенційно може мати суттєві переваги перед використанням повних доз β -АБ, виходячи з дозозалежності їхніх небажаних ефектів на центральну і периферичну гемодинаміку. Проте такі поглиблені співставні дослідження впливу різних шляхів контролю ЧСС на функціональний стан міокарду і артеріальних судин хворих з ХСН відсутні. З'ясуванню цих питань і присвячено дану роботу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Патофізіологічні механізми та нові підходи до лікування різних клінічних форм хронічної серцевої недостатності» (№ державної реєстрації 0112U003502). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідницької роботи.

Мета і задачі дослідження. На основі порівняльної оцінки впливу комбінації івабрадину та β -адреноблокаторів і монотерапії β -адреноблокаторами на толерантність до фізичного навантаження, її гемодинамічне забезпечення і функціональний стан міокарду та крупних артерій при довготривалому спостереженні, удосконалити терапію, медикаментозний контроль ЧСС у післяінфарктних хворих з ХСН I–II функціонального класу (ФК) за NYHA і ФВ 35–45 %.

Завдання роботи:

1. Співставити клінічну ефективність та добовий контроль ЧСС за допомогою комбінації івабрадину з бісопрололом та монотерапії бісопрололом і оцінити зміни толерантності до фізичного навантаження (ТФН) і його гемодинамічного забезпечення у хворих на коронарогенну ХСН з помірно зниженою ФВ.

2. Провести порівняльну оцінку впливу комбінованої терапії івабрадину з β -адреноблокаторами та монотерапії β -адреноблокаторами на глобальну та повздовжню систолічну і діастолічну функцію ЛШ за даними тканинного доплерівського дослідження.

3. Визначити та співставити вплив цих методів контролю ЧСС на показники пульсового аортального кровотоку за даними аналізу пульсової хвилі та міокардіального стресу за даними NTproBNP.

Об'єкт дослідження – клінічний перебіг та зміни толерантності до фізичного навантаження (ТФН), центральної та периферичної гемодинаміки у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) та помірно зниженою ФВ ЛШ.

Предмет дослідження – систолічна та діастолічна функція ЛШ, показники пульсового кровотоку та жорсткості магістральних артеріальних судин, NT-proBNP, толерантність до фізичного навантаження, ектопічна добова активність у хворих з ХІХС і ФВ 35–45 % під впливом комбінованої терапії бісопрололу та івабрадину і монотерапії бісопрололом.

Методи дослідження: загальноклінічні методи оцінки стану хворого, ЕКГ в спокої в 12 відведеннях, ЕХО КГ з показниками тканинного доплеру для оцінки структурно-функціонального стану серця, тредміл тест для оцінки ТФН, апланаційна тонометрія для оцінки пружньо-еластичних властивостей артеріальних судин, добове моніторування ЕКГ за методом Холтера, рівень NTproBNP в плазмі крові.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлена відсутність істотного впливу комбінованої терапії на середньонічну ЧСС (ЧСС_{сн}) і менше, ніж в групі монотерапії бісопрололом зниження мінімальної ЧСС (ЧСС_{мін}) у хворих ХІХС з ФВ 35–45 %, що може запобігати значному зниженню серцевого викиду і гіперперфузії міокарда та головного мозку. Новим є встановлений факт збільшення ЧСС на піку навантаження в групі комбінованої терапії протягом довготривалого лікування, що асоціюється зі збільшенням ТФН. Вперше отримані дані аналізу пульсової хвилі у хворих на ХСН з помірним зниженням ФВ, які свідчать про безпеку контролю ЧСС за допомогою повнодозової терапії β -АБ відносно аугментації пульсової хвилі, цСАТ і показників жорсткості артерій еластичного типу (аорта) і м'язового типу. В той же час, еквівалентний контроль ЧСС за допомогою комбінованої терапії з використанням меншої дози β -АБ має переваги щодо зменшення аортальної аугментації і, вірогідно, артеріального тонуусу.

Практичне значення отриманих результатів. Визначена безпечність зменшення ЧСС за допомогою β -АБ і івабрадина у хворих на ХІХС щодо ймовірності підвищення цСАТ внаслідок збільшення тиску аугментації у висхідній аорті, принаймні для осіб менше 60 років. На основі визначення переваг і недоліків комбінованої терапії івабрадина та β -АБ та монотерапії повними дозами β -АБ щодо ТФН, показників центральної і периферичної гемодинаміки і добової ектопічної

активності міокарду, обґрунтовані практичні рекомендації щодо застосування цих двох методів контролю ЧСС у таких пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджено у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практичну діяльність відділення кардіології Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий медичний госпіталь» (ГВМКЦ «ГВКГ») МО України та кардіологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури та патентної інформації за темою дисертації, клінічне обстеження та проспективне спостереження хворих, статистична обробка отриманих результатів, підготовлені наукові публікації, рукопис дисертації та автореферату. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було. Автор самостійно виконував неінвазивне вимірювання цСАГ та ШПХ, добове моніторування ЕКГ, доплер-ехокардіографію, забір крові для визначення NTproBNP.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні і практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2013р.), Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейських конгресах кардіологів (2013, 2014, 2015 рр.), Європейських конгресах фахівців з серцевої недостатності (2013, 2014, 2015 рр.), Українському конгресі фахівців з серцевої недостатності (2014, 2015 рр.).

Апробація дисертації відбулася на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 одноосібно, 3 входять до міжнародних наукометричних баз, 1 в іноземному науковому виданні, 9 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 166 сторінках машинописного тексту, містить 14 таблиць і 12 рисунків. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (13 – кирилицею та 165 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В проспективне дослідження було включено 120 учасників, серед них 90 хворих з ІХС внаслідок перенесеного ГІМ з зубцем Q більш ніж за 3 місяці до включення пацієнта в дослідження. Групу порівняння склали 30 здорових людей. Хворі знаходились на лікуванні в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва.

Критеріями включення хворих були: вік 30–65 років, верифікована ІХС внаслідок перенесеного ГІМ з зубцем Q в анамнезі, стабільна стенокардія напруги І–ІІ ФК протягом більше 3 місяців або її відсутність, серцева недостатність І–ІІа стадії (за класифікацією Стражеска-Василенка) з ФВ ЛШ 35–45 %, синусовий ритм з ЧСС більше 70 уд. за 1 хв на ЕКГ спокою після 10 хв в положенні лежачи, контрольована АГ, стабільна терапія без суттєвих змін ≥ 2 місяців, підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були гострий коронарний синдром, аорто-коронарне шунтування або ЧТКВ протягом останніх 3х місяців, хронічна СН ІІІ стадії за Стражеска-Василенка, значущі порушення серцевого ритму, в т.ч. фібриляція передсердь, часті суправентрикулярні та шлуночкові ектопічні аритмії високих градацій, порушення провідності, неконтрольована артеріальна гіпертензія вище 3 ступеню, набуті вади серця, бронхіальна астма та тяжке хронічне обструктивне захворювання легень, тяжкий цукровий діабет 1 та 2 типу, тяжкі хронічні захворювання нирок і печінки з порушенням їх функції, рівень швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/хв та інші тяжкі супутні захворювання, котрі можуть ускладнювати участь пацієнта у дослідженні.

Середній вік хворих склав $53,6 \pm 1,6$ років (від 39 до 62 років), серед них було 65 (74,4 %) чоловіків. У 53 хворих (62,3 %) за даними ЕКГ і ЕХО КГ спостерігалось вогнищеве ураження передньої стінки ЛШ, у 32 (41,7 %) – нижньої стінки ЛШ. Середня кількість перенесених інфарктів у всіх хворих – $1,2 \pm 0,07$. Середній час від останнього інфаркту склав $0,87 \pm 0,04$ роки (від 0,4 до 2,2 роки). Нетяжкий цукровий діабет 2 типу був у 17 хворих (20,0 %), «м'яка» артеріальна гіпертензія спостерігалась у всіх пацієнтів. На момент включення в дослідження, І ФК стенокардії виявлявся у 35 хворих (41,7 %), ІІ ФК – у 50 хворих (58,3 %), І стадія СН по класифікації Стражеско-Василенко відмічалась у 18 хворих (23,7 %), ІІа стадія – у 67 хворих (76,3 %). Індекс маси тіла в середньому склав $26,5 \pm 1,2$ кг/м² (від 22,3 до 28,4 кг/м²). Середній систолічний артеріальний тиск (САТ) при включенні склав $135,1 \pm 5,2$ мм рт. ст. (від 105 до 160 мм рт. ст.), середня ЧСС спокою – $80,3 \pm 2,4$ уд за 1 хв (від 74 до 92 уд за 1 хв).

Всі хворі отримували терапію згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) по лікуванню стабільної стенокардії та серцевої недостатності зі зниженою ФВ, а саме: ацетилсаліцилова кислота в дозі 75–150 мг на добу, інгібітори АПФ, β -АБ, статини, нітрати при необхідності (іzosорбїду динїтрат 40 мг на добу). На момент скринінгу всі хворі, які могли бути включені в дослідження, стабільно приймали щонайменш 2 місяці β -АБ – бісопролол в початковій дозі 5 мг 1 раз на добу, а також, спіронолактон 25–50 мг на добу. При наявності застійних явищ, хворі отримували фуросемід 40 мг 1–3 рази на тиждень згідно рекомендацій по лікуванню серцевої недостатності. 52 (61,2 %) хворим було проведено ЧТКВ, серед них 21 – первинне.

В порядку включення в дослідження пацієнти послідовно були рандомізовані в дві групи. В першу групу (група 1, основна) було включено 45 хворих, з яких 5 хворих після виписки зі стаціонару за власним бажанням вийшли з дослідження, таким чином кількість пацієнтів групи 1, результати яких були включені в аналіз,

склало (n=40). Даній групі пацієнтів до початкової дози бісопролола 5 мг на добу додавався івабрадин в початковій дозі 5мг 2 рази на добу з підвищенням до 7,5 мг 2 рази на добу через 2 тижні у випадку доброї переносимості та за умови збереження ЧСС вище 60 ударів за 1 хвилину. В 2-й групі, групі контролю (n=45 per protocol), бісопролол поступово титрували до 10 мг на добу, або максимально переносимої дози, протягом двох тижнів. Хворі обох груп були співставлені за віком, статтю, наявністю цукрового діабету, локалізації ІМ, часу від останнього ІМ, а також не відрізнялись за характером медикаментозної терапії ХІХС та СН, стадією ХСН, частотою нападів стенокардії (всі $p>0,05$).

Відповідно до завдань дослідження, окрім загальноклінічного обстеження з оцінкою ФК і стадії ХСН, його методи включали ЕКГ в 12 відведеннях в спокої, оцінку систолічної та діастолічної функції ЛШ за допомогою двовимірної ЕХО КГ та імпульсної тканинної доплерографії (ІТД), 24-годинний холтерівський моніторинг ЕКГ, визначення ТФН за допомогою тредміл теста, аналіз пульсової хвилі за допомогою апланаційної тонометрії, визначення рівня NTproBNP плазми крові. Обстеження проводили протягом 3 діб після включення в дослідження, а також в динаміці через 2 та 6 місяців. Через 6 місяців спостереження з дослідження було виключено 30 хворих через втрату комплаєнсу (18 хворих перестали вживати івабрадин, 8 хворих відмовились проходити обстеження згідно протоколу та відізнавали поінформовані згоди, 4 хворих самостійно змінили β -адреноблокатор бісопролол на інші форми). Летальних випадків під час дослідження і протягом 3 місяців після його закінчення в обох групах пацієнтів не спостерігалось. Визначення ТФН, показників центральної гемодинаміки за допомогою апланаційної тонометрії, ектопічної активності серця проводили через 2 та 6 місяців. Всім хворим реєстрували ЕКГ в 12 стандартних відведеннях на початку дослідження, через 2 і 6 місяців спостереження, а також за потреби. За даними ЕКГ визначали ЧСС в спокої через 5 хвилин після знаходження пацієнта в положенні лежачи на спині, в тихій кімнаті, за умов температури комфорту. ЕХО КГ дослідження серця проводили на апараті «AlokaProSound 5000» (Японія) в спокої датчиком 2,5 МГц в горизонтальному положенні хворого (на лівому боці та на спині) відповідно до загальноприйнятих рекомендацій Американської асоціації ехокардіографістів (ААЕ) на час включення в дослідження, через 2 та 6 міс. від початку лікування. Визначали параметри систолічної функції ЛШ, а саме КДО і КСО ЛШ, з подальшим перерахунком на одиницю площі поверхні тіла (відповідно КДІ, КСІ), а також ударний індекс та систолічний індекс (УІ та СІ відповідно), ФВ і діаметр лівого передсердя (ЛП). Визначали передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ, см), наявність та вираженість гіпертрофії міокарду ЛШ (за кінцеводіастолічною товщиною задньої стінки (ЗС) та міжшлуночкової перегородки (МШП)). Показники трансмітрального кровотоку: Е – швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, А – швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ, DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ, IVRT – час ізовольомічного розслаблення ЛШ вимірювали за допомогою імпульсно-хвильового доплера. Систолічну швидкість відповідного сегмента МК вимірювали згідно стандартів ААЕ. Також вимірювали показники діастолічної функції: швидкість раннього (Е') та пізнього (А') діастолічного руху міокарду ЛШ. Розраховували показники Е/А, Е/Е'

(співвідношення швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку E і ранньодіастолічного руху латерального сегмента МК). Нормативні величини досліджуваних показників отримані при обстеженні 30 практично здорових осіб, співставлених за віком ($54,2 \pm 2,65$ роки) і статтю (чоловіків – 24, що склало 80 %). Тредміл-тест проводили вранці натщесерце за симптом-обмеженим протоколом Bruce за допомогою комплексу для проведення навантажувальних тестів Welch Allyn Cardio Perfect (США). Визначали рівень навантаження, вимірювали в метаболічних одиницях споживання кисню ($1\text{MET} = 3,6$ мл/кг/хв) і тривалість навантаження (хв). Рахували подвійний добуток (ПД) на останньому рівні. Пік хронотропного резерву оцінювали за формулою: $100 \times (\text{пікова ЧСС} - \text{базальна ЧСС}) / (220 - \text{вік} - \text{базальна ЧСС})$. Нормативні рівні вищезгаданих показників були отримані при обстеженні 25 практично здорових осіб, співставлених за віком ($52,4 \pm 2,61$ роки) і статтю (чоловіків – 20, що склало 80 %) з хворими обох досліджуваних груп. 24-годинний холтерівський моніторинг ЕКГ проводили з використанням апарату добового моніторингу ритму PhillipsZynomed (Нідерланди) протягом 24 годин в звичайних умовах згідно рекомендацій ЄТК. Оцінювали середньодобову ЧСС (ЧССсер), середньоденну ЧСС (ЧССд), середньонічну ЧСС (ЧССн), мінімальну та максимальну ЧСС (ЧССмін та ЧССмакс, відповідно), а також добову кількість шлуночкових та надшлуночкових ектопічних комплексів, кількість епізодів ФП, періодів брадикардії з ЧСС менше 50 ударів за хвилину, АВ- та синоатріальних блокад. Дослідження показників центральної гемодинаміки та жорсткості артерій проводилось методом неінвазивної об'ємної сфїгмографії із використанням системи Spymocor (AtCorMedical, Австралія) в горизонтальному положенні після 10 хвилин відпочинку [Сіренко Ю.М., 2013]. Вимірювались показники аортального (центрального) артеріального систолічного і діастолічного тиску (цСАТ і цДАТ), аугментаційний тиск (АугмТ), центральний пульсовий тиск та індекс аугментації, стандартизований до ЧСС 75 ударів за 1 хвилину (AI), швидкість поширення пульсової хвилі на каротидно-радіальній (ШПХкр) та каротидно-феморальній (ШПХкф) ділянках. Розрахункові показники обчислювались програмним забезпеченням AtCorMedical (Австралія). Для оцінки серцево-судинного сполучення (ССС) обчислювали відношення ефективної артеріальної жорсткості (E_a) до кінцево-сistolічної жорсткості лівого шлуночка (E_{es}): $LШ\text{ ССС} = E_a / E_{es}$ [Ку В., 2013; Borlaug В., 2011]. E_a характеризує еластичний опір артеріальної системи і розраховується за наступною формулою: $E_a = KCT / УО$, де КСТ – кінцево-сistolічний тиск в ЛШ, УО – ударний об'єм ЛШ. КСТ оцінювався за формулою $0,9 \times \text{сistolічний АТ}$, який вимірювався осцилометричним методом на плечовій артерії. E_{es} розраховувався як $KCT / (KCO - V_0)$, де КСО – кінцевий систолічний об'єм, V_0 – це умовна точка перетину похилої E_{es} з віссю X, (уявляли, що $V_0 \approx 0$). При включенні в дослідження та через 2 місяці всім пацієнтам проводили визначення рівня мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові (NTproBNP) імуноферментним методом («ELISA») з використанням набору реагентів «NTproBNP 1-96» («Biomedica», Австрія). Нормативні рівні досліджуваних показників крові були отримані при обстеженні 30 практично здорових осіб, співставлених за віком ($51 \pm 3,2$ роки) і статтю (чоловіків $n=16$, що склало 53 %) з хворими, задіяними в дослідженні. Статистичний аналіз результатів дослідження

виконували з використанням Excel 2003 та пакету статистичного аналізу SPSS 19.0. Силу зв'язку між двома змінними визначали за допомогою лінійних кореляцій Пірсона та Спірмена.

Результати власних досліджень. У пацієнтів, рандомізованих в дослідження, середньодобова доза івабрадина в основній групі склала $12,4 \pm 0,49$ мг, бісопрололу в контрольній групі – $9,3 \pm 0,37$ мг. В контрольній групі через 7 днів після досягнення цільової дози бісопрололу у 3 хворих (6,7%) спостерігалась гіпотензія (АТ < 100/60 мм рт.ст.), у зв'язку з чим тимчасово була знижена доза препарату з подальшим його титруванням до попередньої дози, 1 хворий (2,2%) відмічав транзиторне посилення бронхообструкції на фоні терапії β -АБ, яка була усунена прийомом бронхолітиків без корекції дози бісопрололу. В основній групі у 2 хворих через місяць після титрування івабрадину спостерігались фотопсії, які не призвели до відміни терапії івабрадина. Інших істотних небажаних явищ не спостерігалось ні в основній, ні в контрольній групах. Як видно із даних таблиці 1, зниження «офісного» ЧСС в спокої порівняно з початковим, спостерігалось в обох групах вже на 2 місяці дослідження ($p < 0,01$) без подальших змін і достовірної відмінності між групами ($p > 0,05$).

Однак, в основній групі мала місце більш істотна позитивна динаміка функціонального стану хворих за NYHA ($p < 0,01$). Брахіальний САТ і ДАТ в обох групах істотно не змінились ($p > 0,05$) ні через 2, ні через 6 місяців.

Таблиця 1

Динаміка основних клінічних показників у хворих обох груп

Показник	Основна група			Контрольна група		
	М0	М2	М6	М0	М2	М6
ЧСС, уд/хв.	$78,6 \pm 3,59$	$66,4 \pm 2,93^{**}$	$67,2 \pm 2,98^{**}$	$81,7 \pm 3,94$	$63,7 \pm 2,77^{**}$	$65,8 \pm 2,94^{**}$
бСАТ, мм рт.ст	$135,4 \pm 5,8$	$124,2 \pm 5,4$	$120,4 \pm 4,8$	$133,6 \pm 5,9$	$127,1 \pm 5,5$	$121,6 \pm 5,0$
бДАТ, мм рт.ст	$79,5 \pm 3,3$	$77,1 \pm 2,8$	$79,1 \pm 3,4$	$79,4 \pm 3,3$	$79,6 \pm 3,3$	$82,1 \pm 3,5$
NYHA I	15 (44%)	19 (47,5%)	29 (72,5%) ^{**##}	20 (38%)	24 (53%)	26 (58%)*
NYHA II	25 (56%)	21 (52,5%)	11 (27,5%) ^{**##}	25 (62%)	21 (47%)	19 (42%)*

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – відносно М0; ## – $p < 0,01$ – відносно контрольної групи.

За даними добового моніторингу ЕКГ (табл. 2), у пацієнтів обох груп на початку дослідження всі показники ЧСС, що аналізувались були співставні ($p > 0,05$).

Через 2 місяці вони однаково знизились ($p < 0,01$), без суттєвих подальших змін. При цьому середні величини ЧССмін через 6 місяців в основній групі виявились на 17% меншими в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$), вочевидь, за рахунок збереження незмінною ЧССн, яка достовірно знизилася в контрольній групі (на 19%, $p < 0,01$). Отримані дані щодо змін показників ЧСС при добовому моніторингу ЕКГ в ході лікування відповідають динаміці «офісного» ЧСС в спокої, що підтверджує достатню інформативність цього простого показника ЧСС, який легко вимірюється. Дані подібного порівняльного аналізу в літературі відсутні. Епізодів фібриляції передсердь зафіксовано не було в жодній групі.

**Динаміка показників ЧСС за даними добового холтерівського моніторингу
($M \pm m$) у хворих двох груп**

Показник	Основна група			Контрольна група		
	M0	M2	M6	M0	M2	M6
ЧССмін, уд/хв	63,5±3,1	56,1±2,6*	56,3±2,6***##	62,0±2,9	50,2±2,6***	49,3±2,5***
ЧССср, уд/хв	79,1±3,4	66,1±3,3***	67,4±2,6**	78,8±3,4	67,0±3,0***	66,8±3,1***
ЧССмакс, уд/хв	151,3±7,9	131,7±5,8**	125,2±6,3***	140,7±7,2	128,5±6,0**	125,1±6,3**
ЧССд, уд/хв	88,1±3,7	72,4±3,2***	75,2±3,4***	92,8±5,1	77,0±3,7***	76,1±3,6***
ЧССн, уд/хв	66,1±2,8	60,3±2,6*	62,4±2,6##	62,7±2,8	55,6±2,6**	54,7±2,7**
Шлуночкові ектопічні комплекси	46,1±2,7	45,7±2,4	42,1±3,0##	47,2±2,6	37,5±2,0**	31,6±2,5***
Надшлуночкові ектопічні комплекси	31,6±2,5	28,7±2,2	22,6±2,2**	31,0±2,4	18,2±1,4***	17,1±1,3***

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – відносно M0; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – відносно контрольної групи.

На початку дослідження порогова потужність не відрізнялася у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$) і була знижена порівняно зі здоровими ($p < 0,001$). Як в короткотривалий період (2 міс), так і в довготривалий період вона збільшилась в основній групі на 25 % і 22 % відносно початку лікування ($p < 0,01$), проте не змінилася в контрольній (табл. 3).

Внаслідок цього ТФН в групі комбінованої терапії стала вищою, ніж в групі монотерапії на 32 % через 2 міс і 28 % через 6 міс (всі $p < 0,01$) при однакових ЧСС в спокої безпосередньо перед початком тесту (табл. 3). Через 2 міс у пацієнтів, що приймали бісопролол і івабрадін, середня ЧСС на піку навантаження стала на 21 % вища, ніж при M0 обстеженні ($p < 0,01$), і не змінилась надалі. В той же час в контрольній групі цей показник не змінився ($p > 0,05$). Як наслідок, середня ЧСС на піку навантаження в основній групі, перевищувала таку в контрольній групі через 2 місяці на 19 % і 6 місяців на 18 % ($p < 0,01$). Це супроводжувалося значним збільшенням, в порівнянні з початковими показниками, хронотропного резерву в основній групі (на 35 % через 2 місяці та 32 % через 6 місяців, $p < 0,001$), і який став за півроку на 26 % ($p < 0,001$) вищим, ніж у контрольній групі, в якій він не змінився порівняно з початковим. САТ на піку навантаження достовірно не змінився в обох групах до кінця спостереження (табл. 3).

При аналізі показників глобальної систолічної функції ЛШ вихідні КДІ і КСІ були помірно вищими, ніж у здорових ($p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно), і не відрізнялися в обох групах, а ФВ була помірно знижена ($p < 0,05$) і однакова ($p > 0,05$). Через 6 місяців в основній групі КСІ зменшився на 8 % в порівнянні з M0 ($p < 0,05$), а УІ збільшився на 13 % ($p < 0,01$), однак без суттєвої різниці між групами ($p > 0,05$). Через 6 міс в обох групах, порівняно з початковими, спостерігалось підвищення ФВ в основній – на 13 % ($p < 0,01$) і в контрольній – на 9 % ($p < 0,05$) без суттєвої міжгрупової різниці. Середні величини ЛП і ПШ у хворих обох груп протягом всього періоду спостереження суттєво не змінювались і не відрізнялись ($p > 0,05$).

Таблиця 3

**Динаміка толерантності до фізичного навантаження, її гемодинамічне забезпечення
на піку навантаження ($M \pm m$) у хворих двох груп**

Показник	Здорові	Основна група			Контрольна група		
		M0	M2	M6	M0	M2	M6
Порогова потужність, MET	9,57±0,45	5,52±0,31 ααα	6,39±0,51 **###α	6,16±0,52 **###α	5,59±0,41 ααα	5,76±0,45αα	5,72±0,46αα
ЧСС в спокої, за 1 хв	68±2,4	77,6±3,2αα	71,2±3,2	69,1±3,4	78,2±3,9αα	73,6±3,5	68,7±3,8
ЧСС на піку навантаження, за 1 хв	157,2±3,1	128,2±5,6αα	145,3±6,2 **###	139,8±6,1 **###α	132,4±6,3 αα	127,5±5,7αα	122,6±5,2ααα
Хронотропний резерв, за 1 хв	83,4±2,7	50,6±2,2αα	74,1±2,8 ***####	70,7±2,9 ***###α	54,3±2,4 αα	53,9±2,4 αα	53,8±2,8αα
бСАТ в спокої, мм рт.ст.	122,1±6,2	126,1±5,2	119,2±4,9	123,1±6,4	124,2±5,7	125,4±6,2	120,2±6,1
бСАТ на піку навантаження, мм рт.ст.	166,2±8,4	154,6±7,9	151,8±8,0	160,2±7,4	159,8±8,3	151,7±8,2	150,6±7,9
Подвійний добуток в спокої	82,1±5,1	97,9±4,2α	85,7±4,0	96,3±4,5α	97,1±4,1α	92,3±3,4	82,7±4,1
Подвійний добуток на піку навантаження	261±14,1	196±7,8ααα	223±8,4 **###α	224±9,6 **###α	212±9,0 αα	194±7,8 ααα	185±7,9 **ααα

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ відносно M0; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ відносно контрольної групи; α – $p < 0,05$; αα – $p < 0,01$; ααα – $p < 0,001$ – відносно групи здорових.

Середні величини показників повздовжньої систолічної функції ЛШ за даними ІТД представлені в табл. 4. Вихідні величини показників S`мшп, S`лат, та S`перед в обох групах були суттєво нижче, ніж у здорових ($p < 0,01$). Через 6 міс в основній групі вони достовірно збільшилися (всі $p < 0,01$), проте не змінилися в контрольній групі ($p > 0,05$). Як наслідок, всі показники в основній групі стали вищими, ніж в контрольній ($p < 0,01$). Наприкінці 6 міс. в основній групі суттєва динаміка показників повздовжньої систолічної функції була відсутня, проте спостерігалась в контрольній групі ($p < 0,01$). Тим не менш, в основній групі в цей термін рівні S`мшп та S`перед стали вищими за їхніх значень в контрольній, відповідно, на 9 % та 11 % ($p < 0,01$).

Таблиця 4

Динаміка показників міокардіальної функції ЛШ за даними імпульсної тканинної доплерографії ($M \pm m$) у хворих двох груп

Показник	Здорові	Основна група			Контрольна група		
		M0	M2	M6	M0	M2	M6
S`мшп, см/с	8,48±0,21	6,48±0,38 □□	6,97±0,41** ###□	7,43±0,54** *##	6,36±0,34□□	6,46±0,36 □□	6,81±0,42 **□
S`перед, см/с	9,78±0,32	6,08±0,18 □□	7,2±0,36 **##□□	7,35±0,42** *##□	5,92±0,26□□	6,04±0,27 □□	6,43±0,27 **□□
S`зад, см/с	9,15±0,28	8,21±0,33	8,47±0,40	8,45±0,41	8,39±0,38	8,43±0,39	8,40±0,39
S`бок, см/с	9,18±0,26	7,32±0,35□	8,11±0,40 **#	8,01±0,41*	7,46±0,29□	7,61±0,38 □	7,64±0,37

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ відносно M0; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ відносно контрольної групи; □ – $p < 0,05$; □□ – $p < 0,01$ відносно групи здорових.

При оцінці діастолічної функції ЛШ за даними показників трансмітрального кровотоку виявлено, що у більшості пацієнтів обох груп: 32 хворих (83 %) основної і 31 (80 %) контрольної ($p > 0,05$) відзначався релаксаційний тип діастолічної дисфункції ЛШ по R.A. Nishimura, у решти пацієнтів був псевдонормальний тип. При аналізі середніх величин показників IVRT і DT на час включення в дослідження, вони були однаково підвищеними у хворих обох груп, порівняно зі здоровими ($p < 0,01$), а середня величина показника E/A була відповідно однаково зниженою (всі $p < 0,01$). При аналізі величин DT в основній групі через 2 міс порівняно з вихідним рівнем визначалося достовірне зменшення на 10 % ($p < 0,05$), що зберігалось і через 6 місяців. Проте в групі контролю достовірних змін показника DT не спостерігалось, ні через 2 місяці, ні через 6 місяців ($p > 0,05$). Через 6 міс, порівняно з M0, виявлена позитивна динаміка показника E/A у хворих як основної на 23 % ($p < 0,01$), так і контрольної на 14 % ($p < 0,05$) груп, проте суттєва різниця рівней E/A через 2 і 6 місяців в обох групах була відсутня.

При аналізі E/E`, його вихідний рівень в обох групах, порівняно зі здоровими (7,85±1,50), був однаково підвищений ($p < 0,05$), і в контрольній групі склав 9,5±0,50, а в основній – 9,5±0,51 ($p > 0,05$), що відображало підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. У хворих основної групи, E/E` через 2 міс знизився на 13 % порівняно з M0 ($p < 0,01$) і нормалізувався без подальшої динаміки до 6 міс. В той же час в

контрольній групі суттєві зміни Е/Е` як через 2, так і через 6 місяців були відсутні ($p>0,05$). Як наслідок, в основній групі, порівняно з контрольною, Е/Е` став нижчим: через 2 місяці – на 14 % і через 6 міс – на 12 % ($p<0,01$).

На початку дослідження хворі обох груп не відрізнялись як за показниками брахіального АТ, так і центрального АТ (цСАТ, цДАТ, АугмТ та АІ), а також ШПХкр і ШПХкф (всі $p>0,05$, табл. 5).

Таблиця 5

Зміна показників центральної гемодинаміки у хворих обох груп за даними апланаційної тонометрії (М±m)

Показники	Основна група			Контрольна група		
	М0	М2	М6	М0	М2	М6
ЧСС, уд/хв.	78,6±3,59	66,4±2,93**	67,2±2,98**	81,7±3,94	63,7±2,77**	65,8±2,94**
брСАТ, мм рт.ст	135,4±5,8	124,2±5,4	120,4±4,8	133,6±5,9	127,1±5,5	121,6±5,0
цСАТ, мм рт.ст	129,3±6,1	115,0±5,1*	113,8±5,0**	124,0±5,4	119,3±5,4	117,6±5,3
АугмТ, мм рт.ст	7,6±0,44	5,6±0,29***###	5,3±0,20***###	7,6±0,27	7,2±0,21	7,6±0,27
АІ, %	16,8±0,9	13,4±0,5**#	12,3±0,4***##	14,9±0,8	15,4±0,8	16,4±0,9
ШПХкф, м/с	8,6±0,41	6,6±0,22***##	6,7±0,24***##	8,7±0,29	8,9±0,31	9,0±0,34
ШПХкр, м/с	11,7±0,45	8,7±0,31***##	8,6±0,32***##	13,2±0,65	12,8±0,52	12,5±0,51

Примітки: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ відносно М0; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ відносно контрольної групи.

Через 2 міс в обох групах ЧСС однаково зменшилась (всі $p<0,01$) без суттєвих змін бСАТ, бДАТ і бПАТ (всі $p>0,05$). При цьому в основній групі АугмТ і АІ зменшились, відповідно на 29 % ($p<0,001$) та 30 % ($p<0,01$), в той час, як вони не змінилися в контрольній групі (всі $p>0,05$). Як наслідок, в основній групі відбулось зниження цСАТ на 14 % ($p<0,05$), що супроводжувалось зменшенням цПАТ (на 18 %, $p<0,001$) як прогностично значущого показника жорсткості аорти. Через 6 міс, в основній групі подальші зміни цСАТ, цПАТ, АугмТ і АІ були відсутні.

Через 2 міс в основній групі ШПХкр знизилась на 23 % і ШПХкф – на 25 % (всі $p<0,01$), що не було характерно для контрольної групи ($p>0,05$). В результаті вже через 2 місяці виявилась достовірна різниця між групами по обох показниках (32 % і 38 %, $p<0,01$). Такі зміни показників ШПХ залишились в основній групі і через 6 місяців. Як наслідок, ці показники жорсткості артерій еластичного типу (кф) і м'язового типу (кр) через 6 місяців комбінованої ЧСС-знижуючої терапії були нижчими, ніж при повнодозовій терапії β-АБ, на 36 % та 35 % (всі $p<0,01$, табл. 5).

Показники Еа, Еес, Еа/Еес і загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) істотно не відрізнялись між групами в М0 (всі $p>0,05$). Проте через 2 місяці лікування, Еа, як маркер артеріального післянавантаження, знизився в основній групі на 18 % ($p<0,01$) і не змінився в групі контролю. Це призвело до зменшення співвідношення Еа/Еес в основній групі протягом 2 місяців спостереження на 16 %

($p < 0,01$), що свідчило, ймовірно, про позитивну динаміку артеріо-шлуночкової взаємодії. Цей показник в контрольній групі залишився без суттєвої динаміки. Індекс скоротливої здатності міокарда в кінці систоли (Ees) не змінився протягом 2 місяців лікування ні в основній, ні в контрольній групах.

Плазмовий рівень NTproBNP на початку дослідження у хворих основної і контрольної груп був вище, ніж у здорових людей і склав відповідно $186 \pm 11,2$ і $173 \pm 10,4$ пг/мл (у здорових – $147,3 \pm 10,2$ пг/мл). Через 2 місяці лікування, в контрольній групі він не змінився, тоді як в основній знизився на 13,8 % від М0 ($p < 0,01$). При аналізі індивідуальних величин показника NTproBNP через 2 місяці, його нормалізація – зниження < 125 пг/мл – спостерігалось у 11 хворих (27,5 %) основної групи, і 6 хворих (13,4 %) контрольної групи ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної наукової задачі – удосконалення лікування післяінфарктних хворих з помірною ХСН і ФВ 35–45 % шляхом контролю ЧСС за допомогою комбінації івабрадину та β -адреноблокаторів з порівняно еквівалентним контролем ЧСС монотерапією β -адреноблокаторами.

1. У хворих на помірну ХСН з ФВ 35–45 %, еквівалентний контроль ЧСС в спокої протягом 6 місяців шляхом комбінованої терапії івабрадину і β -адреноблокаторів не поступається повнодозовій монотерапії β -адреноблокаторами щодо клінічного ефекту і зниження середньоденної і максимальної ЧСС.

2. У пацієнтів з помірною ХСН і з ФВ 35–45 %, комбінована 6 місячна терапія івабрадином з β -адреноблокаторами починаючи з 2 місяця сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження на 25 %, котре асоціюється зі значним (на 32 %, $p < 0,01$) збільшенням хронотропного резерву, за відсутності подібних ефектів монотерапії β -адреноблокаторами з еквівалентним контролем ЧСС в спокої і помірним, але статистично достовірним (на 6 %) збільшенням ФВ наприкінці 6 місяців лікування.

3. Застосування комбінації івабрадину з β -адреноблокаторами на відміну від монотерапії β -адреноблокаторами у хворих на хронічну ІХС з помірною ХСН і ФВ 35–45 %, сприяє покращенню повздовжньої систолічної функції лівого шлуночка (за даними швидкісних параметрів руху мітрального кільця) та діастолічної, що асоціюється зі зниженням E/E' на 13 % ($p < 0,01$) і є непрямим свідченням зменшення КДТ ЛШ.

4. У хворих на ХСН з ФВ 35–45 %, контроль ЧСС за допомогою комбінації івабрадину з β -адреноблокаторами має переваги перед монотерапією β -адреноблокаторами внаслідок позитивного впливу на ШПХ і зменшення показників її аугментації (АугмТ на 31 % і АІ – на 30 %, всі $p < 0,001$)

5. При однаковому зниженні ЧСС, комбінація івабрадину з бісопрололом, але не повнодозова терапія β -адреноблокаторами, сприяє зниженню міокардіального стресу за даними NTproBNP, що асоціюється зі зменшенням пульсового післянавантаження ЛШ за показниками артеріального еластанса (на 18 %) та артеріального комплаенса (на 18 %) (всі $p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У постінфарктних хворих з помірною систолічною дисфункцією ЛШ із синусовим ритмом та невисокою ектопічною активністю за даними 24-годинного холтерівського моніторингу, в якості альтернативи подальшому титруванню β -адреноблокаторів, зокрема, бісопрололу, доцільно розглядати приєднання івабрадину під контролем ЧСС до максимально переносимої дози, як терапії, яка сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кацитадзе И. Ю. Сравнительная оценка влияния контроля частоты сердечных сокращений комбинацией бисопролола с ивабрадином и монотерапии бисопрололом на хронотропный резерв и суточную эктопическую активность миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца / И. Ю. Кацитадзе // Серце і судини. – 2015. – № 2. – С. 56–62. *(Здобувачем особисто набрані пацієнти, виконані дослідження толерантності до фізичного навантаження (тредміл тест), проведено забір венозної крові, проведено аналіз та статистична обробка даних, підготовлена стаття до друку).*

2. Кацитадзе И. Ю. Сравнительная оценка влияния терапии комбинацией бисопролола с ивабрадином и монотерапии бисопрололом на систолическую функцию левого желудочка, показатели гемодинамики у больных с умеренно сниженной фракцией выбора / И. Ю. Кацитадзе // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – № 3. – С. 79–84. *(Здобувачем особисто проведено обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

3. Кацитадзе И. Ю. Ранние эффекты медикаментозной терапии систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / И. Ю. Кацитадзе // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – № 4. – С. 63–66 *(Здобувачем особисто проведено обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

4. Амосова К. М. Антиішемічний ефект івабрадину у поєднанні з бета-адреноблокатором порівняно з підвищенням дози бета-адреноблокатора у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка / К. М. Амосова, Є. В. Андреев, І. П. Задерей, Ю. В. Руденко, І. Ю. Кацитадзе // Серце і судини. – 2011. – № 1. – С. 50–57. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).*

5. Амосова Е. Н. Преимущества контроля частоты сердечных сокращений с помощью комбинации ивабрадина с β -адреноблокатором по сравнению с полнодозовой терапией β -адреноблокатором во влиянии на толерантность к физической нагрузке, продольную систолическую и диастолическую функции миокарда и уровень NTproBNP у больных ишемической болезнью сердца с умеренно сниженной фракцией выброса: результаты двухмесячного наблюдения / Е. Н. Амосова, Ю. В. Руденко, Е. В. Андреев, И. Ю. Кацитадзе, А. Б. Безродный // Серце і судини. – 2014. – № 1. – С. 19–26. *(Здобувачем особисто проведено*

обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).

6. Амосова Е. Н. Ранние эффекты терапии ивабрадином и бисопрололом в сравнении с монотерапией бисопрололом на толерантность к физической нагрузке и систолическую функцию левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Е. Н. Амосова, И. Ю. Кацитадзе, Ю. В. Руденко, И. В. Прудкий, Ю. А. Сыченко // Кардиоторакальная хирургия : сб. науч. трудов. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2013. – С. 26–28. *(Здобувачем особисто набрані пацієнти, виконані дослідження толерантності до фізичного навантаження (третім тест), проведено забір венозної крові, проведено аналіз та статистична обробка даних, підготовлена стаття до друку).*

7. Бойко А. В. Оцінка ефективності впливу різних шляхів контролю частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичного навантаження та систолічну функцію лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця / А. В. Бойко, О. Ю. Горопко, І. Ю. Кацитадзе // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 2. – С. 89–90. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

8. Бойко А. В. Оцінка антиаритмічних ефектів івабрадину у поєднанні з бисопрололом у порівнянні з дотитруванням бисопрололу у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця за результатами холтеровського моніторингу / А. В. Бойко, І. Ю. Кацитадзе // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 2. – С. 70. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

9. Чередніченко Л. А. Ефекти комбінації антиаритмічних препаратів у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця на показники апplanationної тонометрії / Л. А. Чередніченко, І. Ю. Кацитадзе // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 4. – С. 137. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

10. Amosova E. Early effects of Ivabradine and B-blocker Therapy versus B-blocker uptitration on exercise tolerance, LV Systolic Function and Pulse Wave Augmentation in Stable CAD patients / E. Amosova, I. Katsytadze, Yu. Rudenko, A. Bezrodny // 10th International Congress on Coronary Artery Disease, October 13–16, 2013 Florence, Italy. – Florence, 2013 – P. 267–270. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).*

11. Amosova K. Early advantages of ivabradine-b-blocker combination, as compared to b-blocker uptitration, in exercise capacity, chronotropic reserve and resting myocardial longitudinal function amelioration in CAD / K. Amosova, I. Katsytadze, Yu. Rudenko, E. Andreev, A. Bezrodny // Europ. H. J. : ESC Congress; Barcelona, Spain, 30 Aug – 3 Sept 2014. – 2014. – Vol. 35 (Abstract Suppl.). – P. 156–157. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

12. Amosova K. Early effects of ivabradine combination with bisoprolol versus bisoprolol uptitration on central hemodynamics assessed by applanation tonometry and left ventricular function in chronic CAD patients / K. Amosova, I. Katsytadze, Yu. Rudenko,

A. Bezrodniy // Europ. J. of Heart Failure : European Heart Failure Association Congress; Lisboa, Portugal, 25–28 May 2013. – 2013. – Vol. 15, S1. – P. 141. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

13. Amosova K. Advantages of ivabradine-b-blocker combination effects on LV longitudinal function and pulse wave propagation indices compared to that of b-blocker uptitration in CAD with moderate EF lowering / K. Amosova, V. Mishalov, I. Katsytadze, Yu. Rudenko, A. Bezrodniy, I. Gorda, Yu. Sychenko // Europ. J. of Heart Failure : European Heart Failure Association Congress; Athena, Greece, 17–20 May 2014. – 2014. – Vol. 16, S2. – P. 161. *(здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

14. Amosova K. Long-term advantages of HR control with ivabradine-bisoprolol combination versus bisoprolol uptitration on exercise capacity, chronotropic reserve and pulse arterial hemodynamics in CAD patients / K. Amosova, I. Katsytadze, Yu. Rudenko, A. Bezrodniy, I. Gorda, Yu. Sychenko // Europ. H. J. : ESC Congress; London, UK, 29 Aug – 2 Sept 2015. – 2015. – Vol. 36 (Abstract Suppl.). – P. 669. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

15. Amosova K. Early effects of ivabradin-b-blocker combination compared to b-blocker uptitration on LV pulsatile arterial function in postinfarction patients with mild CHF and EF lowering / K. Amosova, I. Katsytadze, Yu. Rudenko, A. Bezrodniy // Europ. J. of Heart Failure : European Heart Failure Association Congress; Seville, Spain, 23–26 May 2015. – 2015. – Vol. 17, S1. – P. 341. *(Здобувачем особисто проведене обстеження і підбір хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовано матеріал до друку).*

АНОТАЦІЯ

Кацитадзе І. Ю. Вплив різних шляхів контролю частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичного навантаження, її гемодинамічне забезпечення та функцію міокарду у післяінфарктних хворих з хронічною серцевою недостатністю і помірно зниженою фракцією викиду. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11– кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, 2016.

Дисертація присвячена удосконаленню терапії, медикаментозного контролю ЧСС у післяінфарктних хворих з помірною ХСН і ФВ<45 %. У дисертаційній роботі доведено, що комбінована терапія івабрадину і бісопрололу не поступається повнодозовій монотерапії бісопрололом щодо клінічного ефекту і зниження середньоденної і максимальної ЧСС, проте не забезпечує зменшення ектопічної активності міокарду шлуночків, сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження поліпшенню повздовжньої систолічної функції лівого шлуночка, має переваги перед монотерапією β-АБ внаслідок позитивного впливу на ШПХ і зменшення показників її аугментації

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, івабрадин, швидкість поширення пульсової хвилі.

АННОТАЦИЯ

Кацитадзе И. Ю. Влияние различных путей контроля частоты сердечных сокращений на толерантность к физической нагрузке, ее гемодинамические обеспечения и функцию миокарда у постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью и умеренно сниженной фракцией выброса. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, 2016.

Диссертация посвящена совершенствованию терапии, медикаментозного контроля ЧСС у постинфарктных больных с умеренной ХСН и ФВ<45 %. В диссертационной работе доказано, что у больных с умеренной ХСН с ФВ 35–45 %, эквивалентный контроль ЧСС в покое в течение 6 месяцев путем комбинированной терапии ивабрадина и β -АБ не уступает полнодозовой монотерапии β -АБ в отношении клинического эффекта и снижения среднедневной и максимальной ЧСС. Определено, что комбинированная 6 месячная терапия ивабрадином с β -АБ начиная со 2 месяца способствует повышению толерантности к физической нагрузке на 25 %, которое ассоциируется со значительным (на 32 %, $p<0,01$) увеличением хронотропного резерва. Определено, что применение комбинации ивабрадина с β -АБ в отличие от монотерапии β -АБ у больных хронической ИБС с умеренной ХСН и ФВ 35–45 %, способствует улучшению продольной систолической и диастолической функции левого желудочка, что ассоциируется со снижением E/E' на 13 % ($p<0,01$). Выявлено, что контроль ЧСС с помощью комбинации ивабрадина с β -АБ имеет преимущества перед монотерапией β -АБ в результате положительного влияния на СПВ и уменьшение показателей ее аугментации (АугмД на 31 % и АИ – на 30 %) (все $p<0,001$). Доказанно, что комбинация ивабрадина с бисопрололом способствует снижению миокардиального стресса по данным NTproBNP, что ассоциируется с уменьшением пульсовой постнагрузки ЛЖ по показателям артериального еластанса (на 18 %) и артериального комплаенса (на 18 %) (все $p<0,01$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин, скорость распространения пульсовой волны.

SUMMARY

Katsytadze I. Yu. Influence of the different ways of heart rate control on exercise tolerance, its hemodynamic support and myocardial function in chronic artery disease patients with chronic heart failure and moderately reduced ejection fraction. – In Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2016.

The dissertation is devoted to the improvement of therapy, medical control of heart rate in chronic artery disease patients with moderate heart failure and ejection

fraction < 45 %. The thesis demonstrated that combination therapy of ivabradin and bisoprolol is not inferior than full-dose of bisoprolol therapy on clinical effect and reduce the average daily and maximum heart rate, but does not provide reducing ectopic myocardial ventricles, improves exercise tolerance improvement, longitudinal left ventricular systolic function, has advantages before monotherapy β -AB due to the positive impact on the reduction of PWV and its augmentation.

Keywords: chronic heart failure, ivabradin, pulse wave velocity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

A	– швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ
DT	– час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ
E	– швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ
E/E'	– співвідношення швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку E і ранньодіастолічного руху латерального сегмента МК
IVRT	– час ізвольюмічного розслаблення ЛШ
NTproBNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептида
β -AB	– β -адреноблокатори
АГ	– артеріальна гіпертензія
AI	– аугментаційний індекс
АугмТ	– аугментаційний тиск
бДАТ	– брахіальний діастолічний артеріальний тиск
бПАТ	– брахіальний пульсовий артеріальний тиск
бСАТ	– брахіальний систолічний артеріальний тиск
Ea	– артеріальний еластанс
Ees	– шлуночковий еластанс
ІТД	– імпульсна тканинна доплерографія
КДІ	– кінцево-діастолічний індекс
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КСІ	– кінцево-систолічний індекс
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСТ	– кінцево-систолічний тиск
СІ	– систолічний індекс
ССС	– серцево-судинне сполучення
УІ	– ударний індекс
ФК	– функціональний клас
ХІХС	– хронічна ішемічна хвороба серця
ХСН	– хронічна серцева недостатність
цДАТ	– центральний (аортальний) діастолічний артеріальний тиск
цПАТ	– центральний (аортальний) пульсовий артеріальний тиск
цСАТ	– центральний (аортальний) систолічний артеріальний тиск
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЧССд	– середньоденна частота серцевих скорочень
ЧССмакс	– максимальна частота серцевих скорочень

ЧСС _{мін}	– мінімальна частота серцевих скорочень
ЧСС _н	– середньонічна частота серцевих скорочень
ЧСС _{сер}	– середня частота серцевих скорочень
ЧТКВ	– черезшкірне транслюмінальне коронарне втручання
ШПХ	– швидкість пульсової хвилі
ШПХ _{кр}	– швидкість пульсової хвилі каротидно-радіальна
ШПХ _{кф}	– швидкість пульсової хвилі каротидно-феморальна