

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

НА ПРАВАХ РУКОПISY

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Амосова Катерина Миколаївна

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Київ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. КОНТРОЛЬ ЧСС ЯК ТЕРАПЕВТИЧНА МЕТА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	15
1.1 Частота серцевих скорочень як фактор ризику у хворих ішемічною хворобою серця.	17
1.2 Зв'язок ЧСС з розвитком атеросклерозу і атеротромбозу	20
1.3 ЧСС і пульсуючий кровоток в аорті	23
1.4 Механізми реалізації позитивного клінічного ефекту зниження ЧСС у хворих хронічно ішемічною хворобою серця і ХСН та обмеження використання з цією метою β -адреноблокаторів.	28
1.5. Результати клінічних досліджень використання івабрадину при хронічній ішемічній хворобі серця і ХСН.	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	37
2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень	37
2.2 Методи дослідження	42
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЕКВІВАЛЕНТНОГО КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ БІСОПРОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ	55

І МОНОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДОБОВУ ЧСС, ПОКАЗНИКИ ЕКТОПІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

3.1 Вплив комбінації івабрадина з бісопрололом в порівнянні з монотерапією бісопрололом на клінічний перебіг і показники добового моніторингу ЕКГ у хворих з ХІХС та помірно зниженою ФВ в динаміці 6 місячного спостереження 58

3.2 Порівняльна ефективність еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації івабрадина з бісопрололом в порівнянні з монотерапією бісопрололом щодо толерантності до фізичного навантаження та її гемодинамічне забезпечення у хворих з ХІХС 65

РОЗДІЛ 4. ПЕРЕВАГИ КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ ІВАБРАДИНУ ТА БІСОПРОЛОЛУ В ПОРІВНЯННІ З ПОВНОДОЗОВОЮ ТЕРАПІЄЮ БІСОПРОЛОЛОМ У ВІДНОШЕННІ ВПЛИВУ НА СИСТОЛІЧНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЇ МІОКАРДУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛІВОГО 76

ШЛУНОЧКА ПРИ 6 МІСЯЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

4.1 Порівняльна оцінка впливу зменшення ЧСС за допомогою комбінації івабрадина та бісопролола в порівнянні з монотерапією бісопрололом на загальну та повздовжню систолічну функцію лівого шлуночка у хворих з ХІХС та помірно зниженою ФВ за даними довготривалого спостереження **79**

4.2 Вплив еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації івабрадина та бісопролола в порівнянні з монотерапією бісопрололом на діастолічну функцію лівого шлуночка у таких хворих **84**

РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ІВАБРАДИНОМ ТА БІСОПРОЛОЛОМ І МОНОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ НА ПОКАЗНИКИ ПУЛЬСОВОЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, ПІСЛЯНАВАНТАЖЕННЯ ЛШ ТА МІОКАРДІАЛЬНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ПОМІРНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	113
ВИСНОВКИ	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142

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 ізоволюмічного розслаблення ЛШ

NTproBNP - N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептида

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

ЗС – задня стінка

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

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МШП – міжшлуночкова перетинка

НПВ – нижня порожниста вена

ПД – подвійний добуток

ПШ - правий шлуночок

СІ – систолічний індекс

ССС – серцево-судинне сполучення

УІ – ударний індекс

ФВ – фракція викиду

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

ЧССмін – мінімальна частота серцевих скорочень

ЧССн – середньонічна частота серцевих скорочень

ЧССсер – середня частота серцевих скорочень

ЧТКВ – черезшкірне транслюмінальне коронарне втручання

ШПХ - швидкість пульсової хвилі

ШПХкр – швидкість пульсової хвилі каротидно-радіальна

ШПХкф – швидкість пульсової хвилі каротидно-феморальна

ВСТУП

Актуальність теми. Збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою є важливим механізмом компенсації порушень кровообігу в умовах зниженої насосної функції серця у хворих із серцевою недостатністю (СН), але при поглибленні міокардіальної недостатності тахікардія стає одним з головних чинників прогресування хронічної СН та погіршення прогнозу у таких пацієнтів (Воронков Л.Г., 2014). Основною групою препаратів, що зменшують ЧСС і рекомендовані Європейським товариством кардіологів для лікування пацієнтів з хронічною СН з метою поліпшення прогнозу, симптомів, зокрема, внаслідок зменшення потреби міокарду в кисні на сьогодні є β -адреноблокатори [1].

Але часто виникає проблема досягнення їх повної дози, або бажаної ЧСС, що пов'язано з непереносимістю і побічними ефектами, які пов'язані з блокадою β -адренорецепторів різної локалізації. Існує також проблема відсутності позитивного впливу β -АБ на функціональний стан і якість життя хворих, у частини яких виявляється навіть негативний вплив, що суттєво обмежує застосування таких препаратів [2, 3, 4, 5, 6]. Результати декількох мета-аналізів останніх років встановили тісний зв'язок прогнозмодифікуючого ефекту β -АБ при ХСН саме з величиною зменшення ЧСС, а не дозою препарату [7, 8, 9, 10]. Переконливі докази ефективності саме зменшення ЧСС щодо покращення виживаємості без тяжких ускладнень були отримані в плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях зі специфічним селективним інгібітором автоматизма синусового вузла івабрадином – блокатором його If-каналів (SHIFT, аналіз в підгрупі з

ЧСС більше 70 уд/хв. в BEAUTIFUL). Перспективним вважають застосування у таких хворих в комбінації з β -адреноблокаторами івабрадину. Івабрадин ("Кораксан", "Servier", Франція) – перший препарат, що діє тільки на зниження ЧСС, шляхом інгібування йонних каналів у синусовому вузлі серця. Відсутність негативного інотропного та лузитропного ефектів дозволяє зберегти скоротливість міокарду, що є актуально відносно пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) та систолічною дисфункцією ЛШ. На відміну від β -адреноблокаторів, суттєвою перевагою івабрадина є майже повна відсутність побічних дій [11, 12].

У разі стабільної стенокардії антиангінальна і антиішемічна ефективність івабрадину за даними навантажувальних проб продемонстрована у чотирьох подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях: двох плацебоконтрольованих і двох порівняльних дослідженнях з атенололом і амлодипіном, в яких взяли участь 3222 пацієнти (Borer J.S., 2005, Tardif J.C., Ford I., 2005). Нещодавні невеликі експериментальні та клінічні дослідження засвідчили, що ізольоване зниження ЧСС під дією івабрадину може поліпшувати знижену систолічну та діастолічну функції лівого шлуночка (ЛШ) (Cecconi C., Comini S., 2007, Colin P., Ghaleh B., 2004, Mellin V., Bauer F., 2007) і, на відміну від β -АБ, збільшувати міокардіальну перфузію вірогідно за рахунок відсутності небажаного ефекту блокади β -адреноцерепторів на коронарних артеріях (Dedkov E.I., Zheng W., 2007, Vercauteren M., Favre J., 2007). Ці факти, а також гарна переносимість івабрадину, зумовлюють його привабливість для контролю ЧСС як монотерапії при протипоказаннях до β -АБ або в складі комбінованої терапії з метою досягнення оптимального антиішемічного і прогнозмодифікуючого ефектів [13].

Саме розширене застосування комбінованої ЧСС-контролюючої терапії є вельми актуальним, виходячи з низької частоти мінімально доцільного контролю ЧСС < 70 уд/хв. у хворих на ХІХС і ХСН в клінічній практиці лікування β -АБ внаслідок об'єктивних і суб'єктивних причин. Така комбінована терапія β -АБ і івабрадином потенційно може мати суттєві переваги перед використанням повних доз β -АБ, виходячи з дозозалежності їхніх ефектів на центральну і периферичну гемодинаміку [8], зокрема, небажаних вазоконстрикторних ефектів, зменшення діастолічного розслаблення та ін. [7]. Потенційно несприятливим є також ефект суто зменшення ЧСС на аугментацію пульсової хвилі в аорті щодо збільшення центрального САТ і, як результат, післянавантаження [14, 15, 16].

Проте такі поглиблені співставні дослідження впливу різних шляхів контролю ЧСС на функціональний стан міокарду і артеріальних судин, а також на ФРС хворих з ХІХС відсутні.

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.

Мета 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 %.

2

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 повздожню 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 (ЧССн) і менше, ніж в групі монотерапії бісопрололом зниження мінімальної ЧСС (ЧССмін) 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 тону.

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 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 цСАТ та ШПХ, добове моніторування ЕКГ, доплер-ехокардіографію, забір крові для визначення NTproBNP.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

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.

РОЗДІЛ 1.

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ЯК ТЕРАПЕВТИЧНА МЕТА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ЧСС є одним з фізіологічних параметрів, який найбільш часто оцінюється лікарями в повсякденній практиці. Простота вимірювань та їх доступність дає важливу клінічну інформацію про стан серцево-судинної діяльності. Величина ЧСС при синусовому ритмі визначається активністю серцевих клітин-пейсмейкерів, що знаходяться у синусовому вузлі, який інервується парасимпатичною та симпатичною нервовою системою. Клітини-пейсмейкери спонтанно активуються і викликають скорочення міокарда шляхом розповсюдження деполяризації за допомогою провідної системи серця. Вочевидь, величина ЧСС відображає рівновагу між парасимпатичними та симпатичними компонентами автономної нервової системи [17,]. ЧСС у спокої у здорової людини коливається в широких межах. Індивідуальні коливання обумовлені різними факторами, враховуючи вік, стать, спосіб життя [17, 18].

ЧСС є ключовим фактором, що визначає потребу міокарда у кисні. Якщо всі інші детермінанти залишаються постійними, враховуючи АТ, розмір шлуночків серця, напруженість стінки чи скоротливість міокарда, зниження ЧСС призводить до значного зменшення ішемії та/або підвищенню ішемічного порога [19, 20, 21]. Це відбувається не тільки за рахунок зменшення споживання кисню ЛШ (MVO_2), але і завдяки збільшенню періоду діастолі, яке

призводить до збільшення коронарного кровотоку[22]. Підвищення ЧСС при наявності значущого гемодинамічного стенозу коронарної артерії може призводити до синдрому обкрадання за рахунок різкого збільшення турбулентності кровотоку у місці стенозу, що в свою чергу призводить до критичного підвищення градієнта тиску і зменшення перфузії міокарда [23, 24]. Разом з ударним об'ємом серця (УОС), ЧСС визначає величину хвилинного об'єму серця (ХОС). Саме тому при порушенні насосної функції серця, коли УОС знижений, збільшення ЧСС є важливим компенсаторним механізмом. Ефективність цього механізму у хворих з органічним ураженням міокарду обмежується зменшенням УОС внаслідок неможливості реалізувати «Ефект Боудіча» - збільшення сили серцевих скорочень при ЧСС для попередження падіння УОС (рис. 1.1.) [25]. При цьому погіршується і діастолічне розслаблення міокарду [26]. Різномспрямованість зв'язків зміни ЧСС з іншими показниками центральної і периферичної гемодинаміки стає особливо актуальною в умовах патології серцево-судинної системи.

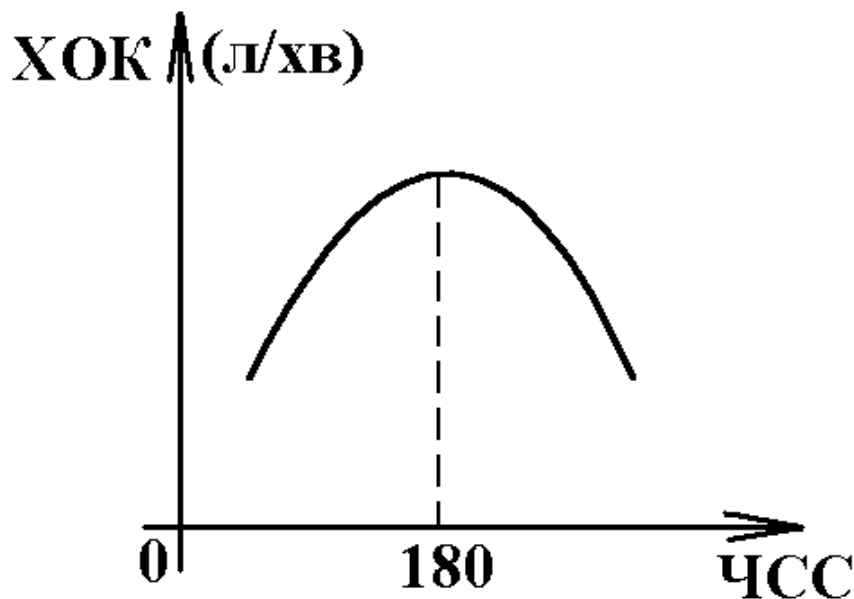


Рис. 1.1 Ефект Боудіча – підвищення сили серцевих скорочень у відповідь на збільшення ЧСС.

1.1 Частота серцевих скорочень як фактор ризику у хворих ішемічною хворобою серця

Значення ЧСС як первинної детермінанти виживаємості було запропоноване більше 60 років тому, коли Levy та співавтори продемонстрували, що серед пацієнтів з стійкою тахікардією (>100 ударів на хвилину) спостерігалась підвищена серцево-судинна смертність у порівнянні з особами з нормальною ЧСС [27]. Зв'язок збільшення ЧСС з погіршенням виживаємості був продемонстрований у численних епідеміологічних дослідженнях, як для здорових осіб [28], так і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [29, 30, 31], метаболічним синдромом при ХІХС [32, 33], після аорто-коронарного шунтування [34] та пацієнтів похилого віку [35, 36]. За даними цих досліджень, за участю десятків тисяч пацієнтів, визначено значимість ЧСС як незалежного предиктора смерті і важких СС ускладнень (СС «подій»). У більшості цих досліджень ЧСС оцінювалась за даними ЕКГ.

Дані одного з найбільш широкомасштабних репрезентативних і тривалих епідеміологічних досліджень - Фремінгемського - в якому спостерігали за 5070 особами обох статей без ІХС протягом 30 років, показало, що збільшення ЧСС у спокої асоціюється з підвищенням смертності від усіх причин, у тому числі серцево-судинної, коронарної і раптової. Результат не залежав від інших серцево-судинних факторів ризику. Але в ході дослідження не було встановлено критичного значення ЧСС для визначення її фізіологічного зниження [37, 38].

Так при спостереженні за 2037 чоловіками і жінками, у яких на початку дослідження АТ перевищувало 140/90 мм рт. ст., через 30 років було встановлено, що підвищення ЧСС в стані спокою на 10

ударів за 1 хв. пов'язано зі збільшенням загальної смертності на 20% і серцево-судинної - на 14%. Особливо різко кількість серцево-судинних подій збільшувалася в групі пацієнтів, у яких ЧСС в спокої перевищувала 75 удари за 1 хв. [39].

В загальній популяції у чоловіків без ІХС підвищення ЧСС у спокої має тісний прямий кореляційний зв'язок з палінням цигарок, обернену – з фізичною активністю та зростом, U-подібну – з масою тіла. ЧСС у чоловіків корелює з рівнем загального холестерину у плазмі крові, у жінок такої закономірності не виявлено [40, 41, 42].

Також відомо, що збільшення ЧСС є одним з предикторів розвитку артеріальної гіпертензії [30]. Доведено, що ЧСС вагомо корелює з АТ і є прямий зв'язок між високим ЧСС та жорсткістю судин, яка може призводити до розвитку серцево-судинних ускладнень [43, 44].

Збільшення ЧСС у спокої може бути показником недостатності фізичної тренуваності чи незадовільного загального здоров'я. Як відомо, малорухомий спосіб життя, недостатня фізична активність є факторами ризику виникнення ІХС [45, 46].

Таким чином, постійне збільшення ЧСС у спокої є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань та смерті як у відносно здорових осіб, так і пацієнтів, що вже страждають на серцево-судинні захворювання. Однак, найбільш важливим цей фактор слід вважати при наявності ІХС та ХСН. Це зумовлено значимістю ЧСС щодо рівня енерговитрат міокарду [47]. Так зниження ЧСС на 10 уд/хв., за даними R.Ferrari, призводить до економії приблизно 5 кг АТФ на добу [47].

Зокрема, у дослідженні CIBIS терапія бісопрололом призводила до зниження ЧСС приблизно на 15 уд/хв у порівнянні з плацебо; зниження ЧСС було найбільш суттєвим предиктором покращення виживання у мультифакторному аналізі. Взаємозв'язок між рівнями смертності і ЧСС були практично лінійними в межах від - 40 до +10 уд/хв [68, 69]. У CIBIS II найкращий прогноз спостерігався у пацієнтів з ХСН і найбільшим зниженням ЧСС [70].

При аналізі даних з дослідження COMET, ЧСС, досягнуте при терапії β -АБ, була значимим незалежним предиктором смертності [71]. В той же час, у дослідженні MERIT-HF з метопрололом (n=3991) у пацієнтів з ХСН було показане значення вихідної ЧСС для прогнозу відносно смертності від усіх причин, СС смертності і частоти повторних госпіталізацій, в той час, як сприятливі ефекти метопрололу не залежали від зміни ЧСС. Таким чином, припускають, що зменшення ЧСС може бути не єдиним механізмом сприятливого впливу β -АБ при ХСН [72, 73, 74].

Був проведений ретроспективний аналіз всіх наявних проспективних досліджень з включенням 22 618 пацієнтів з симптоматичною СН з ФВ 35- 40%, які були рандомізовані в групу β -АБ чи плацебо і спостерігалися протягом від 6 до 58 місяців. Серед β -блокаторів, що досліджувалися були: пропранолол, метапрололу тартрат та сукцинат, бісопролол, карведілол і метопрололу тартрат проти карведілолу. Середня вихідна ЧСС у дослідженнях варіювала від 73 до 90 уд/хв. При врахуванні різниці між рівнями ЧСС, що спостерігались при лікуванні плацебо чи β -АБ у кожному дослідженні і при співставленні різниці зниження ризику смертності, суттєвий взаємозв'язок був отриманий практично у всіх дослідженнях. На основі цього можна припустити, що сприятливі

ефекти β -АБ пов'язані, принаймні в значимій мірі, з їх впливом на ЧСС. При ЧСС вище 70 уд/хв при зниженні ЧСС на кожні 5 уд/хв. спостерігається 10% зниження смертності [75, 76, 77, 78].

У експериментальному дослідженні на моделі СН у щурів, зі спровокованою мітральною регургітацією, запобігання зниження ЧСС при терапії β -АБ здійснювалося шляхом постійної передсердної стимуляції. При дослідженні двох груп тварин протягом 6 місяців, в першій групі, яка отримувала лише β -АБ, спостерігалися збільшення ФВ з 48% до 65% через 6 місяців, тоді як при поєднанні терапії β -АБ з ЧКС - з 48% до 49%. Ці дані свідчать, що передсердна стимуляція пригнічувала сприятливі ефекти β -АБ на ФВ ЛШ при експериментальній мітральній недостатності [79]. У нещодавньому дослідженні [80] у пацієнтів з ХСН, яким були встановленні постійні кардіостимулятори, і які отримували терапію β -АБ, стимуляція з частотою 80 уд/хв., на відміну від частоти 60 уд/хв, нівелювала сприятливі ефекти β -АБ на об'єми ЛШ і ФВ. Зокрема, у групі з ЧСС–80 уд/хв через 14 місяців середні величини КСІ зросли на $29 \pm 8,3$ мл порівняно з $60 \pm 7,4$ мл при ЧСС 60 уд/хв ($p=0,006$), а ФВ знизилася на 4,2% проти 2,2% ($p=0,002$) відповідно [80].

Дані цих досліджень свідчать про суттєву роль зниження ЧСС у сприятливих клінічних ефектах β -АБ при ХІБС і ХСН. Проте використання цих препаратів у таких хворих має ряд обмежень, що зумовлює актуальність пошуку інших шляхів корекції ЧСС.

1.2. зв'язок ЧСС з розвитком атеросклерозу і атеротромбозу.

Значимість збільшення ЧСС при різних формах ІХС вивчалася в порівняно з іншими доведеними прогностичними факторами. Так, при стабільній стенокардії на основі порівняно великого клінічного

матеріалу було показано зростання загальної смертності, смертності від ССЗ, частоти госпіталізацій в наслідок серцево-судинних причин при збільшенні ЧСС. В дослідженні вивчали значимість змін ЧСС в спокої при ангіографічно підтвердженій ІХС в залежності від часу до проведення ангіографії, віку, гендерного фактора, маси тіла, факта куріння, наявності цукрового діабету і АГ, дисфункції лівого шлуночка і т.д. Виявилося, що при ЧСС в інтервалі від 77 до 82 ударів за хвилину збільшується ризик смерті від всіх причин, на відміну від хворих з ЧСС більше 62 ударів за хвилину. Відмічено зростання частоти повторних госпіталізацій хворих на ІХС з серцево-судинних причин при ЧСС в спокої більше 77 уд / хв. У дослідженні Hjalmarson роль збільшення ЧСС в аспекті раптової смерті при ГІМ виявилася серйознішою, ніж дисфункція лівого шлуночка [62, 63, 84]. До аналогічних висновків прийшли Disegni et al.: при ГІМ летальність при ЧСС менше 70 уд / хв склала 5,2%, при 70-89 уд / хв - 9,5%, при більш 90 уд / хв - 15,1%, а смертність через рік після виписки - 4,3; 8,7 і 11,8% відповідно.

В аспекті вищесказаного практичну значимість набуло питання уточнення рівня ЧСС в стані спокою в популяції хворих з СН. За даними Коваленко і співавт. (Епідеміологічне дослідження REALITY), цей рівень перевищує 60 уд / хв у 95%, опиняючись вище 80 уд / хв у 40% пацієнтів, страждають стабільною стенокардією напруги.

Є певні підстави вважати ЧСС важливим фактором патогенезу атеросклерозу, в тому числі, коронарного [81]. Експериментально показано, що підвищення ЧСС може стимулювати дисфункцію ендотелію і атерогенез в коронарних артеріях, а зниження ЧСС навпаки може виявляти стримуючу дію [82]. В експерименті на мавпах, що протягом 6 місяців знаходилися на дієті з високим

вмістом холестерину, показано, що після абляції синусового вузла з метою зменшення ЧСС, атероми в коронарних артеріях виникали у 2 рази рідше, ніж у тварин з більш високим рівнем ЧСС (відповідно 26.1 і 55.9%, $p < 0,002$) [83]. Ці дані були підтверджені результатами рандомізованого дослідження BCAPS, в рамках якого терапія β -АБ асоціювалась з уповільненням прогресування потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій у асимптомних пацієнтів з ХІХС [84]. В дослідженні на 56 пацієнтах, що перенесли ГІМ у віці до 45 років і котрим були проведені КВГ протягом 4-7 років, ЧСС виявилась незалежним предиктором прогресування коронарного атеросклерозу [84].

Згідно дослідження Hedbland і співавт. [64, 84] збільшення ЧСС асоціювалась з підвищеним ризиком розриву коронарних бляшок. В рамках ретроспективного дослідження пацієнтів, що підлягали КВГ двічі протягом півроку, завдяки логістичному регресійному аналізу виявлений позитивний зв'язок між розривом бляшок і середньою ЧСС > 80 уд/хв. [85]. В рамках ретроспективного дослідження Patel і співавт. вивчали зв'язок між брадикардією і розвитком коронарних колатеральних судин, що виявлялося при ангіографії у пацієнтів з обструктивною ІХС. Дослідники показали, що у групі пацієнтів з ЧСС < 50 уд/хв. більше число пацієнтів характеризувалося розвинутими колатеральними судинами (що потенційно знижувало "тягар ішемії") порівняно з пацієнтами групи контролю з ЧСС > 60 уд/хв. ($p < 0,001$). Наявність колатералей не залежала від анамнезу стенокардії чи прийому β -АБ [86].

Таким чином, результати проведених експериментальних та клінічних досліджень, дають змогу припустити існування зв'язків між підвищеною ЧСС та високим ризиком атеросклерозування

коронарних артерій. В той же час, це питання потребує додаткового вивчення, з більшою кількістю пацієнтів, та використанням методів оцінки жорсткості артеріальних судин.

1.3. ЧСС і пульсуючий кровоток в аорті

В нормі еластичні властивості артерій еластичного типу сприяють «поглинанню» ударного об'єму і дозволяють перевести значну частину енергії серцевого скорочення на період діастолі [87, 88]. Це призводить до зниження САТ та підвищенню діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в аорті, що зменшує шкідливу дію пульсової хвилі на судини мозку, серця і нирок, покращуючи при цьому кровопостачання відповідних органів [88]. Пульсова хвиля формується із «накладання» антеградної хвилі і так званої «відбитої» хвилі (рис. 1.3.1).



Рис. 1.3.1 Формування пульсової хвилі та тиску аугментації

З початку систоли ЛШ спостерігається підвищення САТ в аорті, надалі він починає падати, наприкінці систоли відзначається швидкий спад. Зниження відбувається через розслаблення лівого

шлуночка і зворотного току крові, припиняється лише після закриття півмісяцевих клапанів. Під час діастолі спостерігається рівномірне зниження тиску. Однак саме в цей період відбита пульсова хвиля повертається в аорту, що забезпечує підтримку ДАТ в аорті і безперервність кровотоку [87]. Пік тиску в аорті, реєстрований під час систоли, визначає центральний (аортальний) САТ (цСАТ), а мінімальне значення в діастолу – центральний (аортальний) ДАТ (цДАТ). Амплітуда коливань (САД-ДАТ) називається пульсовим тиском (ПАТ) (рис. 1.3.2).

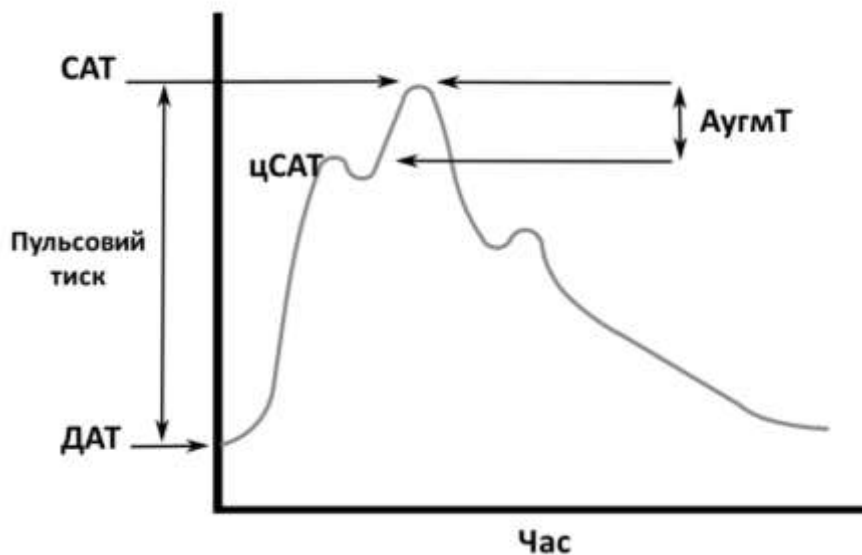


Рис. 1.3.2 Графічне зображення формування цСАТ та пульсового тиску.

Форма і амплітуда пульсової хвилі змінюється по мірі віддалення від серця [89]. У здорових людей периферичні артерії (так звані, м'язового типу) у зв'язку з особливостями будови судинної стінки більш жорсткі в порівнянні з центральними (еластичного типу). Це призводить до збільшення амплітуди пульсової хвилі від серця до периферії – так звана, ампліфікація. Пульсова хвиля, яка рухається від ЛШ по артеріальному дереву з численними

відгалуженнями, прогресивно посилюється в результаті частих відбивань. У периферичних артеріях відбиті хвилі більшою мірою ампліфікують ударну хвилю в зв'язку з більш близьким розташуванням до них т.з. точок відображення і більшої швидкості пульсової хвилі (ШПХ) [90]. Результатом цього стає більш висока амплітуда пульсової хвилі в периферичних артеріях порівняно з центральними артеріями при відносному сталості середнього АТ і брахіального ДАТ [90, 91]. Ампліфікація пульсової хвилі більш виражена у молодих людей, а з віком вона зменшується через збільшення жорсткості аорти в наслідок «судинного старіння» [92]. Цей феномен пояснює відомий факт, що з віком несприятливим стає зниження ДАТ і збільшення ПАТ, в тому числі за рахунок підвищення САТ (ізолювана систолічна АГ) [93]. Ампліфікація пульсової хвилі залежить від ЧСС, посилюючись при тахікардії [94].

Найбільш поширеним методом для визначення показників пульсуючого артеріального кровотоку і артеріальної жорсткості є сфїгмографія, в основі якої покладена реєстрація руху артеріальної стінки під впливом тиску хвилі крові при кожному скороченні серця. Даний метод є загальноприйнятим і універсальним для оцінки цСАТ, АугмТ та індексу аугментації (AI), має високу точність, що доведено порівнянням з результатами інвазивних вимірювань [105]. Він дозволяє оцінити ШПХ на каротидно-феморальному сегменті (ШПХкф) [105]. Залежно від використовуваного пристрою ШПХ може вимірюватися одночасно в обох точках (Complior) або послідовно, синхронізоване з ЕКГ (Sphigmocor, AtCor).

Накладаючи манжети для вимірювання тиску на кінцівки можна виміряти «каротидно-радіальну» ШПХ (ШПХкр), яка відображає жорсткість переважно артерій м'язового типу. При порівнянні ШПХ,

вимірюної «каротидно-радіальним» способом, з класичною «каротидно-феморальною» ШПХ, було показано, що ці показники мають високий ступінь кореляції. Але ШПХ_{кр} вища, ніж ШПХ_{кф} при вимірюванні стандартним методом в середньому на 20% [106]. Різниця в значеннях пояснюється тим, що при розрахунку ШПХ_{кр} фіксується поширення пульсової хвилі по середнім та дрібним артеріям, а не тільки по аорті. В даний час показано, що вимірювання ШПХ є простим, надійним, легко відтворюваним, скринінговим методом для виявлення груп підвищеного СС ризику (рисунок 5.1) [107].

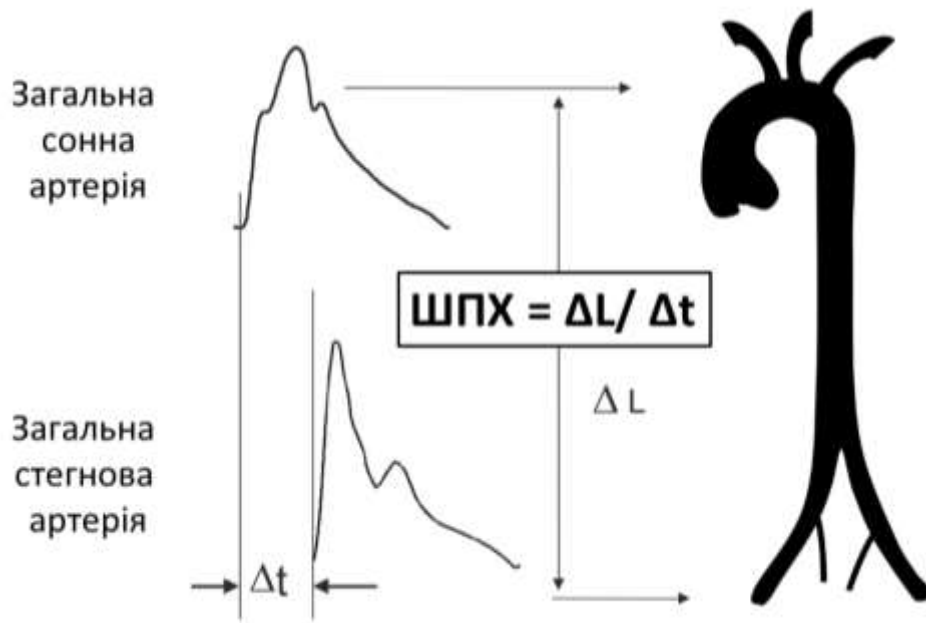


Рис. 1.3.3. Схематичне зображення розрахунку швидкості пульсової хвилі.

У численних дослідженнях артеріальних судин різного калібру було встановлено, що перераховані способи визначення ШПХ відносно прості у використанні і дозволяють отримати достовірні

результати [106]. Експерименти, проведені на тваринах, з реєстрацією ШПХ як неінвазивними, так і інвазивними способами, показали високий ступінь кореляції між ними [108].

В закордонній літературі такий зв'язок жорсткості магістральних артерій з жорсткістю міокарда позначають терміном серцево-судинне сполучення (ССС) [110]. Під серцево-судинним сполученням розуміють взаємодію лівого шлуночка серця з артеріальною системою. Підтримання СССР у нормальному діапазоні дозволяє серцево-судинній системі гармонізувати енергетичну та оптимізувати коефіцієнт корисної дії механічної роботи серця, тобто, мінімізувати витрати енергії АТФ [111].

Загальноприйнятої методики оцінки СССР в даний час не існує. Однак більшість дослідників [112, 113, 114] для оцінки СССР обчислюють відношення ефективної артеріальної жорсткості (E_a) до кінцево-сistolічної жорсткості лівого шлуночка (E_{es}). E_a характеризує еластичний супротив артеріальної системи, відображаючи зміни тиску, що генерує ЛШ для вигнання крові. Цей показник вираховується за наступною формулою [113, 114]: $E_a = KCT / UO$, де KCT – кінцево-сistolічний тиск ЛШ, UO – ударний об'єм ЛШ. KCT можна оцінити за формулою $(2 \times CAT + DAT) / 3$, або за формулою $KCT = 0,9 \times CAT$ на плечовій артерії [110]. E_{es} може бути розрахований як $KCT / (KCO - V_0)$, де KCO - кінцевий систолічний об'єм, V_0 – це умовна точка перетину похилої E_{es} з віссю X (об'єм ЛШ), отримана лінійною екстраполяцією (рис. 1.3.3). Частина авторів при розрахунку E_{es} припускають, що V_0 мізерно малий у порівнянні з KCO . Приймаючи, що $V_0 \approx 0$, формулу розрахунку СССР представляють у спрощеному вигляді [110]: $ССС = E_a / E_{es} = KCO / UO$. Відомо, що E_a / E_{es} знаходиться у зворотній залежності від ФВ ЛШ.

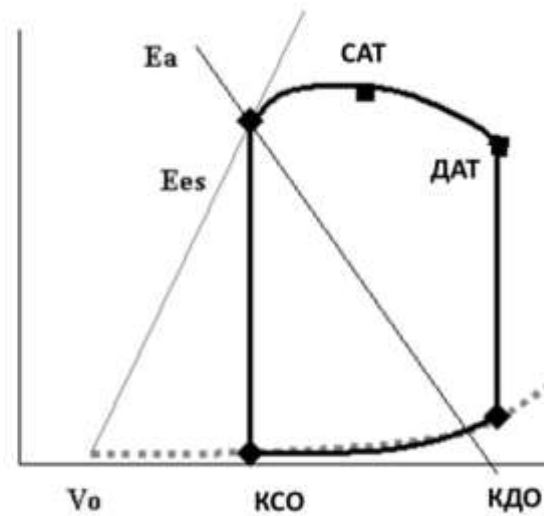


Рис 1.3.4 Параметри об'єму ЛШ, його функції та ССС.

Тому деякі автори [115] пропонують ще один спрощений спосіб розрахунку ССС: $ССС \approx (1/\Phi В \text{ ЛШ}) - 1$. Різні автори наводять різноманітні оптимальні значення Ea/Ees [116,117]. Більшість дослідників вважають, що діапазон 0,6-1,2 у стані спокою забезпечує оптимальну взаємодію між артеріальною системою та ЛШ [116, 117].

В цілому питання зв'язку ЧСС з показниками пульсового кровотоку, аорто-шлуночкової взаємодії і жорсткості аорти у хворих на ІХС і ХСН є вельми актуальним зокрема для удосконалення терапії, проте практично не вивченим.

1.4. механізми реалізації позитивного клінічного ефекту зниження ЧСС у хворих ХІХС і ХСН та обмеження використання з цією метою β -адреноблокаторів.

β -АБ є найбільш відомим та широко використовуваним класом препаратів, що знижують ЧСС. Вплив β -АБ на зниження смертності в рандомізованих клінічних дослідженнях доведений для хворих з ІХС і ХСН після ІМ зі зниженою ФВ [121, 122, 123, 124]. В

них доведено зв'язок зниження смертності із зниженням ЧСС [123]. Крім того, за даними експериментальних досліджень підвищена ЧСС не лише є важливим чинником ішемії, але впливає також на те, чи є епізоди ішемії тригерами загрозливих аритмій [123]. В експериментах ішемія міокарду, що раптово виникла, частіше призводила до шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків у собак з більш високою ЧСС. У моделі ГІМ на свинях β -блокада підвищувала поріг фібриляції шлуночків (ФС), але ефект нівелювався, коли ЧСС залишалася константою внаслідок електрокардіостимуляції. Ці дані експериментальних досліджень свідчать, що клінічна ефективність зниження ЧСС пов'язана не тільки зі зменшенням потреби міокарду в кисні і макроергах, але і зі зниженням ризику загрозливих для життя аритмій при розвитку ішемічних епізодів.

Для ХСН зі зниженою ФВ характерне збільшення ЧСС спокою і хронотропна неспроможність (низький приріст ЧСС) під час фізичного навантаження. ЧСС також підвищується частково у зв'язку з хронічною активацією симпатичної нервової системи і частково з постійним зниженням тону *nervus vagus* [125]. Про зниження вагусної активності свідчить зокрема послаблення вагальних рефлексів і скорочення варіабельності серцевого ритму залежно від фаз дихання у пацієнтів з ХСН [126]. Взаємозв'язок між ЧСС і смертністю відрізняється від такого у пацієнтів без ХСН. Крива цієї залежності має форму J з тенденцією до збільшення смертності при ЧСС спокою < 50 уд/хв і різким підйомом при ЧСС > 80 уд/хв. [127]. При цьому наповнення коронарних артерій, яке обмежене діастолою у зв'язку з компресією міокарду в період систоли при ХСН, може бути порушене у зв'язку зі зниженим коронарним інтраартеріальним діастолічним (перфузійним) тиском і

збільшенням діастолічного шлуночкового тиску, що призводить до екстрамуральної компресії інтраміокардіальних судин, особливо розташованих субендокардіально [128]. Тому збільшення тиску наповнення шлуночків і зниження перфузійного тиску здатно викликати субендокардіальну ішемію як при дуже низькій, так і при високій ЧСС.

Водночас при використанні β -АБ особливо гостро стоїть проблема поганої переносимості, що унеможлиблює застосування цільових доз, або, користуючись сучасною парадигмою, досягнення цільової ЧСС [70]. Співставна оцінка переносимості різних препаратів β -АБ у пацієнтів старших вікових груп з ХСН II-III ФК (середній вік 73 роки) була проведена в подвійному сліпому дослідженні CIBIS-ELD ($n = 883$) [129]. Досягти первинної кінцевої точки - можливості дотитрувати до цільової дози вдалося у 31% пацієнтів при використанні бісопрололу, і у 32% хворих, які отримували карведілол. Таким чином, була показана однаково незадовільна переносимість обох досліджуваних препаратів. На тлі бісопрололу переважало дозозалежне зменшення пульсу, в той час як для карведилолу було характерно виражене зниження об'єму форсованого видиху (ОФВ1) при визначенні функції зовнішнього дихання (в середньому на 42 мл). Незважаючи на те, що карведілол володіє додатковими вазодилатуючими властивостями, обидва препарати продемонстрували приблизно однаковий ступінь впливу на артеріальний тиск. Вторинний аналіз дослідження CIBIS-ELD показав, що основною причиною, по якій у більшості літніх пацієнтів не вдалося досягти цільових доз β -АБ, стала саме розвивиток брадикардії. З іншого боку, успішне досягнення цільової дози препарату без значущого зниження пульсу могло бути ознакою недостатньої відповіді серцево-судинної системи на дію препарату.

Авторами дослідження було зроблено висновок, що у літніх пацієнтів з ХСН при підборі β -АБ слід орієнтуватися не на досягнення цільової дози, а на досягнення і підтримку цільового рівня ЧСС [129].

Крім негативного хронотропного ефекту, блокада β -адренорецепторів має ранній негативний інотропний ефект, який запобігається шляхом пролонгованого титрування дози, викликає уповільнення атріовентрикулярної провідності і порушення релаксації міокарду. Менш відомим однак, є їхня здатність збільшувати опір коронарних артерій і обмежувати приріст коронарного кровотоку при фізичному навантаженні за рахунок «демаскування» α -адренергічних ефектів [130]. Опосередкована збудженням α -адренорецепторів коронарна вазоконстрикція у хворих зі стабільною стенокардією в ході терапії β -АБ відзначена в ряді ангиографічних досліджень [131], однак не отримала належної клінічної оцінки. Крім того, за рахунок системної вазоконстрикції внаслідок переважання ефектів стимуляції α -адренорецепторів у пацієнтів може підвищуватись загальний периферичний судинний супротив (ЗПСС) і післянавантаження ЛШ, що здатно обмежувати збільшення перфузії скелетних м'язів і толерантність до фізичного навантаження (ТФН), а також підвищувати міокардіальний стрес. Проте значимість таких несприятливих ефектів β -АБ, як і потенційного підвищення цСАТ, здатних обмежувати користь від зменшення ЧСС, у хворих на ХІХС і ХСН залишається невизначеною. Виходячи з цього, привабливою ідеєю виглядає створення препарату для селективного контролю ЧСС. Таким препаратом став селективний інгібітор If-каналів синусового вузла івабрадин.

1.5 Результати клінічних досліджень використання івабрадину при ХІХС і ХСН.

Першим препаратом з «чистим» негативним хронотропним ефектом, реалізованим за рахунок прямої селективної блокади If - каналів за відсутності будь-якого впливу на інші електрофізіологічні властивості клітин, став івабрадин (препарат «Кораксан» компанії «Сервье», Франція). Зв'язуючись з білками If -каналів, розташованими з боку мембрани пейсмейкерних клітин синусового вузла, він пригнічує If - струм, викликаючи зменшення частоти імпульсів синусового вузла [132, 133]. При цьому івабрадин в широкому діапазоні доз не впливає на кальцієві канали L-типу. Цим пояснюється відсутність змін скоротливості міокарда, швидкості його розслаблення, тривалості потенціалу дії і інтервалів QT і PQ, встановлене в ряді експериментальних та клінічних досліджень [134,135, 136, 137, 138]. В силу високої вибіркової своєї фармакодинамічної дії івабрадин позбавлений таких ефектів, як вплив на рівень артеріального тиску, тонус коронарних судин, функцію зовнішнього дихання [139, 140].

Івабрадин має певний дозо залежний ефект на зниження ЧСС з досягненням плато, що знижує ризик розвитку важкої брадикардії (ЧСС менше 40 уд/хв). При призначенні препарату в рекомендованих дозах (5 та 7,5 мг 2 рази на добу) уповільнення ЧСС складає приблизно 10 уд/хв. в спокої і при фізичному навантаженні [141].

Стійке зниження ЧСС було продемонстроване у пацієнтів з ХІХС , що приймають івабрадин протягом року (n=713). Не спостерігалось жодного впливу на метаболізм глюкози і ліпідів [141, 142, 143].

При лікуванні івабрадином (n=1328) спостерігалась низька частота брадикардії (0 і 0,5%) при дозах відповідно 5 і 7,5 мг двічі на добу, оскільки ЧСС - знижувачий ефект лімітований базовою ЧСС, що

пов'язане з модуляцією функції HCN4 каналів автономною НС [144]. Проте вплив на добову ЧСС практично не вивчався.

При оцінці переносимості івабрадину у 5000 хворих, 1200 з яких приймали його протягом 1 року, практично єдиним побічним дією були мінущі порушення зору - фотопсії, які проявлялися епізодами збільшення яскравості в окремих полях зору при різких змінах освітлення. Ці симптоми, пов'язані з дією івабрадину на Н-канали сітківки, відзначені у 2-15% хворих. Вони були дозозалежні, в більшості випадків слабо виражені і проходили самостійно під час лікування або після його скасування, ставши причиною стійкого припинення лікування лише менш ніж в 1% випадків [145]. Клінічна ефективність додавання івабрадину до терапії максимально переносимими дозами β -АБ у хворих на ХІХС з ФВ<45% у порівнянні з плацебо була визначена в рандомізованому клінічному дослідженні BEAUTIFUL [147, 148]. Внаслідок того, що критерії включення не лімітували ЧСС>70уд/хв., середня ЧСС на час рандомізації була $71,6 \pm 9,9$ уд/хв., внаслідок чого її зниження при терапії івабрадином було невеликим – на $6,0 \pm 0,2$ уд/хв. Цим пояснюється відсутність переваги терапії івабрадином на первинні кінцеві точки - загальна серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу гострого інфаркту міокарда, і госпіталізація з приводу СН, що гостро виникла або погіршилась в загальній групі хворих. Однак в підгрупі хворих з вихідною ЧСС ≥ 70 уд / хв. і стенокардією напруги, терапія івабрадином призводила до 24% зниження частоти первинної кінцевої точки дослідження (смертність від серцево-судинних причин, госпіталізація з приводу ІМ, розвиток або погіршення СН, що вже мала місце (відносний ризик 0,76; 95% довірчий інтервал 0,58-1,00; $p = 0,05$) . Частота госпіталізації з приводу фатального або нефатального інфаркту міокарда (вторинна точка) знизилася на 42%

($p = 0,021$). Примітно, що ці позитивні ефекти були зафіксовані, незважаючи на той факт, що 84% пацієнтів у виділеній підгрупі отримували β -АБ.

Прогноз модифікуючий ефект додавання івабрадину в порівнянні з плацебо до оптимального лікування хворих ХСН з ФВ $<45\%$ і синусовим ритмом з ЧСС > 70 уд / хв, що мали більш виражені, ніж у дослідженні BEAUTIFUL, симптоми ХСН (II-IV ФК), був підтверджений в багатоцентровому дослідженні SHIFT [149, 150, 151, 152]. Зменшення загальної серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу погіршення СН на 25% ($p=0,0002$) при лікуванні івабрадином в цьому дослідженні асоціювалося зі зменшенням ЧСС в середньому на 8 уд / хв. Важливо, що 89% включених пацієнтів отримували максимально переносимі дози β -АБ.

Зважаючи на селективність негативної хронотропної дії івабрадину, результати дослідження BEAUTIFUL і SHIFT представили неспростовні докази значущості ЧСС як фактора серцево-судинного ризику і терапевтичної мети у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ і ХСН, переважно внаслідок ХІХС.

Великий інтерес викликають результати виявлені в експериментальній моделі ІМ у щурів, які виявили збільшення регіонарного кровотоку, зменшення величини ІМ і поліпшення систолічної функції ЛШ у цих тварин на тлі введення івабрадину [153, 154, 155, 156]. Івабрадин і метопролол в однаковій мірі попереджали розвиток постнекротіческого порушення систолічної функції ЛШ у щурів. Однак, на відміну від метопрололу, івабрадин запобігав формування дилатації і гіпертрофії ЛШ, а також сприяв зниженню підвищеного рівня мозкового натрій-уретичного пептиду (BNP), періартеріолярного фіброзу і поліпшення міокардіального

ангіогенезу. Окрім росту артеріол і капілярів, лікування івабрадином не впливало на розмір ІМ, гіпертрофію міокарду. Оскільки, як було, виявлено, івабрадин запобігав підвищенню тканинної експресії рецептору 1-го типу ангіотензину II і рівня ангіотензину II у плазмі у порівнянні з групою плацебо ($p < 0,05$), автори припускають, що саме зниження активності ренін-ангіотензинової системи може бути тим механізмом, через який івабрадин знижує періартеріолярний фіброз і покращує перфузію міокарду [153].

В 2013 році були представлені результати українського проспективного відкритого обсерваційного дослідження ФАКТ СН (клінічна ефективність та вплив на якість життя кораксану у амбулаторних стабільних пацієнтів із ХСН II-IV ФК за NYHA із синусовим ритмом з ЧСС > 70 уд/хв та зниженою ФВ), виконаного під егідою Української асоціації фахівців з серцевої недостатності [160]. Було продемонстровано, що у таких пацієнтів 3 місячний прийом івабрадину додатково до загальноприйнятої терапії ХСН, в т.ч. β -АБ, супроводжувався редукцією ЧСС, збільшенням дистанції 6 хвилинної ходьби, поліпшенням показників якості життя та структури їх розподілу по класах NYHA. Сприятливий вплив івабрадину на переносимість фізичного навантаження і якість життя не залежав від віку пацієнтів, етіології СН, вираженості дисфункції ЛШ, наявності хронічного обструктивного захворювання легень, цукрового діабету, а також від підтримуючої дози бета блокаторів і було достовірно більш вираженим у хворих, вихідні значення ЧСС у яких були вище [160]. Клінічна ефективність контролю ЧСС за допомогою кораксану у хворих з ХІХС та ХСН, які отримують сучасну терапію, дозволила експертам Європейського товариства кардіологів включити його в рекомендації по лікуванню ХІХС і ХСН зі зниженою ФВ як доповнення до β -АБ, як на тлі прийому при

ЧСС > 70 уд/хв., або альтернативи ним при непереносимості [161, 162].

Проте залишаються нез'ясованими ефекти контролю ЧСС за допомогою комбінації β -АБ та івабрадину на показники ТФН і його гемодинамічного забезпечення, систолічну і діастолічну функцію міокарду ЛШ та пульсовий кровоток в аорті, порівняно з такими при монотерапії β -АБ з еквівалентним ЧСС в спокої. Вирішенням цієї задачі присвячена наша робота.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень

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 реабілітаційному, інфарктних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні міста Києва, а також в кардіоревматологічному диспансері Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Критеріями включення хворих в наше дослідження були: вік від 30 до 65 років, верифікована ІХС внаслідок перенесеного гострого ІМ з зубцем Q в анамнезі, наявність стабільної стенокардії напруги I-II ФК протягом більше 3 місяців або її відсутність, серцева недостатність I-IIa стадії (за класифікацією Стражеска-Василенка) з ФВ ЛШ в межах 35-45%, синусовий ритм з ЧСС більше 70 уд. за 1 хв. При реєстрації ЕКГ спокою після 10 хв в положенні лежачи, неможливість досягнення рекомендованих доз β -АБ при їх призначенні у зв'язку з непереносимістю чи розвитком побічних ефектів (посилення бронхообструкції, артеріальна гіпотензія, слабкість, еректильна дисфункція, похолодання кінцівок), а також контрольована АГ, стабільна терапія без суттєвих змін ≥ 2 місяців, підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення було віднесено гострий коронарний синдром протягом останніх 3х місяців, аорто-коронарне шунтування або ЧТКВ протягом останніх 3х місяців, виражені порушення серцевого ритму і провідності (постійна форма фібриляції передсердь, часта суправентрикулярна екстрасистолія та шлуночкові ектопічні аритмії високих градацій, атріовентрикулярна блокада II-III ст., синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна блокада, синдром подовженого QT, постійна електрокардіостимуляція), неконтрольована артеріальна гіпертензія (вище 3 ступеню), вроджені та 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 креатиніну >200 мкмоль/л (швидкість клубочкової фільтрації менше 30мл/хв) та інші тяжкі супутні захворювання, котрі можуть обмежувати або ускладнювати участь пацієнта у дослідженні. Включення хворих в дослідження відбувалось після ознайомлення хворого з дизайном дослідження, можливими ризиками та підписання інформованої згоди.

Середній вік хворих, котрі були рандомізовані в дослідження, склав $53,6 \pm 1,6$ років (від 39 до 62 років), серед них було 65 (74,4 %) чоловіків та 20 (25,6 %) жінок. У 53 хворих (62,3%) за даними ЕКГ і ЕХО КГ спостерігалось вогнищеве ураження передньої стінки ЛШ, у 32 (41,7 %) - задньої стінки ЛШ. Середня кількість перенесених інфарктів у всіх хворих – $1,21 \pm 0,07$. Середній час від останнього інфаркту склав $0,87 \pm 0,04$ роки (від 0,4 до 2,2 роки). Нетяжкий цукровий діабет (ЦД) 2 типу був у 17 хворих (20,0 %), «м'яка» артеріальна гіпертензія спостерігалась у всіх пацієнтів. На момент включення в дослідження, I ФК стенокардії виявлявся у 35 хворих (41,7%), II ФК – у 50 хворих (58,3%), I стадія СН по класифікації

Стражеско-Василенко відмічалась у 18 хворих (23,7%), Іа 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), що можна побачити в таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

**Клінічна характеристика хворих двох груп на момент
включення в дослідження та лікування**

Показники	Всі (n=85)	Івабрадин + Бісопролол (n=40)	Бісопролол (n=45)	p
Демографічні характеристики				
Вік ($M \pm \sigma$), роки	$53,6 \pm 2,42$	$53,2 \pm 2,38$	$53,9 \pm 2,44$	>0,05
Чоловік	65 (76%)	31 (78%)	34 (76%)	>0,05
Жінки	20 (24%)	9 (22%)	11 (24%)	>0,05
Індекс маси тіла ($M \pm \sigma$), кг/м ²	$26,3 \pm 1,27$	$26,1 \pm 1,27$	$26,6 \pm 1,25$	>0,05
АГ	85 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	>0,05
НУНА ІІ	67 (79%)	32 (80%)	35 (77%)	>0,05
ЧСС ($M \pm m$), за 1 хв.	$80,3 \pm 3,94$	$78,6 \pm 3,59$	$81,7 \pm 3,94$	>0,05
Брах Систолічний АТ, мм рт. ст.	$134,9 \pm 5,9$	$135,4 \pm 5,8$	$133,6 \pm 5,9$	>0,05
Брах Діастолічний АТ, мм рт.ст.	$79,4 \pm 3,3$	$79,5 \pm 3,3$	$79,4 \pm 3,3$	>0,05
Медична історія				
Активний курець	12 (14%)	4 (10%)	8 (18%)	<0,01
Нетяжкий ЦД ІІ тип	17 (21%)	8 (20%)	9 (22%)	>0,05
Час від останнього ІМ ($M \pm \sigma$)	$0,89 \pm 0,04$	$0,85 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,04$	>0,05
ІМ в анамнезі ($M \pm \sigma$)	$1,22 \pm 0,07$	$1,22 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,07$	>0,05
1 ІМ	42 (52%)	16 (40%)	26 (57%)	<0,01
2 ІМ	36 (40%)	20 (50%)	16 (36%)	<0,01
3 та більше ІМ	7 (8%)	4 (10%)	3 (7%)	>0,05
ЧТКВ	52 (61%)	19 (48%)	33 (73%)	<0,01
АКШ	15 (37%)	9 (22%)	6 (14%)	

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ФП – фібриляція передсердь; ФК – функціональний клас; ПКВ – перкутанне коронарне втручання; АКШ – аорто-коронарне шунтування; ЧТКВ – черезшкірне транслюмінальне коронарне втручання

Всі хворі отримували терапію згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів по лікуванню стабільної стенокардії та серцевої недостатності зі зниженою ФВ (таблиця 2.1.2) [161, 162], а саме: ацетилсаліцилова кислота у дозі 75-150 мг на добу, інгібітори АПФ (еналаприл 20 мг на добу), β -АБ (бісопролол) 5 мг, статини (аторвастатин 20 мг на добу), нітрати при необхідності (ізокорбід у динітрат 40 мг на добу), клопідогрель в дозі 75 мг на добу отримували 54 хворих.

Таблиця 2.1.2

Медикаментозна терапія хворих двох груп на момент включення в дослідження

Препарати	Всі (n=85)	Івабрадин + Бісопролол (n=40)	Бісопролол (n=45)	P
Медикаментозна терапія				
АСК	85 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	>0,05
Клопідогрель	54 (64%)	20 (50%)	34 (76%)	<0,01
Спіронолактон	85 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	>0,05
Тіазидні діуретики	28 (33%)	12 (30%)	16 (36%)	>0,05
Бета-блокатори	85 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	>0,05
іАПФ	85 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	>0,05
Ліпідознижуюча терапія	77 (91%)	37 (93%)	40 (89%)	>0,05

Примітки: АСК – ацетилсаліцилова кислота, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

На момент скринінгу всі хворі, які могли бути включені в дослідження, стабільно приймали щонайменш 1 місяць β -АБ – бісопролол («Конкор» компанії «Такеда», Японія, «Бісопролол-ратіофарм» компанії «Ратіофарм ГМБХ, Німеччина» або «Коронал» компанії «Зентіва», Франція) в початковій дозі 5 мг 1 раз на добу, а також, спіронолактон 25-50 мг на добу. При наявності застійних явищ, хворі отримували діуретики (фуросемід 40 мг 1-3 рази на тиждень) згідно рекомендацій по лікуванню серцевої недостатності. 52 (61,2%) хворим було проведено ЧТКВ, серед них 21 за ургенцією, 31 – в плановому порядку протягом 30 днів від розвитку гострого коронарного синдрому.

В порядку включення в дослідження пацієнти були рандомізовані на дві групи. В першу групу (основна група) було включено 45 хворих, з яких 5 хворих після виписки зі стаціонару за власним бажанням вийшли з дослідження, таким чином кількість пацієнтів основної групи, результати яких були включені в аналіз, склало ($n = 40$). Даній групі пацієнтів до початкової дози бісопролола 5 мг на добу додавався івабрадин («Кораксан», Servier, Франція) 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. На кінець дослідження середньо добова доза івабрадину у даної групи пацієнтів склала $12,4 \pm 0,49$ мг.

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. Кінцева середньо добова доза бісопрололу склала $9,3 \pm 0,37$ мг на добу (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Хворі основної та контрольної груп були співставні за віком, статтю, наявністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в анамнезі, локалізації ІМ, часу від останнього ГІМ, а також не відрізнялись за характером медикаментозної терапії ХІХС та СН (таблиці 2.1.1 та 2.1.2).

2.2. Методи дослідження

При обстеженні всім пацієнтам проводилося фізичне обстеження, яке включало в себе вимір росту і ваги, підрахунок ЧСС, вимірювання артеріального тиску, збір скарг, анамнезу хвороби та

анамнезу життя. 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 функцій ЛШ за допомогою двовимірної ЕхоКГ та імпульсної тканинної доплерографії (ІТД), 24-годинний холтерівський моніторинг ЕКГ, визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) за допомогою тредміл теста, аналіз пульсової хвилі за допомогою апланаційної тонометрії, визначення рівня NTproBNP. Обстеження проводили протягом 3 діб після включення в дослідження, а також в динаміці через 2 та 6 місяців. Дизайн дослідження зображений на малюнку 2.1.

Первинними кінцевими точками були ТФН, ФВ ЛШ, E/E', NTproBNP через 2 та 6 місяців лікування (таблиця 2.2.1). Вторинними кінцевими точками, відповідно, були хронотропний резерв, динаміка ФК ХСН за NYHA, показники повздовжньої систолічної функції ЛШ, центральний САТ та тиск аугментації 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).

Визначення толерантності до ФН проводили через 2 місяці у 40 пацієнтів 1 групи та 45 пацієнтів 2 групи, а також в кінці дослідження через 6 місяців, визначення показників центральної гемодинаміки за допомогою апланаційної тонометрії проводилось через 2 місяці та через 6 місяців від початку дослідження, визначення ектопічної активності серця визначалось через 2 місяці та пів року після включення в дослідження (таблиця 2.2.1).

Летальних випадків на під час дослідження, ні протягом 3 місяців після закінчення в обох групах пацієнтів не спостерігалось.

Таблиця 2.2.1

Кількість проведених досліджень на початку, через 2 та 6 місяців дослідження.

Дослідження	М0	М2	М6
Визначення індексу маси тіла	115	85	85
Визначення офісного бСАТ, бДАТ, ЧСС	115	85	85
Реєстрація ЕКГ в 12 відведеннях	115	85	85
Холтерівське моніторування ЕКГ	115	85	55
Визначення показників пульсової хвилі за допомогою апланаційної тонометрії	115	85	85
Визначення толерантності до фізичного навантаження (тредміл тест)	115	85	55
Доплер-ехокардіографія	115	85	85
Визначення рівня NTproBNP плазми крові	105	85	0
Біохімічний аналіз крові	115	85	85
Визначення показників артеріально-шлуночкової взаємодії	115	85	85

Для клінічної оцінки стану хворих була використана алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала в себе дані загально клінічного та інструментального досліджень в динаміці. Аналізували час від останнього ІМ до моменту рандомізації, кількість ІМ в анамнезі, з'ясовували наявність критеріїв включення та відсутність критеріїв невключення, в тому числі супутні захворювання, а також терапію.

Вимірювання АТ проводили пацієнту в положенні сидячи, після 10 хвилин спокою, 3 рази на обох руках з перервою 1-2 хвилини між вимірюваннями. До протоколу вносили середнє значення із трьох вимірювань.

Всім хворим реєстрували ЕКГ в 12 стандартних відведеннях на початку дослідження, через 2 і 6 місяців спостереження, а також за потреби. Реєстрацію ЕКГ проводили за допомогою трьохканального електрокардіографа Юкард (Україна) в спокої через 5 хвилин після знаходження пацієнта в горизонтальному положенні на спині, в тихій кімнаті, за умов температури комфорту, в стані спокою після 10 хвилин відпочинку. Реєстрували стандартні та грудні відведення, проводили оцінку вогнищевим ішемічним змінам, оцінювали наявність гіпертрофії та порушення ритму та провідності, розраховували ЧСС в спокої.

ЕхоКГ 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 (AAE) [163] на час включення в дослідження, через 2 та 6 міс. від початку лікування. Визначали параметри систолічної функції ЛШ, а саме КДО і КСО ЛШ за модифікованим алгоритмом Симпсона, з подальшим перерахунком на одиницю площі поверхні тіла (відповідно КДІ, КСІ), а також ударний індекс та систолічний індекс (УІ та СІ відповідно), ФВ і діаметру лівого передсердя (ЛП) в парастернальній позиції по довгій осі. Визначали також передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ, см) в парастернальному доступі. Для оцінки венозного притоку крові до серця і перенавантаження ПШ вимірювали діаметр нижньої

порожнистої вени за спокійного дихання (НПВ, см). Наявність та вираженість гіпертрофії міокарду ЛШ оцінювали за кінцеводіастолічною товщиною задньої стінки (ЗС) та міжшлуночкової перегородки (МШП), які визначали за загальноприйнятими рекомендаціями ААЕ [163].

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%).

Дослідження ІТД проводили всім хворим на час включення в дослідження, через 2 та 6 міс. від початку лікування з використанням двокамерної ехокардіографії на ультразвуковому сканері «AlokaProSound 5000» (Японія) з функцією імпульсної ТД (датчик з частотою 2,5-4,0 МГц) з одночасною реєстрацією ЕКГ. За допомогою імпульсно-хвильового доплера вимірювали швидкість трансмітрального кровотоку (апикальна чотирикамерна позиція шляхом встановлення пробного об'єму між кінчиками стулок мітрального клапана): Е – швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, А – швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ, DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ, IVRT – час ізовольмічного розслаблення ЛШ. Систолічною швидкістю відповідного сегмента МК вважали максимальну швидкість при русі МК в напрямку верхівки серця. Вимірювання проводили в трьох послідовних серцевих циклах. Пробний об'єм довжиною 2 мм встановлювали під контролем двовимірного зображення в чотирикамерній апікальній стандартній позиції в зоні МК, що прилягає до базальних відділів міжшлуночкової перегородки ($S_{\text{мшп}}$) і латеральної стінки ($S_{\text{лат}}$), в двокамерній апікальній стандартній позиції – ділянці МК, що прилягає до базальних відділів

передньої ($S_{\text{перед}}$) та нижньої ($S_{\text{зад}}$) стінок ЛШ, після чого розраховували середнє з чотирьох значень ($S_{\text{сер}}$). Також вимірювали показники діастолічної функції: швидкість раннього (E') та пізнього (A') діастолічного руху міокарду ЛШ. Використовували середнє арифметичне значення трьох послідовних циклів, а також розраховували показники E/A , E/E' (співвідношення швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку E і ранньодіастолічного руху латерального сегмента МК). Вважають, що значення E/E' відповідає тиску заклинення в легеневій артерії і тиску наповнення ЛШ незалежно від ФВ ЛШ [164,]. За отриманими результатами визначали типи діастолічної дисфункції (порушення релаксації, псевдо нормальний тип, рестриктивний тип) [164].

Нормативні рівні досліджуваних показників морфофункціонального стану серця були отримані при обстеженні 20 практично здорових добровольців, співставлених за віком ($54,2 \pm 2,65$ роки) і статтю (чоловіків – 24, що склало 80%) з обстежуваними хворими ХІХС з ГІМ в анамнезі та помірно зниженою ФВ ЛШ.

Тредміл-тест проводили вранці натщесерце на початку дослідження, через 2 і 6 місяців за симптом-обмеженим протоколом Bruce [165, 166] за допомогою комплексу для проведення навантажувальних тестів WelchAllynCardioPerfect (США). Перед цим відміняли прийом івабрадину і бісопрололу за 24 години. Під час тесту проводили моніторинг ЕКГ в 12 стандартних відведеннях із записом. Вимірювали ЧСС і АТ на початку і в кінці кожного рівня навантаження, на момент припинення тесту та кожні 3 хвилини до 15 хвилин реституції. Критеріями зупинки проби були розвиток стенокардії, раптова втома, виражена задишка, шлуночкові аритмії, горизонтальна або косонисхідна депресія сегмента ST більш 1 мм на

відстані 60-80 мс від точки J комплексу QRS, зниження систолічного АТ на 10 мм рт. ст. і більше [166]. Визначали рівень навантаження, вимірювали в метаболічних одиницях споживання кисню ($1\text{MET} = 3,6 \text{ мл/кг/хв}$) і тривалість навантаження (хв). Рахували подвійний добуток (ПД) на останньому рівні навантаження шляхом множення систолічного АТ, вимірюваного за методом М.С. Короткова, на ЧСС, поділену на 100 [165]. Пік хронотропного резерву оцінювали за формулою : $100 \times (\text{пікова ЧСС} - \text{базальна ЧСС}) / (220 - \text{вік} - \text{базальна ЧСС})$ [165]. Нітрати короткої дії були дозволені у випадку потреби за 3 години перед тестом на визначення толерантності до фізичного навантаження.

Медикаменти, що можуть взаємодіяти з івабрадином (такі як недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, клас І антиаритмічних препаратів та потужні інгібітори цитохрому Р450 не допускались.

Нормативні рівні вищезгаданих показників буди отримані при обстеженні 25 практично здорових осіб, співставних 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 на початку дослідження, через 2 і 6 місяців з використанням апарату добового моніторингу ритму Phillips Zynomed (Нідерланди) протягом 24 годин в звичайних умовах згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів [161]. При проведенні дослідження використовувались модифіковані грудні відведення CS1 і CM5. Запис, зареєстрований у відведенні CM5 (негативний електрод – у правій підключичній ділянці, позитивний у позиції V5), приблизно відповідає звичайній ЕКГ у відведенні V5, іноді також – у II

стандартному відведенні. У цьому відведенні найкраще видно зубець *R*, який у нормі вищий, ніж зубець *T*. В цьому відведенні аналізували порушення ритму серця. У відведенні CM5 чітко видно зміни сегмента *ST*, які відображають процеси реполяризації у передньобочковій стінці лівого шлуночка. Відведення CS1 (негативний електрод у лівій підключичній ділянці, позитивний – у позиції V1) відповідає відведенню V1. У цьому відведенні добре видно зубець *P*, що має ключове значення для діагностики суправентрикулярних порушень ритму, а також для аналізу порушень атріовентрикулярної і внутрішньошлуночкової провідності. 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 сино- атріальних блокад.

На початку дослідження, через 2 місяці та через 6 місяців хворим проводилось дослідження показників центральної гемодинаміки та жорсткості артерій методом неінвазивної об'ємної сфігмографії із використанням системи SpygmoCor (AtCor Medical, Австралія) в горизонтальному положенні після 10 хвилин відпочинку [167]. Пацієнту рекомендувалось не приймати їжу, не палити, не вживати напої, що містять кофеїн за три години до дослідження. Пульсові хвилі реєструвались послідовно високоточним аппланаційним тонометром (Millar Instruments), котрий накладається на проксимальну – сонну артерію, та, послідовно, на дистальну – стегнову або радіальну артерії, з одномоментною реєстрацією ЕКГ. Час проходження пульсової хвилі між точками реєстрації визначався за допомогою зубця R на ЕКГ, для чого визначався час між зубцем R на ЕКГ та виникненням пульсації в точках реєстрації сигналів [167].

Відстань D розраховувалась від точки реєстрації на сонній артерії до точки реєстрації на стегновій артерії [167].

Дослідження проводилося за наступним протоколу:

1. Датчики розташовуються на вказівних пальцях обох рук таким чином, щоб дроти проходили по тильним поверхням кистей, уздовж сухожиль згиначів пальців;

2. Запис репрезентативною кривою пульсової хвилі об'єму, зареєстрованої з робочої руки;

3. Визначення індексу збільшення або індексу аугментації, нормалізованого для частоти пульсу, рівній 75 (AI). Індекс аугментації показує яку частину від пульсового АТ займає тиск аугментації, що відображує, в свою чергу, ту частину пульсового тиску, яка відповідає різниці між тиском прямої і відбитої хвилі. Даний показник також достовірно відображає ступінь жорсткості судин. Використання показника, нормалізованого для частоти пульсу, пов'язано з тим, що індекс аугментації істотно залежить від ЧСС.

4. Визначення показників аортального (центрального) артеріального систолічного і діастолічного тиску (цСАТ і цДАТ), аугментаційний тиск (АугмТ) та центральний пульсовий тиск.

5. Визначення швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно-радіальній (ШПХкр) та каротидно-феморальній (ШПХкф) ділянці.

Розрахункові показники обчислювались програмним забезпеченням AtCor Medical (Австралія).

Інтегральним показником артеріальної жорсткості служить ефективний артеріальний еластанс (E_a , effective arterial elastance) - показник, що характеризує податливість великих резистивних судин (в першу чергу, аорти), і їх здатність компенсувати коливання артеріального тиску (АТ), пов'язані з роботою серця.

Жорсткість міокарда ЛШ в період систоли визначається показником кінцево-сistolічного еластансу (E_{es} , end-systolic elastance), який характеризує співвідношення тиску і об'єму ЛШ в кінці систоли.

З енергетичної точки зору, найбільш ефективна робота серця досягається при оптимальному сполученні системи «ЛШ - аорта», при цьому співвідношення $E_a / E_{es} \sim 0,5$, що відповідає ФВ ЛШ $\sim 65\%$ [114]. Експериментально було показано, що найбільш ефективна робота серця здійснюється при коливання співвідношення E_a / E_{es} в діапазоні від 0,5 - 0,6 до 1,0 - 1,2 [39, 29]. У нормі цей діапазон коливань підтримується при різних фізіологічних стресах. При ХСН зі зниженою ФВ спостерігається підвищення значення співвідношення E_a / E_{es} , що пов'язано зі зниженням систолічної функції (низький E_{es}) і відносним підвищенням артеріального опору (високий E_a).

Для визначення показників артеріального і кінцево-сistolічного еластансу ми використовували методи розрахунку параметрів неінвазивного ехокардіографічного дослідження.

Для оцінки ефективної артеріальної еластичності використовують відношення кінцево-сistolічного тиску (КСТ) в ЛШ до ударного об'єму: $E_a = \text{КСД} / \text{УО}$, де E_a - артеріальний еластанс, КСТ - кінцево-сistolічний тиск в ЛШ, УО - ударний об'єм, КСТ

оцінювався за формулою $KCT = SAT \times 0,9$, таким чином, дана формула набуває такого вигляду: $Ea = SAT \times 0,9 / УО$, де SAT - рівень систолічного артеріального тиску [115, 116, 117].

З метою визначення величини кінцево-систолічного еластансу Chen і співавт. (2001) був запропонований метод оцінки показників систолічного і діастолічного АТ, УО і ФВ ЛШ і розрахункова нормалізована еластичність ЛШ в кінці артеріальної діастоли (E_{Nd}), виміряних протягом одного серцевого циклу:

$$Ees = [ДАТ - (E_{Nd} \times SAT \times 0.9)] / (E_{Nd} \times УО),$$

де Ees - кінцево-систолічна еластичність, $ДАТ$ - рівень діастолічного АТ, SAT - рівень систолічного артеріального тиску, $УО$ - ударний об'єм, E_{Nd} - розрахункова нормалізована еластичність ЛШ на початку серцевого викиду.

$$E_{Nd} = 0.0275 - 0.165 \times \Phi B + 0.3656 \times (ДАТ/САД) + 0.515 \times E_{Nd}(avg),$$

де $E_{Nd} (avg)$ визначається семизначною багаточленною функцією:

$$E_{Nd} (avg) = \sum a_i \times t_{Nd}^i, \quad i = 0$$

де a_i (0.35695, - 7.2266, 74.249, - 307.39, 684.54, - 856.92, 571.95, - 159.1) для i = від 0 до 7, відповідно. Значення t_{Nd} визначається як відношення час ізовольюмічного скорочення (від R зубця до початку викиду) до загальної тривалості систоли (від R зубця до завершення викиду), виміряні за допомогою доплерографічного дослідження трансаортального потоку.

Більш доступною та зручною у використанні представляється величина кінцево-систолічної еластичності, розрахованої, як відношення кінцево-систолічного тиску в ЛШ до КСВ:

$E_{es} = CAT \times 0,9 / (КСО - V_0)$, де E_{es} - кінцево-сistolічний еластанс, CAT - рівень систолічного АТ, $КСО$ - кінцево-сistolічний об'єм ЛШ, V_0 - це умовна точка перетину похилої E_{es} з віссю X , (уявляли, що $V_0 \approx 0$) [115, 116, 117].

Для оцінки серцево-судинного сполучення (ССС) обчислювали відношення ефективної артеріальної жорсткості (E_a) до кінцево-сistolічної жорсткості лівого шлуночка (E_{es}): ЛШ $ССС = E_a / E_{es}$ [115, 116, 117].

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 20 практично здорових осіб, співставлених за віком ($51 \pm 3,2$ роки) і статтю (чоловіків $n=16$, що склало 80%) з хворими, задіяними в дослідженні.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Excel 2003, пакету статистичного аналізу SPSS 19.0 та програмного забезпечення Windows 2010, Microsoft Corporation, США. Проводили наступні аналізи: стандартні методи описової статистики, (визначення середньої арифметичної величини (M), стандартного відхилення від середньої арифметичної величини (m), моди, медіани, розмаху виборки, максимального та мінімального значень величини, коефіцієнта достовірності (p)). Відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$. Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин показників, що вивчались, в групах

порівняння використовували непараметричні критерії: для пов'язаних вибірок - критерій Вілкоксона, для незалежних – Манна-Уїтні. Порівняння частоти ознак проводилось за допомогою статистичного варіювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ГЛАВА 3.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЕКВІВАЛЕНТНОГО КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ БІСОПРОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ І МОНОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДОБОВУ ЧСС, ПОКАЗНИКИ ЕКТОПІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА .

В експериментальних дослідженнях показано, що збільшення ЧСС підвищує потребу міокарду в кисні навіть тоді, коли робота серця залишається константою, частково у зв'язку з підвищеною потребою у кисні для здійснення циклів збудження-скорочення [62]. При цьому, як було показано при передсердній стимуляції, у пацієнтів з ІХС збільшення ЧСС спричинює коронарну вазоконстрикцію, що призводить до подальшого порушення доставки кисню [63].

У пацієнтів зі стабільними формами ІХС, більшості епізодів амбулаторної чи індукованої фізичним навантаженням ішемії міокарду передуює збільшення ЧСС [64]. Імовірність розвитку ішемії пов'язана з величиною ЧСС у спокої і величиною і тривалістю його

збільшення [65]. Частота амбулаторних епізодів ішемії у пацієнтів, що отримували лікування, була пов'язана з середньою ЧСС: пацієнти з ЧСС >80 уд/хв. мали ішемію вдвічі частіше ніж ті, у кого ЧСС була <70 уд/хв. [66].

Визначення значущості будь-якого фактора, як фактора ризику, передбачає окрім відповідних даних епідеміологічних досліджень та імовірних механізмів реалізації несприятливих/сприятливих ефектів, отримання доказів ефективності корекції відповідного фактора в спеціально спланованих дослідженнях [67]. Певні такі докази дали дослідження з β -АБ. Так Kjeskus і Gullestand встановили взаємозв'язок між зниженням ЧСС в ході лікування пацієнтів з ХСН β -АБ і зменшенням смертності [41].

У декількох плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) встановлена ефективність β -адреноблокаторів щодо зниження ризику повторного ІМ, серцево-судинної раптової смерті і смерті від будь-яких причин у постінфарктних хворих і хворих ХСН зі зниженою ФВ [121, 123, 129]. Визначальне значення саме зменшення ЧСС для антиішемічної і прогноз-модифікуючої ефективності β -АБ отримало підтвердження в плацебо-контрольованих дослідженнях із застосуванням селективного інгібітора автоматизму синусового вузла - івабрадину, у пацієнтів зі стабільною ІХС, ХСН II-IV класу за NYHA зі зниженою ФВ і синусовим ритмом > 70 уд / хв, більшість з яких отримували β -АБ в максимальних переносимих дозах [132, 134]. Істотною перевагою івабрадину перед β -АБ є відсутність негативного впливу на інотропізма і провідність міокарда і судинний тонус [134,135], що особливо актуально для хворих після інфаркту міокарда з

систолічною дисфункцією ЛШ і схильністю до артеріальної гіпотензії.

У той час, як здатність зменшення ЧСС за допомогою івабрадину у порівнянні з плацебо забезпечувати збільшення ТФН у хворих з ХІХС без ХСН добре встановлена [135], порівняльна оцінка впливу еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації β -АБ з івабрадином та повнодозової терапії β -АБ на ТФН і її гемодинамічне забезпечення не проводилась. Відсутні також дані щодо змін середніх показників ЧСС і ектопічної активності міокарду при холтерівському моніторингу ЕКГ. Вирішення цієї задачі становило мету даної частини роботи.

Для участі в дослідженні, пацієнти були рандомізовані в 2 групи. В основній групі ($n = 40$ per protocol) бісопролол титрували до 5 мг на добу і додавали івабрадин («Кораксан», Servier, Франція) в стартовій дозі 5мг 2 р / день з підвищенням до 7,5 мг 2 р / день через 2 тижні за умови хорошої переносимості і при збереженні ЧСС вище 70 уд / хв. У контрольній групі ($n = 45$ per protocol) бісопролол титрували до 10 мг / д або максимально переносимої дози.

Клінічні та демографічні характеристики пацієнтів в обох групах на час включення в дослідження істотно не відрізнялися ($p > 0,05$) і представлені в таблиці 2.1. Середній вік хворих склав $53,6 \pm 1,6$ років (від 39 до 62 років), серед них було 65 (74,4 %) чоловіків та 20 (25,6 %) жінок. У 53 хворих (62,3%) за даними ЕКГ і ЕХО КГ спостерігалось вогнищеве ураження передньої стінки ЛШ, у 32 (41,7 %) - задньої стінки ЛШ.

Нетяжкий ЦД 2 типу був у 17 хворих (20,0 %), «м'яка» артеріальна гіпертензія спостерігалась у всіх пацієнтів. На момент включення в

дослідження, I ФК стенокардії виявлявся у 35 хворих (41,7%), II ФК – у 50 хворих (58,3%), I стадія СН по класифікації Стражеско-Василенко відмічалась у 18 хворих (23,7%), IIa стадія – у 67 хворих (76,3%).

3.1 Вплив комбінації івабрадина з бісопрололом в порівнянні з монотерапією бісопрололом на клінічний перебіг і показники добового моніторингу ЕКГ у хворих з ХІХС та помірно зниженою ФВ в динаміці 6 місячного спостереження

У пацієнтів, рандомізованих в наше дослідження, середньодобова доза івабрадина склала $12,4 \pm 0,49$ мг, бісопрололу в групі 2 – $9,3 \pm 0,37$ 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, 1 хворий (2,2%) відмічав посилення бронхообструкції на фоні терапії β -АБ, яка була усунена прийомом бронхолітиків без корекції дози бісопрололу. В групі 1, у 2 хворих через місяць після титрування івабрадину спостерігались фотопсії, які не призвели до відміни терапії івабрадина. Інших істотних небажаних явищ включаючи можливі серцево-судинні ускладнення, в тому числі ті, що вимагали госпіталізації не спостерігалось ні в основній, ні в контрольній групі хворих.

Як видно із даних таблиці 3.1.1, зниження «офісного» ЧСС в спокої порівняно з початковим, спостерігалось в обох групах вже на 2 місяці дослідження з $78,6 \pm 3,59$ до $66,4 \pm 2,93$ в основній групі та з $81,7 \pm 3,94$ до $63,7 \pm 2,77$ в контрольній (всі $p < 0,01$), така динаміка зберігалась протягом 6 місяців без подальших змін і достовірної відмінності між

групами ($p > 0,05$). Брахіальне САТ і ДАТ в обох групах істотно не змінилось ($p > 0,05$) ні через 2 ні через 6 місяців.

Таблиця 3.1.1

Динаміка основних клінічних показників, ФК ХСН за NYHA та потреби в прийомі нітрогліцерину (НТГ, кількість таблеток за тиждень, $M \pm m$) у хворих обох груп.

Показник	Основна група			Контрольна група		
	M0	M2	M6	M0	M2	M6
ЧСС, уд/хв.	78,6 $\pm$ 3,5 9	66,4 $\pm$ 2,93 **	67,2 $\pm$ 2,98**	81,7 $\pm$ 3,9 4	63,7 $\pm$ 2,77 **	65,8 $\pm$ 2,94 **
САТ, 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
ДАТ, 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
Потреба в НТГ, таб/тиждень	5,4 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 1,0	4,8 $\pm$ 1,1	6,2 $\pm$ 1,5	5,8 $\pm$ 1,3	5,6 $\pm$ 1,2

Примітки: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - відносно M0, ## - $p < 0,01$ – відносно групи 2.

На початку дослідження у більшості пацієнтів превалював 2 ФК ХСН за NYHA як в основній, так і в контрольній групах. Через 2 місяці лікування, кількість пацієнтів 1 –го та 2-го ФК за NYHA

майже вирівнялась, а через 6 місяців лікування в обох групах превалював 1 ФК за NYHA (рис.3.1.1, 3.1.2.).

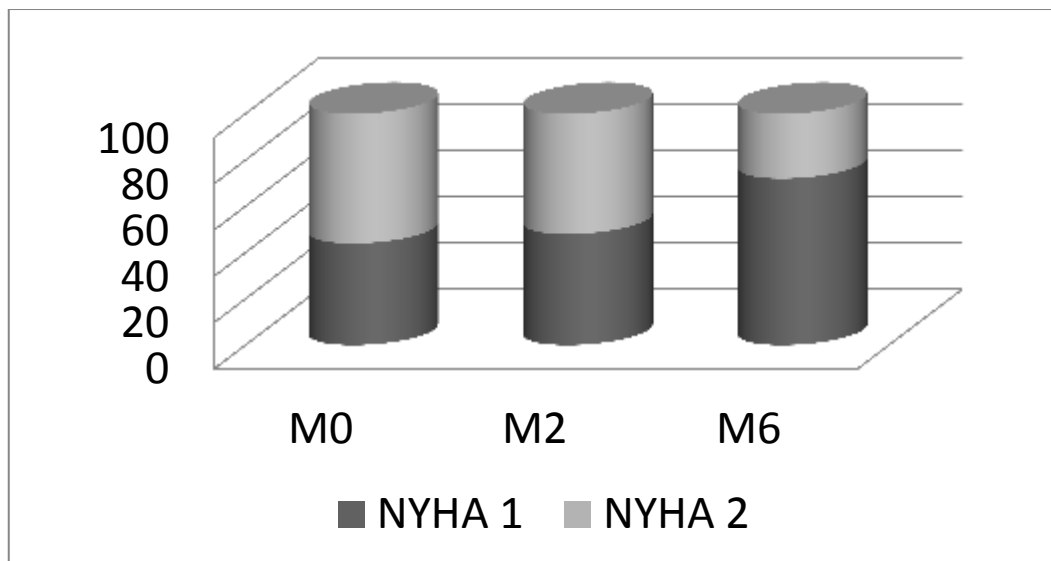


Рис.3.1.1. Динаміка функціонального класу ХСН за NYHA у хворих основної групи протягом 2 та 6 місяців дослідження.

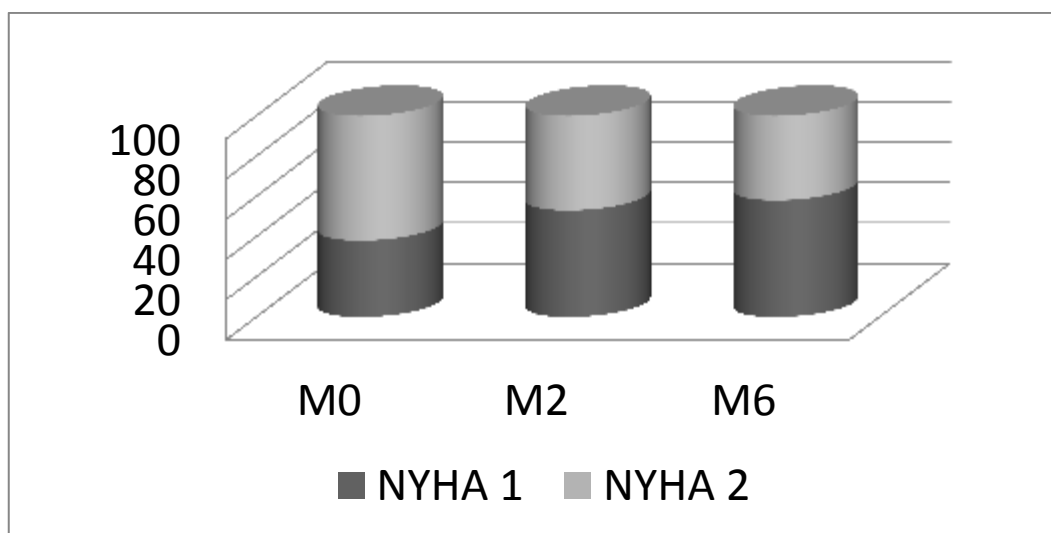


Рис.3.1.1. Динаміка функціонального класу ХСН за NYHA у хворих контрольної групи протягом 2 та 6 місяців дослідження.

Середня потреба в прийомі таблетованих нітратів короткої дії в тиждень у хворих обох груп була однакова, і достовірно не змінилась

ні протягом 2х місяців лікування, ні через півроку дослідження (всі $p > 0,05$).

За даними добового моніторування ЕКГ (табл.3.1.2.), у пацієнтів обох груп на початку дослідження реєструвалися співставні ($p > 0,05$) величини ЧСС: ЧССмін, ЧССсер, ЧССмакс, ЧССд і ЧССн. Через 2 місяці лікування у пацієнтів обох груп спостерігалось достовірне і однаково виражене зниження всіх показників ЧСС (на 10-18%, $p < 0,01$): ЧССмін до $56,1 \pm 2,6$ в основній і до $50,2 \pm 2,6$ в контрольній, ЧССсер відповідно до $66,1 \pm 3,3$ та $67,0 \pm 3,0$, ЧССмакс до $131,7 \pm 5,8$ та $128,5 \pm 6,0$, ЧССд до $72,4 \pm 3,2$ та $77,0 \pm 3,7$, ЧССн - $60,3 \pm 2,6$ і $55,6 \pm 2,6$ без суттєвих подальших змін і через 6 місяців в обох групах порівняно з двомісячним спостереженням.

Однак вираженість зниження ЧССмін через 6 місяців в основній групі була на 17% меншою в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$), вочевидь, за рахунок збереження незмінною ЧССн, яка достовірно знизилася в контрольній групі (на 19%, $p < 0,01$).

Слід зауважити, що кількість пацієнтів з епізодами безсимптомної брадикардії (ЧСС нижче 50 уд/хв.) за результатами 24-годинного ЕКГ моніторинга за методом Холтера, через 2 місяці дослідження в контрольній групі була на 24% вища, ніж в основній групі (6 пацієнтів (15%) в основній проти 10 хворих (23%) в контрольній, $p < 0,01$). Така тенденція в основній та контрольній групах зберігалась і протягом 6 місяців дослідження без суттєвої динаміки порівняно з двомісячним спостереженням ($p < 0,01$).

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.

Таблиця 3.1.2

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 $\pm$ 3,1	56,1 $\pm$ 2,6*	56,3 $\pm$ 2,6** *##	62,0 $\pm$ 2,9	50,2 $\pm$ 2,6* **	49,3 $\pm$ 2,5* **
ЧССср, уд/хв.	79,1 $\pm$ 3,4	66,1 $\pm$ 3,3* **	67,4 $\pm$ 2,6**	78,8 $\pm$ 3,4	67,0 $\pm$ 3,0* **	66,8 $\pm$ 3,1* **
ЧССмакс, уд/хв.	151,3 $\pm$ 7,9	131,7 $\pm$ 5,8 **	125,2 $\pm$ 6,3* **	140,7 $\pm$ 7,2	128,5 $\pm$ 6,0 **	125,1 $\pm$ 6,3 **
ЧССд, уд/хв.	88,1 $\pm$ 3,7	72,4 $\pm$ 3,2* **	75,2 $\pm$ 3,4** *	92,8 $\pm$ 5,1	77,0 $\pm$ 3,7* **	76,1 $\pm$ 3,6* **
ЧССн, уд/хв.	66,1 $\pm$ 2,8	60,3 $\pm$ 2,6*	62,4 $\pm$ 2,6##	62,7 $\pm$ 2,8	55,6 $\pm$ 2,6* *	54,7 $\pm$ 2,7* *
Шлуночкові ектопічні комплекси	46,1 $\pm$ 2,7	45,7 $\pm$ 2,4	42,1 $\pm$ 3,0##	47,2 $\pm$ 2,6	37,5 $\pm$ 2,0* *	31,6 $\pm$ 2,5* **
Надшлуночко ві ектопічні комплекси	31,6 $\pm$ 2,5	28,7 $\pm$ 2,2	22,6 $\pm$ 2,2**	31,0 $\pm$ 2,4	18,2 $\pm$ 1,4* **	17,1 $\pm$ 1,3* **

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

Як видно із показників в табл. 3.1.2., середні величини ЧЧСд в обох групах як через 2 місяці, так і до М6, достовірно та однаково знизились на 22% и 24% ($p<0,001$).

В основній та контрольній групах на початку дослідження спостерігалось співставне число шлуночкових та надшлуночкових ектопічних комплексів ($46,1\pm2,7$ проти $47,2\pm2,6$ та $31,6\pm2,5$ проти $31,0\pm2,4$ відповідно, $p>0,05$). Протягом 6 місяців спостереження, в контрольній групі відмічалась тенденція до зниження числа ектопічних комплексів та на М6 реєструвалось на 35% менше шлуночкових екстрасистол, ніж на початку дослідження ($p<0,001$), що не спостерігалось в основній групі пацієнтів. Таким чином, через 6 місяців в основній групі виявилось більша загальна кількість таких комплексів, ніж в контрольній ($42,1\pm3,0$ проти $31,6\pm2,5$, $p<0,01$). Вираженість зниження сумарного числа суправентрикулярних ектопічних комплексів в основній ($22,6\pm2,2$ проти $31,6\pm2,5$, $p<0,01$) і в контрольній ($17,1\pm1,3$ проти $31,0\pm2,4$, $p<0,001$) групах не відрізнялась.

В той же час слід зауважити, що в 1-3% випадках при обстеженні осіб у віці від 20 до 30 років без патології серця виявляються шлуночкові аритмії, в тому числі шлуночкові тахікардії, за які приймаються три і більше послідовних шлуночкових комплексів. У літніх осіб у віці від 60 до 85 років число таких аритмій зростає до 11%. У хворих можливий розвиток декількох тисяч шлуночкових екстрасистол, а у здорових - в межах однієї сотні. Враховуючи, що в намошу дослідженні частота виникнення шлуночкових та суправентрикулярних подій була нижчою, ніж в загальній популяції, питання порівняння антиаритмічних ефектів комбінованої терапії

івабрадина і бісопрололу та монотерапії бісопрололом потребує подальшого вивчення.

Епізодів фібриляції передсердь за даними добового ЕКГ моніторинга зафіксовано не було ні в контрольній, ні в основній групах.

Таким чином, за результатами 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ проведеного пацієнтам на початку дослідження, через 2 та 6 місяців, нами вперше виявлена відсутність істотного ЧСС-знижувачого впливу комбінованої терапії на ЧССн і менша, ніж в групі монотерапії бісопрололом зниження ЧССмін у хворих ХІХС зі зниженою ФВ, що підтверджує позитивний "користь - залежний" ефект івабрадину, який полягає у більшому зниженні ЧСС при вищій вихідній ЧСС. Він реалізується за рахунок того, що івабрадин потрапляє всередину пейсмекерних клітин синоатріального вузла і зв'язується з внутрішньою частиною If-каналу, інгібуючи його лише при відкритому стані каналу. Сила інгібування If-каналу залежить від величини іонного потоку через канал, який в свою чергу певним чином регулює вегетативна нервова система : симпато-адреналова система (САС) збільшує If-потік, в той час як парасимпатична нервова система (ПСНС) знижує імовірність відкриття If - каналів [141]. Такі результати, ймовірно, слід вважати перевагою комбінованої терапії, так як це запобігає значному зниженню серцевого викиду і можливу гіперперфузію міокарда та головного мозку у хворих зі стенозуючим атеросклерозом. Новим і важливим є факт відсутності впливу на шлуночкову ектопічну активність комбінації половинної від повної дози бісопрололу з івабрадином при наявності такого ефекту повнодозової терапії бісопрололом, вочевидь, за рахунок мембраностабілізуючої дії. Це слід враховувати

при виборі тактики контролю ЧСС (комбінована або повнодозової β -АБ) у хворих зі шлуночковою екстрасистолією.

3.2 Порівняльна ефективність еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації івабрадина з бісопрололом в порівнянні з монотерапією бісопрололом щодо толерантності до фізичного навантаження та її гемодинамічне забезпечення у хворих з ХІХС

Основними причинами припинення тредміл-тесту як на початку дослідження, так і по його закінченні були втома або задишка (початково в основній групі в 35,0+12,5% і в контрольній 35,2+14,0% відповідно, через 6 місяців відповідно 55,0+5,0% і 51,2+6,7%). У меншості хворих тест був припинений внаслідок стенокардії або депресії сегмента ST за ішемічним типом: у 37 і 26% пацієнтів основної групи і у 17,5 і 15,6% контрольної (табл. 3.2.1., всі $p > 0,05$).

Таблиця 3.2.1

Причини зупинки тесту з дозованим фізичним навантаженням

Показник	Основна група				Контрольна група			
	M0		M6		M0		M6	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ангінозний біль	5	12,5	2	5,0	4	8,8	3	6,7
Втома	14	35,0	22	55,0	16	35,2	23	51,2
Досягнення субмаксимальної ЧСС	3	7,5	5	12,5	4	8,8	5	10,9
Ішемічні зміни на ЕКГ	9	22,5	5	12,5	7	15,6	5	10,9
Різке підвищення САТ	4	10,0	4	10,0	8	17,6	6	13,6
Задишка	5	12,5	2	5,0	6	14,0	3	6,7

На початку дослідження ТФН не відрізнялася у пацієнтів обох груп (показники порогової потужності і тривалості навантаження достовірно не відрізнялись між собою, табл. 3.2.2; $p > 0,05$) і була знижена порівняно зі здоровими (всі $p < 0,001$). Як в короткотривалий період (2 місяці), так і в довготривалий період (через 6 місяців лікування) порогова потужність достовірно збільшилася в 1-й групі на 25% і 22% (відносно початку лікування, $p < 0,01$), але не змінилася в 2-й. Внаслідок цього, починаючи з кінця 2 місяця лікування, ТФН в групі комбінованої терапії стала вищою, ніж в групі монотерапії (на 32% через 2 місяці і 28% через 6 місяців (всі $p < 0,01$) при однакових ЧСС в спокої безпосередньо перед початком тесту.

Тривалість навантаження на 2 та 6 місяці дослідження достовірно зросла порівняно з М0 в обох групах (на 18% та 17% в основній групі, $p < 0,01$, та 11 і 13% в контрольній, $p < 0,05$ відповідно), проте вже через 2 місяці лікування час навантаження у хворих основної групи був достовірно вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи, і ця достовірна відмінність зберігалась і протягом 6 місяців дослідження (всі $p < 0,01$).

Через 2 місяці лікування у пацієнтів, що приймали бісопролол і івабрадін, були досягнуті на 21% більш високі середні величини ЧСС на піку навантаження, ніж при першому обстеженні ($p < 0,01$),

Така динаміка зберігалась і через 6 місяців дослідження ($p < 0,01$). В той же час при порівнянні ЧСС на піку навантаження між групами, як через 2, так і через 6 місяців спостерігалось достовірно вище значення цього показника в групі комбінованої терапії івабрадином та бісопрололом (відповідно на 19% і 18% , всі $p < 0,01$).

Це супроводжувалося значним збільшенням в порівнянні з початковими показниками хронотропного резерву в основній групі (на 35% через 2 місяці та 32 % через 6 місяців відпочатку дослідження, $p < 0,001$), і який став за пів-року на 26% ($p < 0,001$) вище, ніж у контрольній групі, в якій він не змінився порівняно з початковим (табл. 3.2.2.). САТ на піку навантаження достовірно не змінився в обох групах до кінця спостереження, також не відмічено значущих відмінностей між двома групами ($p > 0,05$).

Антиангінальна і антиішемічна ефективність івабрадину за даними тестів з дозованим фізичним навантаженням була продемонстрована у багатьох клінічних дослідженнях, як плацебо – контрольованих, так і порівняльних дослідженнях з атенололом і амлодипіном [141, 142, 143].

В цих дослідженнях приймали участь 3222 пацієнта з ХІХС (стабільною стенокардією). Встановлено, що вже через 3-4 тижні терапії, івабрадин в дозі 5-7,5 мг 2 рази на добу збільшував загальну тривалість фізичного навантаження, час до нападу стенокардії і час до розвитку депресії сегменту ST на 1мм. Прийом івабрадину супроводжувався зменшенням частоти нападів стенокардії приблизно на 70%.

За антиангінальними і антиішемічними ефектами в пробах з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) у хворих на ХІХС, терапія івабрадином не відрізнялась від такої β -АБ (атенололом) і дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (БКК) [143]. Проте в жодному з цих порівняльних досліджень, не оцінювалась ЧСС на піку навантаження і хронотропний резерв, всі пацієнти мали ФВ>45% і не застосовувалась комбінована терапія цими препаратами.

Антиангіральні та антиішемічні ефекти івабрадину пов'язані з дозозалежним зниженням ЧСС, а також зі значним зменшенням подвійного добутку (ПД) (ЧСС x САТ), причому, як у спокої, так і при фізичному навантаженні. Вплив на рівень АТ і резистентність периферичних судин був незначним і клінічно не значущим [142, 143].

Наші результати підтвердили факт відсутності впливу терапії β -АБ на функціональний резерв серця хворих з ХСН, і показали, що лімітуючим фактором у більшості хворих є не ішемія міокарду, а нездатність збільшення ЧСС для гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження (рисунок 3.2.1).

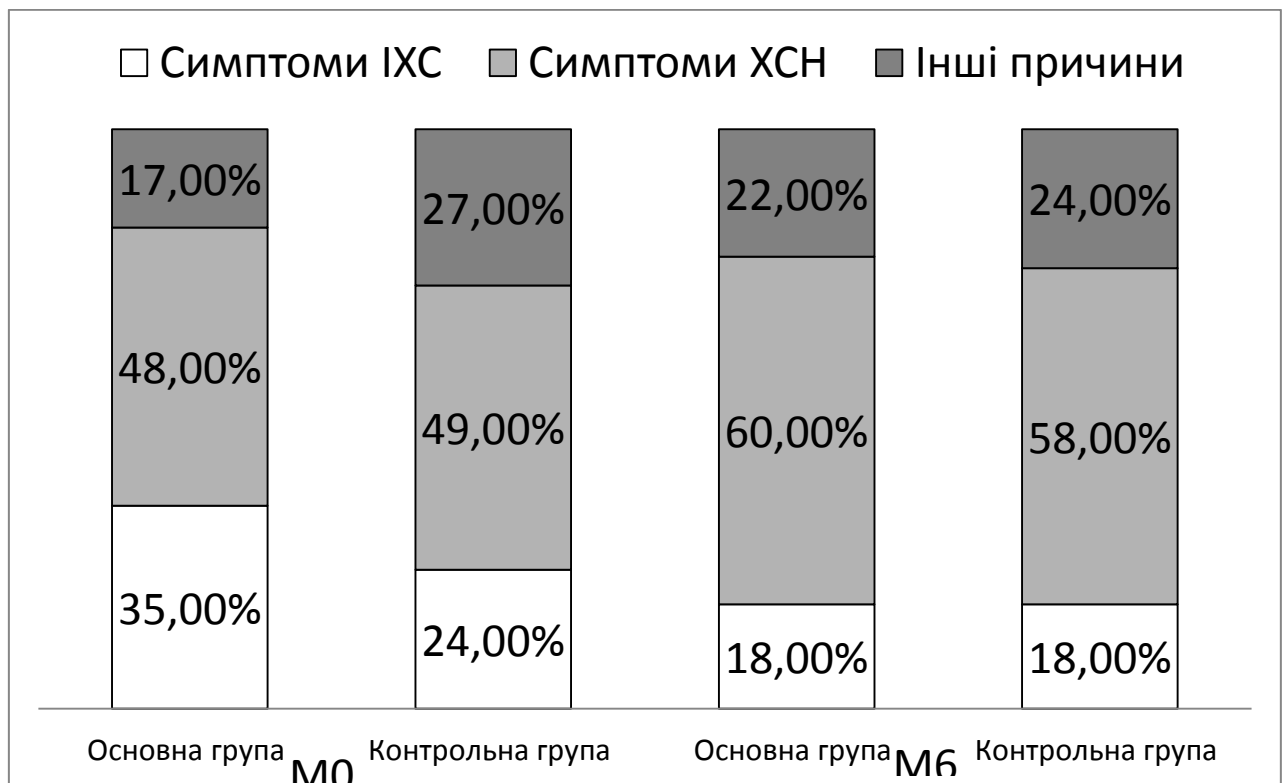


Рис. 3.2.1 Графічне співвідношення причин зупинки проби з дозованим фізичним навантаженням.

Новим є встановлений в результаті наших досліджень факт збільшення ЧСС на піку навантаження в групі комбінованої терапії івабрадином та бісопрололом протягом 6 місяців лікування, що асоціюється зі збільшенням ТФН.

З урахуванням причин припинення тесту, можна припустити, що первинним є збільшення ЧСС в силу більш сприятливого ефекту івабрадину на синусовий вузол, ніж повнодозових β -АБ, що дає можливість збільшити серцевий викид і перфузію скелетних м'язів.

Слід зазначити, що значимість збільшення робочої здатності скелетних м'язів при навантаженні для збільшення ТФН у хворих з ХСН при монотерапії івабрадином і її комбінації з β -АБ передбачає і Neusch [168], який, однак, не аналізував ЧСС на піку навантаження і хронотропний резерв.

На користь цього свідчить і збереження в якості основних причин припинення тесту слабкість і задишка у наших хворих обох груп. Крім того, зростання ЧСС на піку навантаження відображає збільшення коронарного резерву відповідно до збільшення потреби міокарда в кисні при комбінованій терапії порівняно з монотерапією β -АБ. Такий ефект лікування івабрадином був показаний експериментально [168]. Відомо, що β -АБ перешкоджають фізіологічному збільшенню коронарного кровотоку під час фізичних навантажень, блокуючи β_1 -і β_2 -рецептори і, тим самим перешкоджаючи дилатації малих коронарних судин опору. Обмеження хронотропного резерву в умовах повнодозової терапії β -АБ хворих з помірною дисфункцією ЛШ, слід вважати недоліком, який обумовлює відсутність поліпшення якості життя і навіть погіршення у частини хворих на фоні такої терапії.

Таблиця 3.2.2

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, МЕТ	9,57±0,45	5,52±0,31 $\alpha\alpha\alpha$	6,39±0,51 $^{***}\#\alpha$	6,16±0,52 $^{***}\#\alpha$	5,59±0,41 $\alpha\alpha\alpha$	5,76±0,45 $\alpha\alpha$	5,72±0,46 $\alpha\alpha$
Тривалість навантаження, с	315±12,8	206±8,0 $\alpha\alpha$	269±8,7 $^{**}\#\alpha\alpha$	268±8,8 $^{**}\#\alpha\alpha$	199±7,7 $\alpha\alpha$	235±8,2 $^{**}\alpha\alpha$	240±8,6 $^{**}\alpha\alpha$
ЧСС в спокої, за 1 хв	68±2,41	77,6±3,23 $\alpha\alpha$	71,2±3,18	69,1±3,4	78,2±3,9 $\alpha\alpha$	73,6±3,5	68,7±3,8
ЧСС на піку навантаження, за 1хв	157,2±3,1	128,2±5,6 $\alpha\alpha$	145,3±6,24 $^{**}\#\#$	139,8±6,1 $^{**}\#\alpha$	132,4±6,3 $\alpha\alpha$	127,5±5,7 $\alpha\alpha$	122,6±5,2 $\alpha\alpha\alpha$
Хронотропний резерв, за 1хв	83,4±2,7	50,6±2,19 $\alpha\alpha$	74,1±2,83 $^{***}\#\#\#$	70,7±2,9 $^{***}\#\#\#\alpha$	54,3±2,38 $\alpha\alpha$	53,9±2,36 $\alpha\alpha$	53,8±2,83 $\alpha\alpha$
Брахіальний САТ 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
Брахіальний САТ 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±4,21 α	85,7±4,06	96,3±4,5 α	97,1±4,1 α	92,3±3,4	82,7±4,1
Подвійний добуток на піку навантаження	261,7±14,1	196±7,82 $\alpha\alpha\alpha$	223±8,4 $^{**}\#\alpha$	224±9,6 $^{**}\#\#\alpha$	212±9,0 $\alpha\alpha$	194±7,8 $\alpha\alpha\alpha$	185±7,9 $^{**}\alpha\alpha$ α

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 - $p < 0,05$, $\alpha\alpha$ - $p < 0,01$, $\alpha\alpha\alpha$ - $p < 0,001$ – відносно групи здорових

Таким чином, у пацієнтів з ХІХС та помірно зниженою ФВ еквівалентний контроль ЧСС в спокою як через 2, так і через 6 місяців лікування комбінацією івабрадина та бісопролола, на відміну від монотерапії бісопрололом, сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, котре асоціюється зі значним (на 32%) збільшенням хронотропного резерву.

На відміну від повнодозової монотерапії β -АБ, комбінована терапія, не зменшує середньонічну ЧСС та сумарну кількість шлуночкових ектопічних комплексів за добу.

Публікації до розділу:

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. Андрєєв, 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 холтерівського 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. 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. Bezrodniy // 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).*

10. 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).*

11. 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).*

12. 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*).

РОЗДІЛ 4

ПЕРЕВАГИ КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ ІВАБРАДИНУ ТА БІСОПРОЛОЛУ В ПОРІВНЯННІ З ПОВНОДОЗОВОЮ ТЕРАПІЄЮ БІСОПРОЛОЛОМ У ВІДНОШЕННІ ВПЛИВУ НА СИСТОЛІЧНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЇ МІОКАРДУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ 6 МІСЯЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

Зв'язок зменшення ЧСС з поліпшенням прогнозу у пацієнтів зі стабільною ІХС і ХСН зі зниженою ФВ I-IV класу за NYHA був встановлений шляхом кореляційного аналізу в ході лікування β -АБ і підтверджений результатами багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження SHIFT [149, 151, 152], в якому зниження ЧСС досягалось за допомогою івабрадину. Mulder і співавт. дослідили вплив івабрадину на функцію ЛШ і структуру міокарду на експериментальній моделі коронарогенної серцевої недостатності внаслідок перев'язки коронарних артерій. Івабрадин призначався з 7 дня до 3 місяця після перев'язки коронарних артерій у різних дозах (0,3, 1,3 та 10 мг/кг/добу).

Результати показали зниження ЧСС на 18% , зменшення КСТ ЛШ і зростання УО, що асоціювалось в порівнянні з плацебо ($p < 0,05$) зі зростанням кінцево-діастолічного діаметру ЛШ. Серцевий викид залишився незмінним, не зважаючи на зменшення ЧСС. Терапія івабрадином супроводжувалась зменшенням

щільності колагену і збільшенням щільності капілярів в серцевому м'язі ЛШ без зміни маси міокарду.

Таким чином, такий шлях контролю ЧСС у хворих з ХСН має переваги перед β -АБ внаслідок селективності дії на автоматизм синусового вузла [150]. Проте за існуючими рекомендаціями у хворих з ХСН β -АБ є препаратами першого ряду для покращення прогнозу, а показаннями для івабрадину є непереносимість, або неможливість досягнення оптимального ЧСС за допомогою β -АБ [161, 162].

Саме тому, задачею даної частини роботи була перевірка гіпотези, що використання для однакового контролю ЧСС в спокої комбінації івабрадину з бісопрололом, у порівнянні з терапією повними дозами бісопролола, має певні переваги щодо впливу на глобальну і повздовжню систолічну функцію міокарду ЛШ та його діастолічну функцію, для оцінки яких ми використовували, зокрема, тканинний доплер.

Вимірювання показників проводили пацієнтам обох груп в основній групі ($n = 40$ per protocol) бісопролол титрували до 5 мг на добу і додавали івабрадін («Кораксан», Servier, Франція) в стартовій дозі 5мг 2 р / день з підвищенням до 7,5 мг 2 р / день через 2 тижні за умови хорошої переносимості і при збереженні ЧСС вище 70 уд / хв (середня добова доза $12,4 \pm 0,49$ мг), в контрольній групі ($n = 45$ per protocol) бісопролол титрували до 10 мг / д або максимально переносимої дози (середня добова доза склала $9,3 \pm 0,37$ мг) проводили до початку дослідження, а також через 2 і 6 місяців лікування у пацієнтів основної групи, які отримували комбінацію бісопролола з івабрадином ($n=40$), і контрольної групи, які

лікувались повними дозами бісопрололу (n=45). Як було показано вище в главі 2.1, пацієнти обох груп не відрізнялись між собою за клінічними характеристиками на час включення в дослідження (табл. 2.1, 4.1 всі $p > 0,05$).

Таблиця 4.1

Основні показники систолічної та діастолічної функції ЛШ у хворих обох груп порівняно зі здоровими за даними ЕхоКГ та ІТД

Показник	Здорові	Основна група	Контрольна група
ЛП, см		4,25±0,24	4,21±0,2
ПП, см		2,46±0,2	2,51±0,1
КДІ, мл/м2	67,1±1,7	83,9±3,7 **	84,2±3,7 **
КСІ, мл/м2	27,2±1,1	48,5±2,2 ***	49,7±2,2 ***
УІ, мл/м2	40,3±1,3	35,2±1,6 *	35,1±1,5 *
ФВ, %	60,8±2,1	42,0±1,9 ***	41,7±2,0 ***
ТМШП, см	1,0±0,8	1,13±0,1	1,12±0,1
ТЗС, см	0,95±0,08	1,11±0,09 **	1,14±0,09 **
Е/А, ум.од	1,4±0,1	0,88±0,03 ***	0,89±0,04 ***
IVRT, мс	87±5,8	105,2±4,4 **	106,4±4,43 **
DT, мс	184,1±8,4	242±11,7 ***	239±11,0 ***
S мшп, см/с	8,48±0,21	6,48±0,38 ***	6,33±0,31 ***
Sбок, см/с	9,78±0,32	7,32±0,35 ***	7,46±0,29 ***
Sзад, см/с	9,15±0,28	8,21±0,33 *	8,39±0,38
Sперед, см/с	9,18±0,26	6,08±0,18 ***	5,94±0,26 ***
Е/Е'	7,85±1,5	9,5±0,51 **	9,4±0,4 **

Примітки: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ – порівняно зі здоровими

Середній вік хворих склав $53,6 \pm 1,6$ років (від 39 до 62 років), серед них було 65 (74,4 %) чоловіків та 20 (25,6 %) жінок. У 53 хворих (62,3%) за даними ЕКГ і ЕХО КГ спостерігалось вогнищеве ураження передньої стінки ЛШ, у 32 (41,7 %) - задньої стінки ЛШ (таблиця 4.1).

Нетяжкий ЦД 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%).

4.1. Порівняльна оцінка впливу зменшення ЧСС за допомогою комбінації івабрадина та бісопролола в порівнянні з монотерапією бісопрололом на загальну та повздовжню систолічну функцію лівого шлуночка у хворих з ХІХС та помірно зниженою ФВ за даними довготривалого спостереження.

Як видно із даних таблиці 4.1.1, через 2 місяці офісне ЧСС в спокої знизилось в обох групах в порівнянні зі стартовими показниками ($p < 0,01$) без достовірного відмінності між групами ($p > 0,05$) і зберігалось без подальших суттєвих змін і на момент закінчення спостереження – через 6 місяців від рандомізації.

Брахіальний САТ і ДАТ не змінилися ні в контрольній, ні в основній групах як через 2, так і через 6 місяців (дивись табл.4.1.1., всі $p > 0,05$). Згідно з даними, представленим у таблиці 4.1.1, середні

значення вихідних КДІ і КСІ хворих обох груп були помірно більшими, ніж у здорових ($p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно), і не відрізнялися в обох групах. Вихідні рівні ФВ у пацієнтів обох груп були знижені ($p < 0,05$) і однаковими в обох групах ($p > 0,05$).

Через 2 місяці як в контрольній так і в основній групах була відсутня суттєва динаміка КДІ, КСІ і ФВ ($p > 0,05$). Проте на час закінчення дослідження через 6 місяців лікування, за відсутності достовірної динаміки КДІ, в основній групі КСІ зменшився на 8% в порівнянні з М0 ($p < 0,05$), а УІ збільшився на 13% ($p < 0,01$) однак без суттєвої різниці між групами ($p > 0,05$).

На кінець дослідження (М6), в обох групах порівняно з початковими показниками спостерігалось достовірне підвищення ФВ в основній групі на 13% ($p < 0,01$) і в контрольній групі на 9% ($p < 0,05$). В той же час, суттєвої різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,05$).

Отримані середні величини розмірів ЛП і ПШ у хворих обох груп як через 2 місяці спостереження, так і через 6 місяців спостереження суттєво не змінювались, і як наслідок, достовірних відмінностей між групами не спостерігалось ($p > 0,05$), що зазначено в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Динаміка показників систолічної функції ЛШ в спокої ($M \pm m$).

Показник	Здорові	Основна група			Контрольна група		
		M0	M2	M6	M0	M2	M6
КДІ, мл/м2	67,1 $\pm$ 1,7	83,9 $\pm$ 3,7 α	84,0 $\pm$ 3,7 α	85,5 $\pm$ 4,3 α	84,2 $\pm$ 3,7 α	84,8 $\pm$ 3,9 α	85,1 $\pm$ 4,1 α
КСІ, мл/м2	26,2 $\pm$ 1,1	48,5 $\pm$ 2,2 $\alpha\alpha\alpha$	47,1 $\pm$ 2,0 $\alpha\alpha\alpha$	44,1 $\pm$ 2,5* $\alpha\alpha$	49,7 $\pm$ 2,2 $\alpha\alpha\alpha$	48,4 $\pm$ 2,1 $\alpha\alpha\alpha$	46,2 $\pm$ 1,9 $\alpha\alpha$
УІ, мл/м2	44,3 $\pm$ 2,1	35,2 $\pm$ 1,6 $\alpha\alpha$	37,1 $\pm$ 1,8 α	41,5 $\pm$ 3,4**	35,1 $\pm$ 1,5 $\alpha\alpha$	36,7 $\pm$ 1,7 α	38,7 $\pm$ 2,0 α
ТЗС, см	0,95 $\pm$ 0,08	1,10 $\pm$ 0,09	1,11 $\pm$ 0,09	1,12 $\pm$ 0,09	1,14 $\pm$ 0,09	1,13 $\pm$ 0,09	1,13 $\pm$ 0,09
ФВ, %	60,8 $\pm$ 2,1	42,0 $\pm$ 1,9 $\alpha\alpha$	44,1 $\pm$ 2,3 α	48,4 $\pm$ 3,5** α	41,7 $\pm$ 2,0 $\alpha\alpha$	43,0 $\pm$ 2,4 $\alpha\alpha$	45,7 $\pm$ 3,0* α
ЛП, см	3,9 $\pm$ 0,31	4,2 $\pm$ 0,24	4,3 $\pm$ 0,24	4,2 $\pm$ 0,20	4,2 $\pm$ 0,20	4,2 $\pm$ 0,21	4,2 $\pm$ 0,19
ПШ, см	2,3 $\pm$ 0,26	2,5 $\pm$ 0,20	2,5 $\pm$ 0,30	2,5 $\pm$ 0,14	2,5 $\pm$ 0,10	2,4 $\pm$ 0,11	2,4 $\pm$ 0,13

Примітки: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - відносно M0, α - $p < 0,05$, $\alpha\alpha$ - $p < 0,01$, $\alpha\alpha\alpha$ - $p < 0,001$ відносно групи здорових

Часто при дослідженні післяінфарктних хворих величина ФВ, визначена за методом Симпсона в апікальній двокамерній і чотирьохкамерній позиції, варіює у великих межах. Оцінити достовірне зниження глобальної скоротливості ЛШ в такій клінічній ситуації можна за допомогою даних систолічних швидкостей, отриманих за допомогою імпульсної тканинної доплерографії (ІТД), що призводить до нівелювання похибок при визначенні ФВ.

Оцінка систолічних амплітуди і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана за допомогою цього методу не залежить від якості візуалізації ендокарда і порушень регіонарної скоротливості шлуночка, що дозволяє дати більш точну, ніж ФВ, оцінку систолічної функції ЛШ. Сistolічні швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану і амплітуда їх рухів корелюють з глобальною скоротливістю ЛШ.

Серед останніх найбільш широко використовується відношення швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку E і ранньодіастолічного руху латерального сегмента МК E' , яке практично не залежить від переднавантаження. Так, у хворих з перенесеним ІМ відношення E / E' на латеральному сегменті МК ≥ 10 є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень як кардіальна смерть і повторні госпіталізації внаслідок прогресування серцевої недостатності.

Середні величини показників повздовжньої систолічної функції ЛШ за даними ТДІ в динаміці спостереження у хворих обох груп представлені в табл. 4.1.2. Згідно цих даних, вихідні величини показників S' мшп, S' лат, та S' перед в обох групах були суттєво нижче, ніж у здорових ($p < 0,01$), що свідчило про погіршення повздовжньої систолічної функції міокарду у обстежуваних хворих. Суттєва різниця між групами була відсутня ($p > 0,05$).

В основній групі до M2, S лат, S мшп, S перед достовірно збільшилися порівняно з вихідними значеннями відповідно на 10,7%, 7,0%, 11,8% (всі $p < 0,01$), проте не змінилася в контрольній групі ($p > 0,05$). Як наслідок, всі показники в основній групі стали вищими, ніж в контрольній ($p < 0,01$).

Наприкінці 6 місяців лікування в основній групі суттєва подальша динаміка показників S' мшп, S' лат, та S' перед була відсутня. Порівняно з M0, ці показники збільшились відповідно на 14%, 11% і 17% (відповідно, $p < 0,001$, $p < 0,05$ і $p < 0,001$). Позитивна динаміка S' мшп та S' перед спостерігалась в цей період в контрольній групі, про що свідчило збільшення на 9% та 11% ($p < 0,01$) порівняно з M0. Тим не менш, в основній групі в цей термін

середні рівні $S'_{\text{мшп}}$ та $S'_{\text{перед}}$ стали вищими за їхніх значень в контрольній групі, відповідно, на 9% та 11% ($p < 0,01$).

Таблиця 4.1.2

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

Показник	Здорові	Основна група			Контрольна група		
		M0	M2	M6	M0	M2	M6
$S'_{\text{мшп}}$, см/с	$8,48 \pm 0,21$	$6,48 \pm 0,38 \alpha$	$6,97 \pm 0,41^{**\#} \alpha$	$7,43 \pm 0,54^{*} **\#\#$	$6,36 \pm 0,34 \alpha$	$6,46 \pm 0,36 \alpha \alpha$	$6,81 \pm 0,42^{**} \alpha$
$S'_{\text{перед}}$, см/с	$9,78 \pm 0,32$	$6,08 \pm 0,18 \alpha$	$7,20 \pm 0,36^{**\#} \alpha \alpha$	$7,35 \pm 0,42^{*} **\#\# \alpha$	$5,92 \pm 0,26 \alpha$	$6,04 \pm 0,27 \alpha \alpha$	$6,43 \pm 0,27^{**} \alpha \alpha$
$S'_{\text{зад}}$, см/с	$9,15 \pm 0,28$	$8,21 \pm 0,33$	$8,47 \pm 0,40$	$8,45 \pm 0,41$	$8,39 \pm 0,38$	$8,43 \pm 0,39$	$8,40 \pm 0,39$
$S'_{\text{бок}}$, см/с	$9,18 \pm 0,26$	$7,32 \pm 0,35 \alpha$	$8,11 \pm 0,40^{**\#}$	$8,01 \pm 0,41^{*}$	$7,46 \pm 0,29 \alpha$	$7,61 \pm 0,38 \alpha$	$7,64 \pm 0,37$

Примітки: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ відносно M0; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ відносно контрольної групи, α - $p < 0,05$, $\alpha\alpha$ - $p < 0,01$ відносно групи здорових.

Таким чином, отримані результати свідчать про переваги комбінованої терапії івабрадином і β -АБ, порівняно з монотерапією β -АБ відносно повздовжньої систолічної функції міокарда ЛШ, що асоціюється зі зниженням КДТ ЛШ за даними показника E/E' . Імовірно це можна пояснити меншими несприятливими ефектами «половинної» дози бісопрололу на інотропізм міокарда, а також певною мірою його діастолічне розслаблення (за даними E/E').

4.2 Вплив еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації івабрадина та бісопролола в порівнянні з монотерапією бісопрололом на діастолічну функцію лівого шлуночка у таких хворих

При оцінці діастолічної функції ЛШ за даними показників трансмітрального кровотоку виявлено, що у більшості пацієнтів обох груп: 32 хворих (83%) основної і 31 хворий (80%) контрольної ($p > 0,05$) відзначався релаксаційний тип діастолічної дисфункції ЛШ по R.A. Nishimura, A.J. Tajik [169], 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 $p < 0,01$, табл. 4.2.1.). Такі зміни притаманні релаксаційному типу діастолічної дисфункції міокарду.

До 6 місяця спостереження, відмічено значне зменшення середньої величини IVRT в обох групах у порівнянні з вихідними ($p < 0,05$), що, однак, не відзначалося в проміжному періоді через 2 місяці. В той же час, істотні міжгрупові відмінності величини цього показника протягом усього періоду спостереження були відсутні ($p > 0,05$).

Таблиця 4.2.1

Динаміка показників діастолічної функції міокарду ЛШ в спокої ($M \pm m$)

Показники	Здорові	Основна група			Контрольна група		
		M0	M2	M6	M0	M2	M6
IVRT,мс	87,0 $\pm$ 4,5	105,2 $\pm$ 4,4 $\alpha\alpha$	99,1 $\pm$ 4,3 α	95,2 $\pm$ 4,5*	105,7 $\pm$ 4,3 $\alpha\alpha$	102,6 $\pm$ 4,1 $\alpha\alpha$	96,2 $\pm$ 4,1* α
DT,м/с	184,1 $\pm$ 8,4	242 $\pm$ 11,7 α	224 $\pm$ 9,9* α	220 $\pm$ 9,9** α	234 $\pm$ 10,0 α	232 $\pm$ 10,6 α	230 $\pm$ 10,5 α
E/A, ум.од.	1,40 $\pm$ 0,10	0,88 $\pm$ 0,03 $\alpha\alpha$	0,98 $\pm$ 0,06* $\alpha\alpha$	1,03 $\pm$ 0,08** α	0,89 $\pm$ 0,04 $\alpha\alpha$	0,92 $\pm$ 0,04 $\alpha\alpha$	0,99 $\pm$ 0,06* $\alpha\alpha$
E/ E`, ум.од	7,85 $\pm$ 1,50	9,5 $\pm$ 0,51 α	8,2 $\pm$ 0,38**##	8,0 $\pm$ 0,37**##	9,5 $\pm$ 0,50 α	9,4 $\pm$ 0,48 α	9,1 $\pm$ 0,44 α

Примітки: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - відносно M0, α - $p < 0,05$, $\alpha\alpha$ - $p < 0,01$ - відносно групи здорових

При аналізі середніх величин DT в основній групі до кінця другого місяця, порівняно з вихідним рівнем визначалося достовірне зменшення на 10% ($p < 0,05$), яке спостерігалось і на кінець дослідження через 6 місяців. На відміну від основної групи, в групі контролю достовірних змін показника DT не спостерігалось, ні через 2 місяці, ні через 6 місяців ($p > 0,05$).

Таким чином, це призвело до статистично достовірного зменшення показника DT в групі комбінованої терапії івабрадином і бісопрололом.

На 6 місяць лікування 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, однак у хворих, які лікувалися з включенням івабрадину, ці позитивні зміни були проявилися вже через 2 місяці лікування, проте суттєвої різниці рівней E/A через 2 і 6 місяців лікування в обох групах була відсутня.

При аналізі E/E', його вихідний рівень в обох групах, порівняно зі здоровими, був підвищений ($p < 0,05$) без суттєвої різниці між групами ($p > 0,05$), що відображало підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ [137]. У хворих основної групи, E/E' через 2 місяці знижувався на 13% порівняно з M0 ($p < 0,01$) і нормалізувався без подальшої достовірної динаміки (табл. 4.2.1).

В той же час в контрольній групі суттєві зміни E/E' як через 2, так і через 6 місяців були відсутні ($p > 0,05$), і він залишався підвищеним. Як наслідок, в основній групі, порівняно з контрольніною, E/E' став нижчим: через 2 місяці – на 14% і через 6 місяців – на 12% ($p < 0,01$).

Отримані нами дані свідчать про покращення діастолічного наповнення ЛШ за рахунок активної релаксації у хворих на коронарогенну ХСН з помірним зниженням ФВ при зменшенні ЧСС, як за допомогою комбінованої терапії, так і монотерапії β -АБ. Здатність контролю ЧСС за допомогою івабрадину покращувати діастолічну функцію міокарду ЛШ була відзначена іншими дослідниками раніше [158].

Ряд авторів показали, що розширення ЛШ є предиктором несприятливого прогнозу у хворих, які перенесли ІМ, причому більш значущим, ніж зниження ФВ [57,159]. Н.Greenberg і співавтори виявили, що показники смертності і різних ускладнень при ІМ знаходяться в обернено пропорційній залежності від величини ФВ лівого шлуночка [88]. М.Pfefer і співавтори вважають, що навіть незначне збільшення КДО багаторазово підвищує ризик раптової смерті [127], а Т.Sakai вказує, що наявність збільшеного КДО ЛШ на 10-ту добу ІМ є предиктором його прогресуючої дилатації в постінфарктному періоді [141]. На відміну від цього, блокада β -рецепторів здатна погіршувати релаксацію міокарду [145].

Це цілком пояснює виявлений нами вперше факт більшої ефективності контролю ЧСС шляхом використання комбінації івабрадину з меншою дозою β -АБ, порівняно з повнодозовою монотерапією β -АБ, щодо покращення діастолічної релаксації міокарду ЛШ за даними ДТ.

Таким чином, отримані дані свідчать про переваги додавання івабрадину до лікування меншими дозами β -АБ порівняно з повнодозовою монотерапією β -АБ, щодо позитивного впливу на систолічну і діастолічну функцію ЛШ у хворих з ХІХС та ХСН ФВ

<45%, при однаково вираженому зниженні ЧСС, які проявляються як в короткостроковий період (2 місяці), так і при довгостроковому лікуванні (6 місяців). Це супроводжується зниженням КДТ ЛШ за даними показника E/E' в групі комбінованої терапії, чого не відбувається при використанні повних терапевтичних доз β -АБ.

Публікації до розділу:

1. 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).*

2. 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).*

3. 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. Андрєєв, І. П. Задерей, Ю. В. Руденко, І. Ю. Каци-

тадзе // Серце і судини. – 2011. – № 1. – С. 50–57. *(Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).*

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

5. 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).*

6. 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).*

7. 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).*

8. 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. Bezrodniy // 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).*

9. 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).

10. 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).*

11. 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).*

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ІВАБРАДИНОМ ТА БІСОПРОЛОЛОМ І МОНОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ НА ПОКАЗНИКИ ПУЛЬСОВОЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, ПІСЛЯНАВАНТАЖЕННЯ ЛШ ТА МІОКАРДІАЛЬНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ПОМІРНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Рівень ЧСС є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у хворих з різними ССЗ: АГ, ішемічною хворобою серця та ХСН [2]. Використання β -АБ у післяінфарктних хворих з ХСН зі зниженою ФВ знижує ризик повторного інфаркту, серцево-судинної, раптової смерті і смерті від будь-яких причин [1]. Доведено, що цей ефект корелює саме зі зменшенням ЧСС, а не дозою β -АБ [18]. Однак, в результатах деяких досліджень [8] не було отримано жодних переваг в порівнянні з іншими антиангінальними засобами на довгострокові результати при хронічному захворюванні коронарних артерій. Є підстави вважати, що причини таких відмінностей, зокрема серцево-судинних ефектів β -АБ, можуть бути пояснені з впливом на центральний (аортальний) артеріальний тиск (ЦАТ) і жорсткість артерій.

Асоціація зниження ЧСС з поліпшенням прогнозу у хворих з ХСН II-IV класу за NYHA з синусовим ритмом > 70 уд / хв і зниженою ФВ була підтверджена результатами рандомізованого багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження SHIFT [150]. В ньому

зменшення ЧСС, як терапевтичної мети, було досягнуто шляхом додавання до стандартної терапії, у тому числі максимально переносимих доз β -АБ, івабрадину - специфічного інгібітора синусового вузла. У дослідженні SHIFT, зниження ЧСС за допомогою додавання івабрадину до терапії β -АБ при ЧСС більше 70 уд / хв призвело до зменшення виникнення несприятливих подій та ускладнень, в порівнянні з монотерапією β -АБ.

Це можна пояснити, тим, що у пацієнтів з низькою ФВ, селективний контроль ЧСС за допомогою івабрадину в порівнянні з монотерапією β -АБ, може мати сприятливий вплив на пост- та переднавантаження ЛШ у зв'язку з відсутністю потенційно негативних наслідків великих доз β -АБ, а також сприяти реалізації механізму Франка-Старлінга внаслідок пролонгування діастолі і «заощадженням» макроергів, яке дає можливість збільшити силу серцевих скорочень, тобто відновленню Ефекта Боудіча [170].

Неоднорідна еластичність судинного русла і наявність розгалужень артерій сприяє формуванню т.з. відбитих пульсових хвиль, які сумуються і формують єдину пульсову хвилю відображення, яка «повертається» в аорту. В нормі це відбувається після закінчення систоли шлуночків [95, 171], підвищуючи тиск у висхідній аорті, під час діастолі. Це сприяє посиленню коронарної перфузії без підвищення післянавантаження ЛШ.

Однак, при збільшенні жорсткості аорти, внаслідок її вікового або передчасного старіння, та/або зменшенні довжини шляху для ретроградної хвилі внаслідок периферичної вазоконстрикції, відбита хвиля повертається раніше, під час пізньої систоли [96, 97]. Це призводить до збільшення т.з. тиску аугментації (АугмТ), і, як

наслідок, цСАТ і постнавантаження на ЛШ [96]. Супутнє зниження діастолічного АТ може зменшувати коронарний кровотік, що здатне приводити до субендокардіальної ішемії у хворих з ХІХС [97].

Прогностична значущість жорсткості аорти і її показника ШПХ у осіб похилого віку без ССЗ та хворих з різними ССЗ, перш за все, АГ, ІХС та ХСН, встановлена в багатьох дослідженнях [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]. Відповідні дані є і щодо збільшення тиску аугментації [102] і цСАТ [102, 103]. Тому оцінка цих параметрів, разом із такими загальноприйнятими, як ФВ, в ході різноманітних медикаментозних втручань, викликає суттєвий науковий інтерес, але, нажаль, проводиться практично виключно при дослідженні ефектів антигіпертензивної терапії у хворих з АГ [103]. При цьому відбувається певне компенсаторне зростання ЧСС, зменшується периферичний опір і додаткове навантаження на серце з подолання периферичного опору.

Як уже було сказано, еластичні властивості великих артерій (переважно аорти) сприяють зменшенню післянавантаження на ЛШ. Тим самим призводячи до зменшення напруги стінок, що сприяє покращенню трофіки субендокардіальних шарів міокарда та збільшенню коронарного кровотоку [98].

В той же час, відомо, що зменшення ЧСС за рахунок подовження систоли може призводити до того, що ретроградна хвиля кровотоку по аорті, яка утворюється після відбиття антеградної хвилі, встигає «повернутися» до кінця систоли ЛШ і підвищити так званий центральний систолічний тиск за рахунок збільшення аугментаційного тиску.

Такий ефект був встановлений у хворих з неускладненою АГ в ході антигіпертензивної терапії із застосуванням β -АБ атенололу [135] за допомогою апланаційної тонометрії, яка дозволяє зафіксувати такі детермінанти пульсуючого тиску у вигляді імпульсу прямої (коливання артеріальної стінки від серця до резистивних судин) і відображеної (коливання артеріальної стінки судин опору до серця) хвиль, та за допомогою математичної обробки реєстрації коливань променевої артерії дозволяють розрахувати середні величини тиску в аорті і виміряти ШПХ на каротидно-радіальному або каротидно-феморальному сегментах [106].

Збільшення цСАТ і, як наслідок, після навантаження ЛШ, є потенційно несприятливим, особливо у хворих з ХСН із помірно зниженою ФВ. Проте вплив зменшення ЧСС на показники пульсуючого кровотоку в аорті і після навантаження у таких хворих залишаються невивченими.

Для інтегральної оцінки основних елементів постнавантаження на ЛШ - загального периферичного опору, який залежить від стану дрібних артерій, артеріального імпедансу, створеного за рахунок центральних артерій еластичного типу і тривалості систоли і діастоли використовується показник артеріального еластансу (E_a) [115], який оцінюється за допомогою ЕхоКГ як співвідношення кінцево-сistolічного тиску до ударному об'єму [116, 117].

Лівошлуночковий еластанс (E_{es}) - незалежна від навантаження характеристика скорочення ЛШ, що представляє собою жорсткість ЛШ наприкінці систоли. Крім інотропних властивостей, на E_{es} впливають структурний ремоделювання ЛШ і біохімічні властивості міокарда (жорсткість міоцитів, співвідношення м'язових елементів і

фіброзної тканини в стінці ЛШ). Ees розраховували як співвідношення кінцево-сistolічного тиску до кінцево-сistolічного об'єму. Нормальним діапазоном індексу Ea / Ees вважали 0,6 - 1,2 [115, 116].

Як відомо, β -АБ в повних терапевтичних дозах здатні підвищувати периферичний судинний опір внаслідок переважання α -адреностимулюючих ефектів симпато-адреналової активації. Це сприяє проксимальному зсуву точок відбиття антеградної пульсової хвилі, і як наслідок, може призводити до ще більшого підвищення АугмТ і цСАТ, і після навантаження [105]. Відсутність таких вазоконстрикторних ефектів у івабрадина зумовлює його переваги перед β -АБ як засоба контролю ЧСС. Проте дослідження порівняльного впливу ЧСС модифікуючої терапії за допомогою комбінації івабрадину та бісопрололу та монотерапії бісопрололом на показники пульсової артеріальної гемодинаміки (аугментації, ампліфікації, цСАТ, ШПХ), післянавантаження (Ea , NTproBNP) і лівошлуночково-артеріальної взаємодії (ССС, Ea/Ees) у хворих з помірною ХСН відсутні, що стало завданням даної частини нашої роботи.

Близько 10% енергії, що виробляється серцем, витрачається на розтягнення артерій та "акумулюється" в їх стінках, щоб бути витраченою в період діастолі [106]. В цей період основна частина енергії, що накопичилась передається від аорти, яка виштовхує залишкову кров у напрямку периферичних тканин, що і забезпечує безперервність перфузії органів та тканин. Тому збільшення жорсткості аорти, вочевидь, призводить до підвищення потреби міокарду у кисні, що набуває значного клінічного значення у хворих на ІХС та ХСН.

Цікавим і недостатньо вивченим питанням є зв'язок показників пульсової хвилі і жорсткості аорти з ЧСС. Зменшення ЧСС, внаслідок подовження як діастолі, так і систолі, створює передумови для повернення ретроградної пульсової хвилі від «місць відображення» до висхідної аорти раніше, в кінці систолі. Як результат, зростає АугмТ та цСАТ [78].

Саме цим дослідники SAFE пояснили значно більш високий цСАТ при однаковому брахіальному САТ (бСАТ) у хворих АГ, котрі лікувались комбінацією атенолола і тіазидного діуретика порівняно з тими, хто отримував амлодипін та периндоприл в дослідженні ASCOT. Це підіймає питання о потенційних ризиках зростання аугментації пульсової хвилі при медикаментозному зменшенні ЧСС у хворих ХІХС та ХСН.

Водночас, спеціальні дослідження цього питання в літературі відсутні. Недостатньо вивчений потенціальний зв'язок ЧСС зі ШПХ, як показником жорсткості артерій. Існують дані, що збільшення ЧСС на фоні електрокардіостимуляції у щурів супроводжувалося прогресуючим і значним зниженням еластичності і розтяжності артерій

Для вирішення цього завдання нами було проведено визначення показників апланаційної тонометрії за допомогою аналізу пульсової хвилі апаратом SpygmoCor, AtcorMedical (Австралія) з розрахунком Se та Sm , а також плазмового рівня NTproBNP в двох групах хворих. Хворі основної групи ($n=40$) для контролю ЧСС отримували біоспролол в початковій дозі 5мг/д, яким в рамках дослідження додавався івабрадин в початковій дозі 5мг 2р/день з поступовим підвищенням дози протягом 2 тижнів до 7,5 мг 2р/день.

Пацієнти контрольної групи (n=45) отримували монотерапію бісопрололом.

Як було показано в главі 2.1, вони були співставні за віком, статтю, наявністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в анамнезі, локалізації ІМ, часу від останнього ГІМ, а також не відрізнялись за характером медикаментозної терапії ХІХС та СН. Обстеження проводили до включення в дослідження, а також через 2 та 6 місяців спостереження. Аналізували наступні показники: цСАТ, цДАТ, ШПХ_{кф}, ШПХ_{кр}, АугмТ, АІ, цПАТ, Еа, Еа/Еес, ЗПСС, NTproBNP.

Вимірювання показників центральної гемодинаміки та жорсткості артерій проводилось методом неінвазивної об'ємної сфігмографії із використанням системи SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) в горизонтальному положенні після 10 хвилин відпочинку [107].

Пульсові хвилі реєструвались послідовно високоточним аппланаційним тонометром (Millar Instruments), котрий накладається на проксимальну – сонну артерію, та, послідовно, на дистальну – стегнову або радіальну артерії, з одномоментною реєстрацією ЕКГ.

Час проходження пульсової хвилі між точками реєстрації визначався за допомогою зубця R на ЕКГ, для чого визначався час між зубцем R на ЕКГ та виникненням пульсації в точках реєстрації сигналів [107]. Відстань D розраховувалась від точки реєстрації на сонній артерії до точки реєстрації на стегновій артерії [107].

На початку дослідження, хворі обох груп не відрізнялись за показниками цСАТ, цДАТ, АугмТ та АІ, так само, як і за ШПХ_{кр} і

ШПХкф, що представлено в таблиці 5.1. (всі $p > 0,05$). Брахіальні показники САТ, і ДАТ, а також ПАТ не мали достовірних відмінностей між групами на момент включення пацієнтів в дослідження (всі $p > 0,05$).

Через 2 місяці лікування в обох групах ЧСС суттєво і однаково зменшився (всі $p < 0,01$) без суттєвих змін бСАТ, бДАТ і бПАТ (всі $p > 0,05$). При цьому в основній групі показники ЦАТс, АуТ, АІ значно зменшились, відповідно на 14% ($p < 0,05$), 29% ($p < 0,001$) та 30% ($p < 0,01$), в той час, як вони не змінились в контрольній групі монотерапії бісопрололом (всі $p > 0,05$).

Вочевидь зниження цСАТ в основній групі відбулось за рахунок зменшення АугмТ, що супроводжувалось зменшенням цПАТ (на 18% порівняно з вихідним, $p < 0,001$). цПАТ вважають прогностично значущим показником жорсткості аорти [103]. Як наслідок, наприкінці 2 місяців лікування в основній групі, порівняно з контрольною, показники аугментації АугмТ і АІ суттєво зменшились на 27% і 11% (відповідно $p < 0,001$ та $p < 0,05$), в той час як цСАТ і цПАТ суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$).

Через 6 місяців лікування, в основній групі за відсутності подальших змін цСАТ, цПАТ, АугмТ і АІ їхнє зменшення порівняно з М0 склало 17% ($p < 0,01$), 33% ($p < 0,001$), 31% ($p < 0,001$) і 30% ($p < 0,01$). В контрольній групі даних змін не відбулось. В той же час, показники ЦАТд не відрізнялись як і середині групи протягом дослідження, так і між групами ні на 2 місяць, ні на 6 місяць лікування ($p > 0,05$).

На відміну від групи контролю, де протягом періоду спостереження не відмічалось суттєвих змін в показниках

центрального пульсового тиску (ЦПТ), в основній групі вже через 2 місяці спостерігалось достовірне зменшення ЦПТ на 20%, а на кінець 6 місяця – на 24% порівняно зі стартовими показниками ($p < 0,01$ і $p < 0,001$ відповідно), що призвело до достовірної різниці між основною контрольною групою на М6 ($p < 0,05$).

За результатами нашого дослідження, в кінці 2 місяців лікування, в основній групі спостерігалось в порівнянні з М0 достовірне зниження як ШПХкр (на 23%), так і ШПХкф (на 25%, всі $p < 0,01$), що не було характерно для контрольної групи ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1

Зміна показників центральної гемодинаміки за даними апланаційної тонометрії ($M \pm m$)

Показники	Основна група			Контрольна група		
	M0	M2	M6	M0	M2	M6
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**
брСАТ, 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
брДАТ, 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
брПАТ, мм.рт.ст	55,9 $\pm$ 2,8	46,1 $\pm$ 2,0**	41,5 $\pm$ 1,9***	54,4 $\pm$ 2,3	47,1 $\pm$ 2,3**	39,4 $\pm$ 1,8***
ЦАТс, мм.рт.ст	129,3 $\pm$ 6,1	115,0 $\pm$ 5,1*	113,8 $\pm$ 5,0**	124,0 $\pm$ 5,4	119,3 $\pm$ 5,4	117,6 $\pm$ 5,3
ЦАТд, мм.рт.ст	82,6 $\pm$ 3,5	79,2 $\pm$ 3,1	80,5 $\pm$ 3,4	82,1 $\pm$ 3,8	81,4 $\pm$ 3,7	81,9 $\pm$ 4,0
ЦПТ, мм.рт.ст	46,7 $\pm$ 2,1	36,1 $\pm$ 2,4***	33,2 $\pm$ 2,1***##	42,2 $\pm$ 2,0	37,5 $\pm$ 1,7	37,0 $\pm$ 2,2*
АуТ, мм.рт.ст	7,6 $\pm$ 0,44	5,6 $\pm$ 0,29***###	5,3 $\pm$ 0,20***###	7,6 $\pm$ 0,27	7,2 $\pm$ 0,21	7,6 $\pm$ 0,27
AI, %	16,8 $\pm$ 0,9	13,4 $\pm$ 0,5**#	12,3 $\pm$ 0,4**##	14,9 $\pm$ 0,8	15,4 $\pm$ 0,8	16,4 $\pm$ 0,9

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

В результаті за рахунок такої позитивної динаміки, вже через 2 місяці виявилась достовірна різниця між групами по обох показниках на 32% і 38% (всі $p < 0,01$, табл. 5.2). Такі зміни показників ШПХ, продемонстровані в ранній термін лікування, 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 $p < 0,01$).

Таблиця 5.2

Зміна показників швидкості пульсової хвилі у хворих обох груп за даними апіанаційної тонометрії ($M \pm m$)

Показник	Основна група			Контрольна група		
	M0	M2	M6	M0	M2	M6
ШПХ _{кф} , м/с	8,6 $\pm$ 0,41	6,6 $\pm$ 0,22***#	6,7 $\pm$ 0,24***#	8,7 $\pm$ 0,29	8,9 $\pm$ 0,31	9,0 $\pm$ 0,34
ШПХ _{кр} , м/с	11,7 $\pm$ 0,45	8,7 $\pm$ 0,31***#	8,6 $\pm$ 0,32***#	13,2 $\pm$ 0,65	12,8 $\pm$ 0,52	12,5 $\pm$ 0,51

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

Отримані нами вперше дані аналізу пульсової хвилі у хворих ХСН, помірним зниженням ФВ 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. Проте еквівалентний контроль ЧСС за допомогою комбінаційної терапії з використанням меншої дози β -АБ має переваги щодо зменшення аугментації і, вірогідно, артеріального тонуусу.

Отже, негативний периферичний вазоконстрикторний ефект повних доз β -АБ не слід недооцінювати.

За даними нашого дослідження, показники E_a , E_{es} , показники лівошлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}), тотальний артеріальний комплаєнс (ТАК) і загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) істотно не відрізнялись між групами в М0 (всі $p > 0,05$). Проте через 2 місяці лікування, E_a , як маркер артеріального постнавантаження, знизився в основній групі на 18% ($p < 0,01$) і не змінився в групі контролю.

Це призвело до зменшення співвідношення E_a / E_{es} в основній групі протягом 2 місяців спостереження на 16% ($p < 0,01$), що свідчило, імовірно, про позитивну динаміку артеріо-лівошлуночкової взаємодії [116]. Цей показник в контрольній групі залишився без суттєвої динаміки. Індекс скоротливої здатності міокарда в кінці систоли (E_{es}) не змінювався протягом 2 місяців лікування ні в основній, ні в контрольній групах (див табл.5.3).

По результатам 2 місячного спостереження, в обох групах спостерігалось зростання ТАК: в основній групі – на 18% ($p < 0,01$), в контрольній – на 10% від вихідного рівня ($p < 0,01$). Проте приріст цього показника в групі комбінованої терапії був вищим, ніж в групі монотерапії бісопрололом, що призвело до виникнення вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка змін показників артеріального еластансу та загального периферичного судинного опору в обох групах ($M \pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	M0	M2	M0	M2
Еа, мм.рт.ст/мл	1,91±0.08	1,61±0.06**	1,82±0.09	1,66±0.05
Ees, мм.рт.ст/мл	1,27±0.10	1,24±0.12	1,34±0.12	1,22±0.10
Еа/Еes, ум од	1,45±0.13	1,28±0.11**	1,35±0.12	1,36±0.12
ТАК, мл/мм.рт.ст.	1,14±0.05	1,44±0.08**#	1,19±0.06	1,30±0.08*

Примітки: ** - $p < 0,01$ - відносно M0, # - $p < 0,05$ - відносно групи контролю

Загальновизнаним є участь підвищеного міокардіального стресу в патогенезі ХСН. Відповідно до закону Лапласа, міокардіальний стрес прямопропорційний внутрішньопорожнинному тиску і радіусу ЛШ і оберненопропорційний товщині стінки міокарда. Підвищення міокардіального стресу супроводжується збільшенням секреції ряду гуморальних чинників: мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), що синтезується у вигляді неактивної форми - Термінального попередника - NT-proBNP; адреномедулліна; білка ST2 -рецептора ІЛ-1. E.Braunwald (2008) класифікував ці чинники як «маркери міокардіального стресу». Сімейство натрійуретичних пептидів включає мозковий НПП (BNP), який синтезується в основному в міокарді шлуночків; передсердний НПП (ANP) синтезується переважно в кардіоміоцитах передсердь і в нирках і 3-тип НПП (CNP), що синтезується переважно в ендотелії судин і бере участь в судинному ремоделюванні. Ефекти НПП пов'язані з артеріальною вазодилатацією, підвищеним діурезом і натрійурезом, протидією

РААС (за рахунок зниження активності реніну плазми і інгібування секреції альдостерону), ліполізом. Численні дослідження виявили значущість маркерів міокардіального стресу, головним чином BNP і NTproBNP, для оцінки ризику, діагностики, моніторингу терапії і прогнозу при ХСН [133]. А результати двох багатоцентрових рандомізованих досліджень: Val-HeFT і PEACE показали, що в порівнянні з BNP, NTproBNP є кращим предиктором смертності і повторних госпіталізацій хворих ХСН [133].

За результатами наших досліджень, середні величини плазмових рівнів NT-proBNP у хворих двох груп в динаміці лікування представлені на рис. 5.3. Як видно з цих даних, плазмовий рівень NT-proBNP на початку дослідження у хворих обох груп був істотно вище, ніж у здорових людей відповідно на 34% і 27% ($p < 0,01$), без істотних міжгрупових відмінностей. Через 2 місяці лікування, в контрольній групі він не змінився, тоді як в основній знизився на 13,8% ($p < 0,01$).

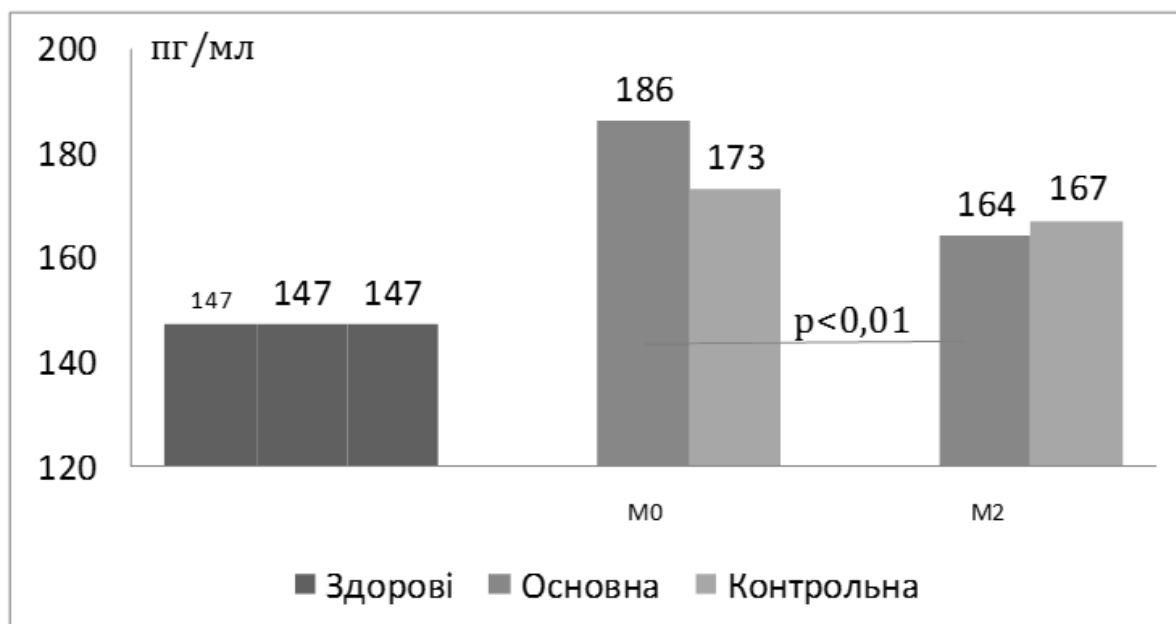


Рис. 5.3. Динаміка показника NTproBNP у хворих обох груп протягом 2х місяців лікування та порівняно з групою здорових.

Секрецію і вивільнення BNP та NTproBNP стимулюють підвищене розтягнення кардіоміоцитів передсердь і шлуночків, збільшення кінцеводіастолічного тиску в шлуночках серця і їх перевантаження об'ємом, легенева гіпертензія.

Отже, зменшення плазмового рівня NT-proBNP через 2 місяці лікування у хворих з ХІХС, які отримували з метою контролю ЧСС терапію комбінації івабрадину з бісопрололом, у порівнянні з монотерапією бісопрололом, відображає динаміку напруги стінок міокарду шлуночків у хворих двох груп і знаходиться в повній відповідності з динамікою E/E' і E_a . Вочевидь, зниження E/E' , тобто КДТ ЛШ, при комбінованій терапії, чого не відбувалось при монотерапії бісопрололом, було зумовлене в більшій мірі зменшенням пульсуючого після навантаження ЛШ, про що свідчить

зниження ШПХ, E_a і NTproBNP, ніж позитивною динамікою систолічної і діастолічної функцій міокарду.

При аналізі індивідуальних величин показника NTproBNP через 2 місяці, його нормалізація згідно критеріїв ЄТК [1, 171] - зниження <125 пг/мл – спостерігалось у 11 хворих (27,5%) основної групи, і 6 хворих (13,4%) контрольної групи ($p < 0,01$).

Цей критерій асоціюється зі зниженням ризику СС ускладнень [1, 172] (рисунок 5.4).

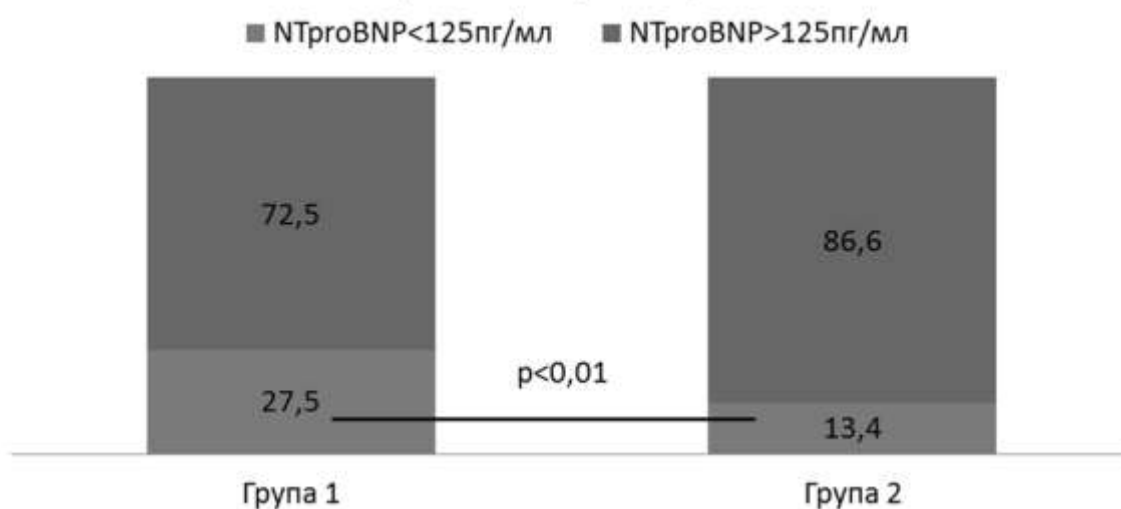


Рис. 5.4 Розподіл хворих обох груп за рівнем NTproBNP через 2 місяці лікування, %

Таким чином, при однаковому зменшенні ЧСС лише комбінована терапія івабрадином і бісопрололом, але не повнодозова терапія β -АБ, сприяла зниженню міокардіального стреса за даними

NTproBNP, імовірно, внаслідок зменшення після навантаження ЛШ і поліпшення шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}), пов'язаної зі зменшенням показників артеріальної жорсткості (E_a , ТАС, ШПХ), що асоціювалось зі зниженням показників відбиття пульсових хвиль (АугмТ, AI).

Це свідчить про переваги контролю ЧСС з використанням комбінованої терапії, порівняно з повнодозовою терапією β -АБ, імовірно, внаслідок можливості реалізації периферичної вазодилатації у відповідь на поміrne покращення поєздовжньої систолічної і діастолічної функції ЛШ завдяки меншим дозо залежним негативним кардіоваскулярним ефектам блокади β -адренорецепторів.

Публікації до розділу:

1. 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).*

2. 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*).

3. 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. Андрєєв, 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*).

4. 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 статистична¹⁴ обробка даних, підготовано матеріал до друку*).

5. 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).*

6. 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).*

7. Бойко А. В. Оцінка антиаритмічних ефектів івабрадину у поєднанні з бісопрололом у порівнянні з дотитруванням бісопрололу у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця за результатами холтерівського 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).*

8. Чередніченко Л. А. Ефекти комбінації антиаритмічних препаратів у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця на показники апілансійної 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).*

9. 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).*

10. 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).*

11. 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. Bezrodny // 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).*

12. 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).*

13. 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).*

14. 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).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідності та смертності в економічно розвинених країнах. В Україні, в структурі причин загальної смертності питома вага ССЗ становить понад 60%. Не зважаючи на широке використання сучасних методів діагностики та лікування ССЗ, проблема зменшення смертності та частоти ре-госпіталізацій є актуальною проблемою медицини. Сьогодні ЧСС розглядається як один з основних факторів, що визначає потребу міокарда в кисні і рівень метаболічних запитів організму, її збільшення асоціюється зі значним підвищенням кардіоваскулярної і загальної смертності у всіх хворих на ішемічну хворобу серця [173].

З 1980 року в світі проведено більше 20 епідеміологічних досліджень, які демонструють ЧСС як предиктор розвитку ССЗ і вказують на її тісний зв'язок зі смертністю від ССЗ [1-28]. Результати епідеміологічних досліджень показали, що підвищення ЧСС ≥ 83 ударів на хвилину в спокої асоціюється з значним збільшенням ризику загальної смертності та кардіоваскулярної смертності. Зниження ЧСС на кожні 10 уд / хв вихідної ЧСС > 70 уд / хв зменшує летальність на 20%. У хворих на ІХС ЧСС більше 70 уд / хв є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень (дослідження BEAUTIFUL) [147-148].

Оскільки для хронічної серцевої недостатності характерно пошкодження міокарда і дисбаланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих нейрогуморальних систем, що погіршують здатність серця до наповнення або спорожнення, блокатори ренін-ангіотензин-

альдостеронової системи (інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II), а також симпатoadреналової системи (β -адреноблокатори) включені в групу основних лікарських засобів для лікування пацієнтів з серцевою недостатністю [5]. Обґрунтуванням до призначення β -блокаторів з'явилися докази хронічної гіперактивації симпатoadреналової системи у пацієнтів з прогресуючою і важкою (ФК II-IV) ХСН, а також успішне застосування препаратів групи β -блокаторів, що знижують ризик раптової смерті, смерті від прогресування хронічної серцевої недостатності і зменшують число госпіталізацій. Вивчення дії бета-блокаторів показало, що значний вплив на симптоми і прогноз при хронічній серцевій недостатності надає викликаного ними зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) як фактора ризику смерті і ускладнень серцево-судинних захворювань [5]. Разом з тим в умовах реальної медичної практики зменшення ЧСС до цільових значень нерідко не досягають.

Першим f-інгібітором був Cs + [90], який блокує f-канал із зовнішнього боку цитоплазматичної мембрани. Однак він не є f-специфічним, так як відбувається також блокада всіх калієвих каналів. Першим препаратом, здатним впливати на діастолічну деполяризацію без впливу на тривалість потенціалу дії і інотропну функцію серця, був аллідін - дериват клонідину. Надалі з метою специфічного контролю ЧСС був створений цілий ряд інших речовин, таких як UL-FS49, ZD7288, фаліпраміл (Falipamil), цілобрадін (cilobradine) і затебрадін (zatebradine), які в тій чи іншій мірі були дериватами верапамілу і мали високу тропність до f-каналів [89]. Дану групу препаратів називають f-інгібіторами, блокаторами пейсмекерних каналів або блокаторами синусового вузла. Інгібування

f струму є основною властивістю «чистих» блокаторів і це особливо важливо, тому що їх ефект більш виражений при підвищеній ЧСС.

Першим препаратом, що вибірково знижує ЧСС, став івабрадин (Кораксан). Механізм ритмознижуючого ефекту івабрадину пов'язаний зі специфічним інгібуванням If - каналів [86, 201], завдяки чому знижується електрична активність пейсмейкерів синоатріального вузла [104]. Важливими клінічними перевагами івабрадину служать відсутність впливів на скоротливу здатність міокарда, серцеву провідність, артеріальний тиск, бронхіальну прохідність, на тлі специфічного виборчого уражень серцевого ритму [174, 104, 37, 47].

В 2005 р івабрадин - перший інгібітор If-каналів - отримав дозвіл Європейського медичного агентства по оцінці лікарських засобів (European Medicines Evaluation Agency - EMEA) на клінічне використання в якості симптоматичного антиангінального і антиішемічного препарату при хронічній стабільній стенокардії [6]. Препарат специфічно зв'язується з If-каналами синусового вузла, коли канали перебувають у відкритому стані, і селективно інгібує If-потік. Його дія, таким чином, спрямована на зменшення швидкості діастолічної деполяризації і зниження ЧСС, при цьому чим більше активовані канали, тим сильніше зв'язування препарату з каналом і прояв інгібуючих властивостей. Це призводить до зменшення потреби міокарда в кисні і збільшення доставки кисню до міокарда (за рахунок подовження діастолі), а також дозволяє зберігати вазодилатацію коронарних артерій навіть на піку навантаження, забезпечуючи прямий антиангінальний ефект івабрадину. Завдяки виборчому дії на If-потік препарат не впливає на інші іонні потоки в клітинах синусового вузла, не уповільнює атріовентрикулярну

провідність, зберігає скоротність міокарда і його електрофізіологічеські властивості. Застосування препарату не супроводжується синдромом «рикошету» або «скасування», забезпечує оптимальне співвідношення ефективність / переносимість [44, 148].

Нові підходи до медикаментозної терапії хронічної серцевої недостатності з метою досягнення поліпшення якості життя і прогнозу, уповільнення прогресування захворювання стали можливими завдяки створенню івабрадину (Кораксан®, LesLaboratoiresServier, Франція). Вплив короткотривалого зниження ЧСС за допомогою івабрадину на систолічну і діастолічну функцію у щурів з ХСН через 3 місяці після ІМ досліджувався Mellin і співавт. [152]. Було показано, що івабрадин покращує як систолічну, так і діастолічну, функції ЛШ, що проявляється у достовірному зростанні кінцево-систолічного об'ємно-тискового співвідношення і зниженні кінцево-діастолічного об'ємно-тискового співвідношення, причому це покращення не пов'язане з будь-якими структурними ефектами [152].

Попередні дані клінічних досліджень свідчать, що івабрадин може мати позитивні ефекти на функцію і геометрію ЛШ. Переваги івабрадину досліджувалися в 3-х місячному подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні на пацієнтах з ІХС і помірною систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ<40%), II класом по NYHA [154]. Пацієнти отримували івабрадин 10 мг двічі на добу (n<53) чи плацебо (n<12). На фоні терапії івабрадином спостерігалось клінічно значиме зниження КДІ і КСІ і збільшення ФВ через 3 місяці [157]. Ефекти івабрадину були більш вираженими при більш низькій ФВ<35% [157].

Результати іншого великого клінічного дослідження по застосуванню івабрадину у пацієнтів зі стабільною стенокардією виявили, що івабрадин демонструє, по крайній мірі, таку ж антиішемічну ефективність, як атенолол (дослідження INITIATIVE). В дослідження було включено 939 пацієнтів зі стабільною стенокардією, які протягом 4 місяців отримували івабрадин чи атенолол. Оцінка результатів проводилась на 4-му місяці дослідження. В період мінімальної і максимальної концентрації препарату в крові проводився тест з фізичним навантаженням - тредміл тест. Через місяць від початку терапії як в групі атенололу, так і в групі івабрадину було відмічено підвищення загальної тривалості фізичного навантаження. Через 4 місяці терапії загальна тривалість навантаження при виконанні тесту з фізичним навантаженням збільшилась на 86,8 і 91,7 с в групах, що отримували івабрадин в дозах по 7,5 і 10 мг 2 рази на добу відповідно, і на 77,8 с в групі атенололу (100 мг на добу).

Скоректовані відмінності на користь івабрадину в порівнянні з атенололом склали 10,3 і 15,7 с для пацієнтів, що отримували по 7,5 і 10 мг івабрадину 2 рази на добу відповідно [158]. Частота виникнення побічних ефектів була низькою і співставима в обох терапевтичних групах. В групі, що отримували івабрадин частота появи зорових симптомів була така ж, як і в результатах попереднього дослідження [158].

У 2007 р. в Україні проводилось відкрите багатоцентрове обсерваційне дослідження CROSS для оцінки клінічної ефективності івабрадину у пацієнтів зі стабільною стенокардією. Основну частину досліджуваних склали пацієнти, що мали ті чи інші протипокази до застосування β -блокаторів чи обмеження до

призначення їх цільових доз, 56% пацієнтів отримували івабрадин на фоні прийому раніше призначених β -блокаторів.

Оцінка ефективності проводилась за такими параметрами: динаміка ЧСС, відсоток хворих, які досягли рекомендованих значень ЧСС (55-60 уд/хв.), кількість нападів стенокардії на тиждень, потреба у нітратах короткої дії для купування нападів стенокардії на тиждень [159]. Результати показали, що івабрадин ефективно знижував ЧСС на 16% через 1 місяць і на 22% через 3 місяці від вихідної при його додаванні до терапії цільовий рівень ЧСС був досягнутий у 58%, спостерігалось достовірне зниження на 84% частоти нападів стенокардії і потребі в прийомах нітрогліцерину [159]. Препарат добре переносився. Крім фотопсії в 14,5% випадків, побічні ефекти були відсутні. Таким чином, івабрадин можна додатково призначати пацієнтам з ХІХС, у котрих неможливо досягнути цільової ЧСС за допомогою інших препаратів у зв'язку з протипоказаннями чи побічними діями.

У той час, як здатність β -АБ і івабрадину забезпечувати еквівалентний контроль ЧСС у спокої при синусовому ритмі у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та схильністю до тахікардії добре встановлена, порівняльна оцінка їх впливу на ЧСС при фізичному навантаженні і толерантність до неї, вплив на показники центральної гемодинаміки та властивості пульсової хвилі, а також на ектопічну активність міокарду та зміни ЧСС протягом доби за даними Холтер-моніторингу залишаються неуточненими. В нашій роботі ми намагались визначити та співставити вплив терапії комбінацією бісопролола та івабрадина і монотерапією повною терапевтичною дозою бісопролола, які мали забезпечувати однаковий контроль ЧСС в спокої, на клінічний перебіг,

толерантність до фізичного навантаження, його гемодинамічного забезпечення, систолічну і діастолічну функцію міокарду ЛШ, пульсатильні артеріальні показники і показники ЧСС та ектопічної активності міокарду при добовому моніторингу ЕКГ у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця, з помірно зниженою фракцією викиду.

Провідним патогенетичним чинником виникнення СН зі збереженою та помірно зниженою ФВ ЛШ є діастолічна дисфункція ЛШ. Її визначають як неможливість наповнення ЛШ без додаткового підвищення тиску в лівому передсерді. Провідні механізми діастолічної дисфункції — порушення процесів розслаблення (на початку діастоли) або підвищення жорсткості міокарда (здебільшого у другій половині діастоли).

Внаслідок цих змін зростає передсердний тиск, з'являються ознаки легеневого чи системного венозного застою. Отже, домінує «недостатність входу крові» (backward failure). Вважають, що прогноз виживання пацієнтів із діастолічною СН не такий тяжкий, як при систолічній дисфункції ЛШ, за винятком хворих з інфільтративним ураженням міокарда. Перебіг захворювання і смертність передусім залежать від ступеня вираженості СН: незалежно від показника ФВ ЛШ поява легеневого застою після інфаркту міокарда погіршує перспективи виживання хворих. Але частота госпіталізації з приводу СН зі збереженою ФВ ЛШ не менша, ніж у хворих зі зниженою ФВ ЛШ. З огляду на припущення про важливість діастолічної дисфункції СН зі збереженою ФВ ЛШ нерідко позначають як «діастолічну СН». Але вказані терміни не можна вважати синонімами, оскільки не в усіх випадках СН зі збереженою ФВ ЛШ наявні ознаки порушення діастолічної функції

ЛШ. Тому з практичних міркувань передусім важливо розрізняти СН з порушеною ($< 45\%$) і збереженою ($\geq 45\%$) ФВ ЛШ.

Патогенез і клінічні ознаки систолічної та діастолічної СН мають чимало спільного. Переважно можна говорити не про ізольовану систолічну чи діастолічну СН, а про переважання порушень систоли чи діастоли. «Недостатність виходу крові» (forward failure) нерідко зумовлює «недостатність входу», тобто порушення скоротливої функції міокарда спричиняють підвищення тиску наповнення ЛШ і діастолічну СН.

Водночас ізольована діастолічна дисфункція «жорсткого» міокарда ЛШ може зумовити зниження серцевого викиду під час фізичного навантаження, оскільки на фоні тахікардії значно скорочується тривалість періоду діастолічного наповнення серця. Швидке прогресування СН особливо характерне для пацієнтів з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією, у випадках виникнення пароксизму фібриляції передсердь (ФП). Оскільки наповнення ЛШ переважно відбувається за рахунок систоли передсердь, її втрата на фоні пароксизму ФП може призвести до швидкої декомпенсації кровообігу, незважаючи на відсутність порушень насосної функції серця.

У багатьох хворих із СН діагностують поєднаний варіант СН, коли поєднуються ознаки порушення систолічної і діастолічної функції серця, а «недостатність виходу» виникає і прогресує паралельно з «недостатністю входу».

Розлади діастолічної функції ЛШ найчастіше спричинені ішемією, гіпертрофією та фіброзом міокарда. Невідповідність потреби та постачання енергії у хворих на ІХС зумовлює насамперед

уповільнення розслаблення, а фіброз — підвищення жорсткості міокарда; гіпертрофія ЛШ спричинює включення обох основних патогенетичних механізмів діастолічної дисфункції.

До так званих «хвороб діастолі» зараховують гіпертрофічну та рестриктивну кардіоміопатії, ураження міокарда при цукровому діабеті, АГ, аортальному стенозі, фіброзі міокарда, в осіб похилого та старечого віку. У багатьох пацієнтів із АГ та ІХС поява ознак діастолічної дисфункції передуює зниженню ФВ ЛШ, їх вважають одними з найчутливіших ранніх маркерів захворювання серця.

Важливим результатом лікування хворих з хронічною СН є якість життя (ЯЖ). Термін ЯЖ не визначений при хронічній серцевій недостатності, і вкрай важко визначити які фактори впливають на цей показник. На сьогодні відомі такі чинники, як депресія і ступінь соціальної інвалідності, які мають істотний вплив на стан здоров'я, пов'язаний з ЯЖ у пацієнтів з СН.

Інші фактори, що впливають на якість життя і функціональні можливості включають в себе постійні застійні явища, нейрогормональну прозапальну активацію, зниження кровотоку та тонуусу периферичних м'язів (міопатії), зниження функції нирок, а також дисфункцію правого шлуночка, поряд з сильно скомпрометованими показниками системної гемодинаміки, які призводять до кахексії. При підвищенні функціонального класу Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), ЯЖ погіршується, що вказує на ключову роль рівня толерантності до фізичного навантаження в формуванні ЯЖ.

Більшість наявних інструментів оцінки якості життя, таких як Міннесотський опитувальник якості життя хворих із серцевою

недостатністю (MLHFQ) і Канзас-Сіті опитувальник з кардіоміопатій (KCCQ), пов'язані з трьома основними факторами: фізичному, емоційному та соціальному. Дійсно, дані щодо доступних методів лікування, як правило, базуються на визначенні ефектів терапії по цих вимірах, але вони часто відображаються як загальні оцінки ЯЖ без ретельного обговорення окремих областей.

Не зважаючи на те, що здатність зменшувати ЧСС за допомогою івабрадину у порівнянні з плацебо та забезпечувати збільшення ТФН у хворих з ХІХС без ХСН добре встановлена [135], порівняльна оцінка впливу еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації β -АБ з івабрадином та повнодозової терапії β -АБ на ТФН і її гемодинамічне забезпечення не проводилась. Відсутні також дані щодо змін середніх показників ЧСС і ектопічної активності міокарду при холтерівському моніторингу ЕКГ. Вирішенню саме цих питань присвячена перша частина нашої роботи.

За результатами проб з фізичним навантаженням, як через 2 так і через 6 місяців лікування комбінацією івабрадину та бісопрололу, спостерігалось зростання толерантності до фізичного навантаження, що стало наслідком збільшення ЧСС на піку навантаження в групі комбінованої терапії протягом 6 місяців лікування та збільшення хронотропного резерва. В той же час, таких позитивних явищ не спостерігалось при еквівалентному контролі ЧСС з використанням монотерапії бісопрололу.

Такі результати мають декілька пояснень. По-перше, первинним є збільшення ЧСС в силу більш сприятливого ефекту івабрадину на синусовий вузол, ніж повнодозових β -АБ, що дає можливість збільшити серцевий викид і перфузію скелетних міоцитів, яка,

ймовірно, лімітувала фізичну працездатність нашого контингенту хворих, у яких, судячи з малої частоти індукції ішемії, у своїй більшості не було важкого стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій. Наші результати підтвердили факт відсутності впливу терапії β -АБ на функціональний резерв серця хворих з ХСН, і показали, що лімітуючим фактором у більшості хворих є не ішемія міокарду, а нездатність збільшення ЧСС для гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження.

Новим є встановлений нами факт збільшення ЧСС на піку навантаження в групі комбінованої терапії протягом 6 місяців лікування, що асоціюється зі збільшенням ТФН. З урахуванням причин припинення тесту, можна припустити, що первинним є збільшення ЧСС в силу більш сприятливого ефекту івабрадину на синусовий вузол, ніж повнодозових β -АБ, що дає можливість збільшити серцевий викид і перфузію скелетних міоцитів.

Це підтверджується причинами припинення навантажувального тесту. Значимість збільшення робочої здатності скелетних м'язів при навантаженні для збільшення ТФН у хворих з ХСН при монотерапії івабрадином і її комбінації з β -АБ передбачає і Heusch [8], який, однак, не аналізував ЧСС на піку навантаження і хронотропний резерв. На користь цього свідчить і збереження в якості основних причин припинення тесту слабкість і задишка у наших хворих обох груп. Крім того, зростання ЧСС на піку навантаження відображає збільшення потреби міокарда в кисні, що можна пояснити збільшенням коронарного резерву. Такий ефект лікування івабрадином був показаний як експериментально, так і клінічно у хворих зі стабільною ІХС. В той же час, β -АБ перешкоджають фізіологічному збільшенню коронарного кровотоку під час фізичних

навантажень, блокуючи β_1 -і β_2 -рецептори і, тим самим перешкоджаючи дилатації малих коронарних судин опору. Обмеження хронічного резерву в умовах повнодозової терапії β -АБ хворих з помірною дисфункцією ЛШ, слід вважати недоліком, який обумовлює відсутність поліпшення якості життя і навіть погіршення у частини хворих на фоні такої терапії.

Як наслідок, у пацієнтів з ХІХС та помірно зниженою ФВ еквівалентний контроль ЧСС в спокою через як через 2, так і через 6 місяців лікування комбінацією івабрадина та бісопролола, на відміну від монотерапії бісопрололом, сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, котре асоціюється зі значним (на 32%) збільшенням хронотропного резерву, при однаково вираженому відносно невеликому (на 6%) прирості фракції викиду в спокої.

В «реальному» житті, визначення «офісної» ЧСС не може повністю відображати електро-механічну активність міокарду у амбулаторних хворих. З метою визначення впливу комбінованої терапії івабрадину з бісопрололом та монотерапії «повними» дозами бісопролола на показники середньодобової ЧСС, середньонічної, середньоденної ЧСС, мінімальної та максимальної ЧСС, а також шлуночкової та надшлуночкової активності, в нашому дослідженні ми проводили 24-годинний холтерівський моніторинг ЕКГ.

Через 2 місяці лікування у пацієнтів обох груп спостерігалось достовірне і однаково виражене зниження всіх показників ЧСС (на 10-18%, $p < 0,01$), без суттєвих подальших змін і через 6 місяців в обох групах порівняно з двомісячним спостереженням. Однак вираженість зниження ЧСС між через 6 місяців в основній групі була на 17% меншою 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 отриманих нами результатів холтерівського моніторингу, виявлена відсутність істотного впливу комбінованої терапії на ЧССн і менша, ніж в групі монотерапії бісопрололом зниження ЧССмін у хворих ХІХС зі зниженою ФВ, ймовірно, слід вважати перевагою, так як це запобігає значному зниженню серцевого викиду і можливу гіперперфузію міокарда та головного мозку у хворих зі стенозуючим атеросклерозом.

Новим і важливим отримано факти впливу на шлуночкову ектопічну активність комбінації половинної від повної дози бісопрололу з івабрадином при наявності такого ефекту повнодозової терапії бісопрололом, що вочевидь, відбувається за рахунок мембраностабілізуючої дії. Ці дані слід враховувати в практичному використанні при виборі тактики контролю ЧСС (комбінована або повнодозової β -АБ) у хворих зі шлуночковою екстрасистолією. Дані подібного порівняльного аналізу в літературі відсутні.

Таким чином, в даній роботі вперше було доведено, що комбінована терапія івабрадином з бісопрололом сприяє суттєвому підвищенню ТФН, що супроводжується зростанням хронотропного резерву, та не спостерігається при еквівалентному контролі ЧСС в спокої за допомогою монотерапії β -АБ.

Активно вивчаємим механізмом патогенезу хронічної СН є порушення лівошлуночкова-артеріальної взаємодії. Оптимальне лівошлуночкова-артеріальна взаємодія забезпечує адаптацію серцево-судинної системи і підтримку адекватного тиску і кровотоку у відповідь на зміну ЧСС і ударного викиду при навантаженні. Прогресування ригідності аорти і лівого шлуночка, пов'язане зі старінням і / або наявністю захворювань (перш за все, АГ), призводить до порушення лівошлуночкової-артеріального взаємодії, що проявляється маніфестацією симптомів СН.

Підвищення ригідності аорти поряд із зв'язаним з ним підвищенням центрального пульсового тиску і інтенсивності відбитої хвилі розглядається як один з важливих факторів, що вносять вклад в порушення лівошлуночкової-артеріальної взаємодії. Наслідками підвищення артеріальної ригідності є збільшення післянавантаження на міокард, порушення коронарного кровотоку, гіпертрофія міокарда з погіршенням діастолічної, а згодом, і систолічної функції лівого шлуночка. З іншого боку, зниження еластичності і прогресування діастолічної дисфункції гіпертрофованого лівого шлуночка сприяє активація процесів фіброзу в міокарді, про вираженість якого можна судити при спеціальному ЕхоКГ-аналізі і сироватковим маркерами синтезу і деградації колагену (концентрації пропептида проколлагена 1 і 3 типів, матричних протеїназ і їх тканинних інгібіторів) [Kandalam V et al., 2011].

Зниження артеріальної жорсткості є наслідком багатьох фізіологічних та патологічних чинників, серед яких старіння, низька вага при народженні, менопауза, недостатня фізична активність, наявність у батьків в анамнезі АГ, цукрового діабету, інфаркту міокарда, генетичні полімофізми, метаболічний синдром, ожиріння,

куріння, АГ, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 1 і 2 типу, гіпергомоцистеїнемія, високий рівень СРБ, гіперхолестеринемія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, фатальний інсульт, хронічні захворювання нирок, хронічна ниркова недостатність, ревматоїдний артрит, системний васкуліт, системний червоний вовчак.

Визначення каротидного-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі є «золотим стандартом» вивчення артеріальної жорсткості. Основним методом реєстрації пульсової хвилі є аппланаційна тонометрія сонної або променевої артерії з подальшим комп'ютерним перетворенням. Центральне АТ є непрямим показником жорсткості артерії і залежить від швидкості поширення пульсової хвилі, величини і часу відбитої хвилі. Центральне АТ тісно взаємодіє з еластичними властивостями аорти.

Аналіз показників ШППХ надає корисну інформацію про механічні властивості артеріального русла, а також може бути використаний для оцінки ендотеліальної функції. Важливість вивчення пружно-еластичних властивостей артерій у розвитку та прогресуванні ССЗ визначається тим, що ШППХ може слугувати незалежним маркером серцево-судинного ризику, предиктором коронарних подій, є одним з основних параметрів, що характеризують розтяжність аорти, обов'язкових чинників для стратифікації серцево-судинного ризику [4]. Таким чином, результати низки досліджень свідчать, що збільшення жорсткості артерій є незалежним чинником ризику розвитку і прогресування ССЗ [12].

Відомо, що стінка артерій є однією з провідних органів-мішеней, які уражаються при атеросклерозі, а ЦД посилює його перебіг і в більш ранні терміни призводить до вираженої дисфункції ендотелію судин, прискореного розвитку ангіопатій. Повідомляється, що підвищення жорсткості артерій у хворих на ЦД розвивається раніше, ніж приєднання ангіопатій. Однак дослідження змін ригідності артерій у хворих на ЦД із високим ризиком серцево-судинних ускладнень нечисленні, носять попередній характер і вимагають подальшого детального вивчення. Збільшення ШППХ усього на 1 м/с підвищує ризик смерті на 10%, у зв'язку з чим величина ШППХ виступає незалежним предиктором розвитку ССЗ і загальної серцево-судинної смертності [8].

Хоча зв'язок між жорсткістю аорти і частотою розвитку ускладнень залишається безперервним при всіх значеннях, порогова величина ШППХ > 12 м/с вважається надійним критерієм для виявлення значущих змін функції аорти в людей середнього віку з АГ, а прогностичне значення ШППХ найбільш важливе на початковій стадії АГ [4]. Підвищення ШППХ (жорсткості артерій) пов'язано з ендотеліальною дисфункцією, запаленням, атеросклерозом і кальцинозом, а також є незалежним чинником виникнення коронарних подій і серцево-судинної смертності [15]. Вік і рівень АТ є двома основними чинниками, що визначають підвищення жорсткості артеріальної стінки [5]. Збільшення ригідності корелює з віком, гіперурикемією, гіперглікемією, абдомінальним ожирінням, ендотеліальною дисфункцією [16]. На сучасному етапі наукових досліджень чітко встановлено, що розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) супроводжується структурно-функціональною перебудовою

серцево- судинної системи, що охоплює міокард і різні сегменти судинного русла.

Найпростішим методом оцінки пружно-еластичних властивостей артерій при ГХ є визначення ШППХ. Поряд із цим, проводять аналіз основних показників, що характеризують криву пульсової хвилі [3, 15]. Ригідність артерій залежить від вираженості атеросклеротичних змін, швидкості і ступеня вікової інволюції еластину і фібуліну, вікового підвищення жорсткості колагену, генетично обумовлених особливостей еластинових волокон; рівня АТ, а також локалізації судин [2]. Збільшення ригідності аорти і міокарда роз- цінюється як універсальна відповідь на вплив різноманітних факторів [6]. В епідеміологічних дослідженнях продемонстровано негативну прогностичну роль підвищення ШППХ у людей літнього віку. При цьому ШППХ виступала як сильніший прогностичний чинник, на відміну від рівня АТ, у тому числі ПАТ.

Причини настільки істотного зв'язку між жорсткістю судинної стінки і про- гнозом також двоякі. З одного боку, підвищен- ня ригідності артерій супроводжується збільшенням цСАТ і підвищенням навантаження на життєво важливі органи. З іншого, підвищення ШППХ може віддзеркалювати приєднання і/ або прогресування атеросклеротичного процесу, оскільки відомо, що заміщення еластину колагеном і проліферація гладеньком'язових клітин сприяє прогресуванню атеросклерозу. Еластин є найстабільнішим білком організму людини, а його період напівжиття становить близько 40 років. Незважаючи на таку стабільність, на шостому десятку людського життя відбувається поступова фрагментація еластинових волокон і пластинок, що супроводжується змінами позаклітинного матриксу у вигляді гіперпродукції

колагену і відкладання Ca^{2+} . Цей дифузний дегенеративний процес призводить до підвищення жорсткості судин еластичного типу та зростання ПАТ [12].

Взаємовідносини між впливами вікових і «гіпертонічних» змін на судинну стінку надзвичайно складні. Це пов'язано з тим, що ряд патофізіологічних змін однонаправлені (збільшення вмісту колагену), а інші мають різноспрямовані ефекти, що ускладнює інтерпретацію результатів обстеження хворих. Зокрема, податливість судинної стінки [12] може збільшуватися при АГ і знижується з віком. Крім АГ, безліч традиційних чинників ризику можуть сприяти підвищенню жорсткості судин, зокрема куріння, гіперглікемія тощо [9,12].

Наявність підвищеної ригідності артерій у хворих із досягнутим цільовим рівнем АГ – важливий незалежний чинник серцево-судинного ризику, а нормалізація показників жорсткості артерій є додатковим важливим критерієм ефективності лікування [3]. Одним із перспективних напрямів наукових досліджень на сьогоднішній день є вивчення можливості корекції підвищеної ригідності артерій в осіб без АГ, але з високим ризиком її розвитку [2,8]. Це пов'язано з тим, що зміна параметрів жорсткості судинної стінки нерідко передують клінічній маніфестації АГ і має прогностичне значення щодо серцево-судинних подій [9].

При цьому, як правило, рекомендації про необхідність оцінки стану органів-мішеней стосуються пацієнтів з АГ, а в ряді випадків – хворих на цукровий діабет. Одночасно, порушення ШППХ та інших параметрів, що віддзеркалюють стан судинної стінки, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і мікроальбумінурія досить поширені в

загальній популяції, особливо серед осіб, які мають інші чинники ризику, такі як куріння, ДЛП, а також істотно залежать від віку. При цьому внесок окремих чинників ризику у структуру подібних порушень у пацієнтів із фізіологічним АТ вивчений недостатньо [2]. Метаболічні та/або функціональні порушення властивостей стінки артерій розцінюються в якості патофізіологічного зв'язку між ЦД і ризиком ССЗ та/або пошкодженням органів-мішеней. Повідомляється, що посилення жорсткості артерій у пацієнтів із ЦД 2 типу, яка верифікована згідно з показниками ШППХ, є незалежним предиктором серцево-судинної смертності і незалежно пов'язане з показниками співвідношення альбумін/креатинін, нирковою недостатністю [17,18].

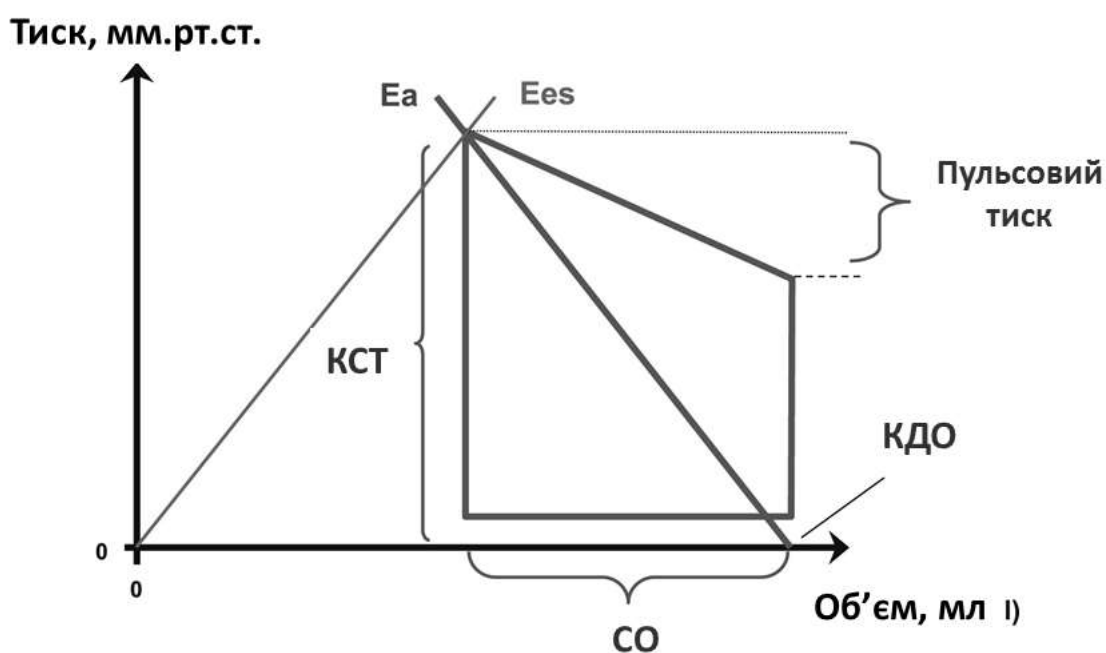


Рис. 6. Криві залежності показників лівошлуночкового та артеріального еластансу від тиску та об'єму лівого шлуночка.

Близько 10% енергії, що виробляється серцем, витрачається на розтягнення артерій та "акумулюється" в їх стінках, щоб бути

витраченою в період діастолі. В цей період основна частина енергії, що накопичилась передається від аорти, яка виштовхує залишкову кров у напрямку периферичних тканин, що і забезпечує безперервність перфузії органів та тканин. Тому збільшення жорсткості аорти, вочевидь, призводить до підвищення потреби міокарду у кисні, що набуває значного клінічного значення у хворих на ІХС та ХСН. Цікавим і недостатньо вивченим питанням є зв'язок показників пульсової хвилі і жорсткості аорти з ЧСС. Зменшення ЧСС, внаслідок подовження як діастолі, так і систолі, створює передумови для повернення ретроградної пульсової хвилі від «місць відображення» до висхідної аорти раніше, в кінці систолі. Як результат, зростає АугмТ та цСАТ [118]. Саме цим дослідники SAFE пояснили значно більш високий цСАТ при однаковому брахіальному САТ (бСАТ) у хворих АГ, котрі лікувались комбінацією атенолола і тіазидного діуретика порівняно з тими, хто отримував амлодипін та периндоприл в дослідженні ASCOT [119]. Це підіймає питання о потенційних ризиках зростання аугментації пульсової хвилі при медикаментозному зменшенні ЧСС у хворих ХІХС та ХСН. Водночас, спеціальні дослідження цього питання в літературі відсутні. Недостатньо вивчений потенціальний зв'язок ЧСС зі ШПХ, як показником жорсткості артерій. Існують дані, що збільшення ЧСС на фоні електрокардіостимуляції у щурів супроводжувалося прогресуючим і значним зниженням еластичності і розтяжності артерій [120]. Був встановлений сильний прямий зв'язок між ЧСС і жорсткістю артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, після поправки на вік і АТ [107]. Ці дані свідчать, що ЧСС може впливати на властивості артеріальної стінки, можливо, через механізм "пульсуючого стресу", що може сприяти активації запалення і ушкодження ендотелію судин [102, 107].

Найбільш поширені методи оцінки при доплерографії систолічної та діастолічної функції ЛШ за допомогою, відповідно, визначення ФВ ЛШ і показників трансмітрального кровотоку мають ряд істотних обмежень, пов'язаних, зокрема, із залежністю від перед- і післянавантаження ЛШ. Цих недоліків значною мірою позбавлений метод імпульсної тканинної доплерографії. Оцінка систолічних амплітуди і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапа (МК) за допомогою цього методу не залежить від якості візуалізації ендокарда [163, 164] і порушень регіонарної скоротливості шлуночка, що дозволяє більш точно, ніж ФВ, оцінити систолічну функцію ЛШ. На відміну від показників трансмітрального кровотоку, показники руху МК в діастолу не залежать від ЧСС, САТ і ФВ ЛШ [163]. Серед останніх найбільш широке використання набуває відношення швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку E і ранньодіастолічного руху латерального сегмента МК E' , яке практично не залежить від переднавантаження. Систолічною швидкістю відповідного сегмента МК вважали максимальну швидкість при русі МК в напрямку верхівки серця. Вимірювання проводили в трьох послідовних серцевих циклах. Контрольний об'єм розміром 2 мм встановлювали під контролем двомірного зображення в 4-камерної апікальної стандартної позиції в зоні МК, прилеглій до базальних відділах міжшлуночкової перегородки (Ssept) і латеральної стінки (Slat) ЛШ, в 2-камерної апікальної стандартної позиції - у зоні МК, прилеглої до базальних відділах передньої (Sant) і нижньої (Sinf) стінок ЛШ. Також вимірювали показники діастолічного, швидкість раннього (E') діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана. Використовували середні арифметичні значення трьох послідовних циклів, також розраховували показники E / A , E' / E

'(співвідношення швидкості раннедіастоліческого трансмитрального потоку E і ранньодіастолічного руху латерального сегментів МК).

Водночас, за результатами дослідження систолічної та діастолічної функції ЛШ при використанні івабрадину для контролю ЧСС, як компонента комбінованої терапії у постінфарктних хворих з помірною ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ, ФВ ЛШ <45% і синусовим ритмом комбінація івабрадину з бісопрололом протягом 6-місячного лікування сприяє поліпшенню як сегментарної систолічної, так і діастолічної функції лівого шлуночка (за даними імпульсної тканинної доплерографії), в той же час ФВ лівого шлуночка через 2 місяці дослідження залишається незмінною, а через 6 місяців – однаково підвищується в обох групах, і не відрізняється ні при терапії високими дозами бісопрололу, ні при лікуванні комбінованою терапією івабрадина і бісопролола, незважаючи на однаковий контроль частоти серцевих скорочень.

Таким чином, отримані дані свідчать про переваги додавання івабрадину до лікування меншими дозами β -АБ порівняно з повнодозовою монотерапією β -АБ, щодо позитивного впливу на систолічну і діастолічну функцію ЛШ у хворих з ХІХС та ХСН ФВ <45%, при однаково вираженому зниженні ЧСС, які проявляються як в короткостроковий період (2 місяці), так і при довгостроковому лікуванні (6 місяців). Це супроводжується зниженням КДТ ЛШ за даними показника E/E' в групі комбінованої терапії, чого не відбувається при використанні повних терапевтичних доз β -АБ.

Таке досить помірне покращення систолічної і діастолічної функції, при майже незмінній ФВ як в групі монотерапії бісопрололом, так і в групі комбінованої терапії івабрадином і

бісопрололом асоціюється зі значно яскравішою динамікою тотального артеріального комплаєнсу - як важливого показнику постнавантаження лівого шлуночка, а також шлуночково-артеріальної взаємодії, який з вищим рівнем достовірності збільшився в основній групі, що асоціювалось зі зниженням показників ЗПСО, водночас, в групі монотерапії бісопрололом, суттєвих змін даних показників не спостеріалось. Такі зміни в групі з використанням івабрадину, ми можемо пояснити відсутністю негативних периферичних ефектів, які протидіють гемодинамічному розвантаженню ЛШ та притаманні β -АБ. Ці дані підтверджуються отриманими результатами апілансійної тонометрії. В групі комбінованої терапії івабрадином і бісопрололом як через 2 так і через 6 місяців спостерігалось зниження цСАТ за рахунок аугментації та ШПХ при незмінному брахіальному АТ, що супроводжувалось покращенням шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}) та показників артеріальної жорсткості (E_a), і не відбулося в повній мірі в групі монотерапії β -АБ. Таким чином, за рахунок відсутності сильного периферичного судинозвужувальної ефекту, івабрадин зменшує швидкість поширення пульсової хвилі, тиск аугментації, і в результаті може знизити артеріальне пост навантаження і запобігти прогресуванню діастолічної функції, маючи однакові властивості з бісопрололом у впливі на систолічну функцію ЛШ і скорочувальну здатність ЛШ. Ця властивість є безумовною перевагою додавання до терапії хворих з ХІХС івабрадину на противагу титруванню та монотерапії β -АБ, будучи в рівній мірі ефективною в якості зниження ЧСС в спокої.

Таким чином, мінімальна перевага комбінованої терапії стосовно ФВ в спокої, асоціюється з більш виразним гемодинамічним

розвантаженням за даними аналізу показників пульсової хвилі, і важливу роль в її існуванні може відігравати збільшення периферичного кровотоку.

Визначення в плазмі рівня натрійуретичного пептиду, а саме мозкового натрійуретичного пептиду або його N-термінального фрагмента (NTproBNP), є методом первинної діагностики серцевої недостатності та входить до складу рекомендованих лабораторних досліджень у хворих на хронічну серцеву недостатність. Було проведено декілька досліджень, в яких рівень NTproBNP використовувався як орієнтир для корекції терапії [9, 11]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012) прийнято оцінювати величину NTproBNP менше 125 пг / мл - розвиток серцевої недостатності малоімовірний і такі рівні умовно прийняті як «нормальні» для функції серця, при NTproBNP вище 125 пг / мл - розвиток серцевої недостатності цілком імовірний, може відображати наявність або розвиток порушень функції серця і асоціюватися з підвищеним ризиком серцевих ускладнень. Підвищення рівня NTproBNP вище 250 пг / мл у хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST на ЕКГ при динамічному визначенні є предиктором високої смертності та інфаркту міокарда протягом 6 місяців.

Крім того, синтез НУП може збільшуватися у відповідь на ішемію, аритмію, тахікардію, введення глюкокортикоїдів, ангіотензину II, ендотеліну I. Разом з тим підвищення рівня НУП спостерігається і при таких клінічних станах, як інсульт, анемія, амілоїдоз, сепсис, тяжкі опіки, стани після хіміотерапії. Для діагностики змін рівня НУП визначенню NTproBNP у плазмі крові надається перевага перед BNP, ураховуючи його більшу стабільність

(період напіврозпаду циркулюючого ANP становить 5 хв, BNP – 20 хв, а NTproBNP – 120 хв), біологічну інертність і низьку мінливість значень [176]. Для виявлення BNP і NTproBNP використано імунохімічний метод, однак різні виробники застосовують різні антитіла, існують відмінності у проведенні й реєстрації реакцій [177]. Катаболізм НУП здійснюється через опосередковане рецептором NPRC зв'язування з наступним руйнуванням НУП і через протеолітичне розщеплення нейтральними ендопептидазами, які виявляються головним чином у ендотеліальних клітинах проксимальних каналців нефрона, а також у легенях і ендотелії судинної стінки. Активність цих ферментів може бути регулятором рівнів НУП у крові. Виведення NTproBNP відбувається переважно через нирки. Підвищення концентрації NTproBNP за відсутності інших причин свідчить про наявність у пацієнта СН [174, 175, 176, 177, 178]. Виявлено кореляцію рівня BNP із функціональним класом ХСН [177, 178]. Рівні BNP істотно не відрізнялися у пацієнтів з ізольованою діастолічною дисфункцією і систолічною дисфункцією ЛШ. При безсимптомній діастолічній дисфункції ЛШ концентрації BNP були нижчими, ніж у пацієнтів із маніфестованою СН. Рівень BNP корелює з наявністю або відсутністю СН більшою мірою, ніж інші анамнестичні, фізикальні та інструментальні дані. За вищого рівня НУП більша ймовірність того, що задишка спричинена саме СН. Рівні BNP і NTproBNP залежать від віку і статі пацієнта [174]. Вони нижчі серед осіб із СН і ожирінням. Можливо, це пов'язано з підвищенням концентрації рецепторів типу С до НУП на мембранах адипоцитів.

Серед безумовних переваг використання івабрадину в комбінованій терапії пацієнтів з ХІХС та помірно зниженою ФВ, є

зменшення плазмового рівня NTproBNP через 2 місяці лікування у хворих основної групи, порівняно з контрольною групою монотерапії бісопрололом, в якій цей показник мав негативну динаміку. Даний показник відображає динаміку напруги стінок міокарду шлуночків у хворих з ХІХС і знаходиться в повній відповідності з характером динаміки збільшення хронотропного резерву по даним навантажувальних тестів, а також більш чутливо відображає помірне поліпшенням сегментарної систолічної та діастолічної функцій ЛШ.

Таким чином, можна припустити, що у хворих на хронічну ІХС з помірною ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ, фракцією викиду лівого шлуночка $<45\%$ і синусовим ритмом комбінація івабрадину з бісопрололом протягом 6-місячного лікування сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, що асоціюється зі значним збільшенням хронотропної резерву, а також поліпшенню сегментарної систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка за даними імпульсної тканинної доплерографії при незмінній фракції викиду лівого шлуночка, чого не відзначається при монотерапії більш високими дозами бісопрололу, незважаючи на однаковий контроль частоти серцевих скорочень. Комбінована терапія таких хворих івабрадином і бісопрололом супроводжується зменшенням рівня плазмового NTproBNP через 2 місяці при відсутності змін цього показника в ході монотерапії бісопрололом.

В той же час, поєднання івабрадину та бісопрололу не має такого негативного судинозвужувальної дії, як у повнодозовий прийом бісопрололу, і, будучи в рівній мірі ефективною в якості зниження ЧСС в спокої, івабрадин зменшує швидкість поширення пульсової хвилі, тиск аугментації, і в результаті може знизити артеріальне пост навантаження і запобігти прогресуванню

діастолічної функції, маючи однакові властивості з бісопрололом у впливі на систолічну функцію ЛШ і скорочувальну здатність ЛШ.

Таким чином, на тлі комплексної терапії з включенням івабрадину відзначено зменшення тяжкості ХСН, збільшення толерантності до фізичного навантаження, позитивна динаміка структурно-функціонального ремоделювання міокарда ЛШ (поліпшення систолічної функції ЛШ, показників шлуночково-артеріальної взаємодії) і артеріальної стінки (зниження в динаміці Швидкості пульсової хвилі та показників центрального тиску), і зменшенням рівня маркера міокардіального стресу NTproBNP. Менш виражене зниження мінімальної та середньнічної ЧСС також можуть свідчити про поліпшення прогнозу у даної категорії хворих.

Проте, дане дослідження мало ряд обмежень, серед яких, перш за все, його відкритий характер і невелика кількість включених хворих та обмежений період спостереження, що не дозволило поставити завдання про оцінку впливу терапії на довгострокові клінічні кінцеві точки. З урахуванням отриманих результатів, а також за даними клінічної ефективності івабрадину у хворих на ХСН в багатоцентрових дослідженнях BEAUTIFUL і SHIFT, ми вважаємо доцільним продовження досліджень у цьому напрямку. Особливо перспективними, вважаємо напрямки порівняння ефективності івабрадину не тільки з бісопрололом, але й іншими β -АБ, насамперед, карведілолом, небівололом, які можуть мати різні показники селективності та мембрано-стабілізуючу активність. Цікавим є дослідження впливу івабрадину на маркери запалення та ангіогенез при ХІХС.

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 івабрадина 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 івабрадина з бісопрололом, але не повнодозова терапія β -адреноблокаторами, сприяє зниженню міокардіального стресу за даними NTproBNP, що асоціюється зі зменшенням пульсового після навантаження ЛШ за показниками артеріального еластанса (на 18%) та артеріального комплаєнса (на 18%) (всі $p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У постінфарктних хворих з помірною систолічною дисфункцією ЛШ із синцусовим 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
2. McAinsh J. Beta-blockers and central nervous system side effects / J. McAinsh, J, M. Cruickshank // *Pharmacol. Therapeut.* – 1990. – Vol. 46 (2). – P. 163–197.
3. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients / S. H. Naderi, J. P. Bestwick, D. S. Wald // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol. 125 (9). – P. 882–887.
4. Heart Failure and Chronic obstructive pulmonary disease. The quandary of beta-blockers and beta-agonists / N. Hawkins, M. Petrie, M. R. MacDonald [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 21. – P. 2127–2138.
5. Manolis A. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. / A. Manolis, M. Doumas // *Curr. Hypert. Rep.* – 2012. – Vol. 14 (4). – P. 285–292.
6. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality / E. Erdmann // *Europ. Heart J.* – 2009. – Vol. 11 (A). – P. A21–A25.
7. Relationship of Beta-Blocker Dose With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction : Results From the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) / M. Fiuzat, D. Wojdyla, D. Kitzman [et al.] // *Trial. JACC.* – 2012. – Vol. 60 (3). – P. 208–215.
8. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials /

- M. Al-Gobari, C. El Khatib, F. Pillon [et al.] // BMC Cardiovas. Disord. – 2013.
9. Meta-Analysis of Carvedilol Versus Beta Selective Beta-Blockers (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, and Nebivolol) / J. Di Nicolantonio, C. Lavie, H. Fares [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111 (5). – P. 765–769.
 10. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis / M. Rienstra, K. Damman, B. A. Mulder [et al.] // JACC: Heart Fail. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 8–21.
 11. Cardiac Safety of the Sino Atrial Node f Channel Blocker Ivabradine in Chronic Heart Failure: An ECG-Holter Sub-study / J. Camm, M. Talajic, M. Komajda [et al.] // J. Car. Fail. – 2014. – Vol. 20 (8). – P. 38.
 12. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients With Severe Chronic Systolic Heart Failure (from the SHIFT Study) / J. Borer, M. Böhm, I. Ford [et al.] // TAJC. – 2014. – Vol. 113 (3). – P. 497–503.
 13. Воронков Л. Г. Нормализация частоты сердечных сокращений как актуальная терапевтическая задача при хронической сердечной недостаточности / Л. Г. Воронков // Серд. недостат. – 2011. – № 2. – С. 9–19.
 14. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study / R. F. Dillum, D. M. Makuc, J. J. Feldman / Am. Heart. J. – 1991. – № 121. – С. 172–177.
 15. Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis / E. Haesler, X. Lyon, E. Pruvot [et al.] // J. Hypert. – 2004. – Vol. 22. – P. 1317–1322.

16. . The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans / I. B. Wilkinson, H. MacCallum, L. Flint [et al.] // *J. Physiol.* – 2000. – Vol. 525. – P. 263–270.
17. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health / J. F. Thayer, F. Åhs, M. Fredrickson [et al.] // *Neurosc. Biobehavior. Rev.* – 2012. – Vol. 36 (2). – P. 747–756.
18. Resting heart rate: A modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? / J. M. Arnold, D. H. Fitchett, J. G. Howlett [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 24 (A). – P. 3A–8A.
19. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz, M. G. Bourassa, M. C. Guertin [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 74–967.
20. Sarraf M. It Is All About Heart Rate. Or Is It? / M. Sarraf, G. S. Francis // *JACC.* – 2012. – Vol. 596. – P. 47–1946.
21. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm / S. J. Green, M. Vaduganathan, J.E. Wilcox [et al.] // *Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 48–806.
22. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy / J. C. Reil, F. Custodis, K. Swedberg [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100 (1). – P. 11–19.
23. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients / A. Perski, A. Hamsten, K. Lindvall [et al.] // *Am. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 1369–1373.
24. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz, M. G.

- Bourassa, M-C. Guertin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26 (10). – P. 967–974.
25. Heart rate reduction in heart failure: pathophysiological perspectives / M. Bohm, J-C. Rein, F. Custodis [et al.] // *Medicographia.* – 2011. – Vol. 33 (4). – P. 444-450.
 26. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy / JC. Reil, F. Custodis, K. Swedberg [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2011. – Vol. 100. P. 11-19.
 27. Major side effects of beta blockers / P.G. Podrid, S. Levy // *UpToDate* (web-resource. www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-beta-blockers. -2015.
 28. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden / L. Wilhelmsen, G. Berglund, D. Elmfeldt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1986. – Vol. 7. – P. 88–279.
 29. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting / P. Palatini, A. Benetos, G. Grassi [et al.] // *J. Hypert.* – 2006. – Vol. 247. – P. 603–610.
 30. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors / F. Thomas, A. Rudnichi, A. M. Bacri [et al.] // *J. Hypert.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1256–1261.
 31. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men / J. Filipovsky, P. Ducimetiere, M. E. Safar // *J. Hypert.* – 1992. – Vol. 20. – P. 333–339.
 32. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice / S. Cook, O. Hugli, M. Egli [et al.] // *Sw. Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133. – P. 360–363.
 33. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three

- populations / P. Palatini, E. Casiglia, P. Pauletto [et al.] // J. Hypert. – 1997. – Vol. 30. – P. 1267–1273.
34. Becher P.M. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade / Becher P.M., Lindner D., Miteva K., et al. // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. -№5. – P. 949–957.
 35. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly / G. Perk, J. Stessman, G. Ginsberg [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2003. – Vol. 51. – P. 1260–1264.
 36. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE Study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly) / A. Menotti, I. Mulder, A. Nissinen [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Vol. 54. – P. 680–686.
 37. Temporal Trends in Coronary Heart Disease Mortality and Sudden Cardiac Death From 1950 to 1999 / C. S. Fox, J. C. Evans, M. G. Larson [et al.] // Framingh. Heart. St. Circulat. – 2004. – Vol. 110. – P. 522–527.
 38. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study / W. B. Kannel, C. Kannel, R. S. Jr. Paffenbarger [et al.] // Am. Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 1489–1494.
 39. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study / M. W. Gillman, W. B. Kannel, A. Belanger [et al.] // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 125. – P. 1148–1154.
 40. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure / A. Benetos, A. Rudnichi, F. Thomas [et al.] // J. Hypert. – 1999. – Vol. 33. – P. 44–52.

41. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors / F. Thomas, A. Rudnichi, A. M. Bacri [et al.] // *J. Hypert.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1256–1261.
42. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men / J. Filipovsky, P. Ducimetiere, M. E. Safar // *J. Hypert.* – 1992. – Vol. 20. – P. 333–339.
43. Association of Resting Heart Rate With Carotid and Aortic Arterial Stiffness. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / S. P. Whelton, R. Blankstein, M. H. Al-Mallah [et al.] // *J. Hypert.* – 2013. – Vol. 62. – P. 477–484.
44. Williams B. CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate / B. Williams, P. S. Lacy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 705–713.
45. Dose Response Between Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease. A Meta-Analysis / J. Sattelmair, J. Pertman, E. L. Ding // *Circulat.* – 2011. – Vol. 124. – P. 789–795.
46. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy / I-M. Lee, E. J. Shiroma, F. Lobelo [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9838). – P. 219–229.
47. Ferrari R. The Role of Mitochondria in Ischemic Heart Disease / R. Ferrari // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 28. – P. 1–10.
48. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin, B. Ghaleh, X. Monnet [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 676–682.

49. . Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia / A. Elhendy, D. W. Mahoney, B. K. Khandheria [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 823–830.
50. MERIT - HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Meto-prolol Controlled Release/ Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF) / L. Gullestad, J. Wikstrand, P. Deedwania [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 9–252.
51. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) / P. Lechat, S. Escolano, J. L. Golmard [et al.] // Circulat. – 1997. – Vol. 96. – P. 2197–2205.
52. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.
53. Heart rate cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial / P. Lechart, J.S. Hulot, S. Escolano [et al.] // Circulat. – 2001. – Vol. 103. – P. 33–1428.
54. COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z. M. Chen, H. C. Pan, Y. P. Chen [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1622–1632.
55. Hartmann F. Beta blockers in heart failure therapy with special reference to the COPERNICUS Study / F. Hartmann, H. A. Katus // Herz. – 2002. – Vol. 27 (1). – P. 4–30.

56. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis / S. Chatterjee, G. Biondi-Zoccai, A. Abbate [et al.] // 2013. – BMJ. – F.55. – P. 346.
57. Effect of Carvedilol Versus Metoprolol CR/XL on Mortality in Patients With Heart Failure Treated With Cardiac Resynchronization Therapy: A COX Multivariate Regression Analysis / S. Xuedong, N. Chandra, A. Wilbert [et al.] // Am. J. Therapeut. – 2013. – Vol. 20 (3). – P. 247–253.
58. Resting heart rate and risk of adverse cardiovascular outcomes in asymptomatic aortic stenosis: The SEAS study / A. M. Greve, C. N. Bang, R. M. G. Berg [et al.] // Internal. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 180. – P. 122–128.
59. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction / T. S. Polonsky, R. L. McClelland, N. W. Jorgensen [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 1610–1616.
60. Caetano J. Heart rate and cardiovascular protection / J. Caetano, J. D. Alves // Eur. J. Int. Med. – 2015. – Vol. 26 (4). – P. 217–222.
61. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate / P. A. Beere, S. Glagov, C. K. Zarins // Arterios. Thromb. – 1992. – Vol. 12. – P. 1245–1253.
62. Long-term treatment with low-dose metoprolol CR/XL is associated with increased plaque echogenicity: The Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) G. Östling, I. Gonçalves, J. Wikstrand // Atheros. – 2011. – Vol. 215 (2). – P. 440–445.
63. Heidland U. E. Left Ventricular Muscle Mass and Elevated Heart Rate Are Associated With Coronary Plaque Disruption / U. E.

- Heidland, B. E. Strauer // *Circulat.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1477–1482.
64. Patel S., Breall J., Diver D / Bradychardia is associated with development of coronary artery collateral vessels in humans // *Coron Artery Dis.* – 2000. – Vol.11. – P. 467-471.
 65. Лутай М.И. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко // *Укр. кардиолог. журн.* – 2010. – №. 3. – С. 36–43.
 66. McAlister F.A. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure / F. A. McAlister // *Am. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 1 (50). – P. 94–784.
 67. For the Cochrane Bias Methods Group and the Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials / J. P. Higgins, D. G. Altman, P. C. Gøtzsche [et al.] // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – P. 5928.
 68. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) / P. Lechat, S. Escolano, J. L. Golmard // *Circulat.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2197–2205.
 69. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // *Circulat.* – 1994. – Vol. 90. – P. 73–1765.
 70. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.
 71. For the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol

- European Trial (COMET): randomised controlled trial / P. A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J. G. Cleland [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 7–13.
72. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 7–2001.
 73. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF) / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 302–1295.
 74. For the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF) / J. Wikstrand, A. Hjalmarson, F. Waagstein [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 8–491.
 75. Jafri S. M. The effects of beta blockers on morbidity and mortality in heart failure / S. M. Jafri // *Heart. Fail. Rev.* – 2004. – Vol. 9. – P. 21–115.
 76. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice / A. S. Go, J. Yang, J. H. Gurwitz [et al.] // *Arch. Int. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 21–2415.
 77. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the risk of rehospitalization in adults with heart failure / A. S. Go, J. Yang, J.

- H. Gurwitz [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 6–690.
78. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET / W. J. Remme, C. Torp-Pedersen, J. G. Cleland [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 71–963.
 79. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling / J. W. Wisler, S. M. DeWire, E. J. Whalen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 62–16657.
 80. Intengan H. D. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries / H. D. Intengan, E. L. Schiffrin // *J. Cardio. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 8–763.
 81. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In. *ESC textbook of cardiology* / F. Crea. – Oxford: Oxford University Press, 2010.
 82. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, J. A. de Lemos [et al.] // *Circulat.* – 2012. – Vol. 125. – P. 233–240.
 83. Skantze H.B., Kaplan J., Pettersson K. [et al.] Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoreceptor activation // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 136. – P. 153-161.
 84. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS) / J. Hedblad, L. Wikstrand, H. Janzon [et al.] // *Circulat.* – 2001. – Vol. 103. – P. 6–1721.

85. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CTAngiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease / J. K. Min, A. Dunning, F. Y. Lin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 849–860.
86. Patel S., Breall J., Diver D / Bradychardia is associated with development of coronary artery collateral vessels in humans // Coron Artery Dis. – 2000. – Vol.11. – P. 467-471.
87. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors / A. Herbert, J. K. Cruickshank, L. Stéphane [et al.] // Eur. Heart. J. – 2014. – Vol. 293. – P. 313–3122.
88. Aortic, but not brachial blood pressure category, enhances the ability to identify target organ changes in normotensives / H. L. Booyesen, G. R. Norton, J. M. Maseko [et al.] // J. Hyper. – 2013. – Vol. 31. – P. 30–1124.
89. Indices of central aortic blood pressure and their impact on cardiovascular outcome / B. C. Patel, R. Gupta, F. Latif // J. Cardiovasc. Med. – 2012. – Vol. 13. – P. 38–45.
90. Aortic, but not brachial blood pressure category, enhances the ability to identify target organ changes in normotensives / H. L. Booyesen, G. R. Norton, J. M. Maseko [et al.] // J. Hyper. – 2013. – Vol. 31. – P. 30–1124.
91. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: A systematic review and meta analysis / H. M. Cheng, D. Lang, C. Tufanaru [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 9 (32). – P. S138–S162.

92. Сіренко Ю. М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4(6). – С. 34–39.
93. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: Clinical revival of the pulse pressure waveform? / M. Nelson, M. Covalciuc, J. Stepanek [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85 (5). – P. 72–460.
94. Validity and reliability of central blood pressure estimated by upper arm oscillometric cuff pressure / R. E. Climie, M. G. Schultz, S. B. Nikolic [et al.] // J. Hypert. – 2012. – Vol. 25. – P. 414–420.
95. Радченко Г. Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артер. гіперт. – 2009. – № 2 (4). – С. 37–43.
96. Сіренко Ю. М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря-кардіолога / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Артер. гіперт. – 2009. – № 4 (6). – С. 42–46.
97. London G. Central blood pressure reduction: a key to organ protection / G. London // Medicographia. – 2005. – Vol. 27. – P. 144–147.
98. Сиренко Ю. Н. Сравнительная эффективность небивалола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензии / Ю. Н.

- Сиренко, О. Л. Рековец, С. Н. Кушнир [и др.] // Артер. гиперт. – 2013. – №1 (27). – С. 18–25.
99. Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke / D. Gasecki, A. Rojek, M. Kwarciany [et al.] // Atheroscler. – 2012. – Vol. 225. – P. 52–348.
 100. Borlaug B. A. A randomized pilot study of aortic waveform guided therapy in chronic heart failure / B. A. Borlaug, S. S. Abdelmoneim // J. Am. Heart. Assoc. – 2014. – Vol. 20 (3(2)).
 101. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: Principal findings of the BP GUIDE study / J. E. Sharman, T. H. Marwick, D. Gilroyet [et al.] // Hypert. – 2013. – Vol. 62. – P. 45–1138.
 102. Aortic, but not brachial blood pressure category, enhances the ability to identify target organ changes in normotensives / H. L. Booyesen, G. R. Norton, M. J. Maseko [et al.] // J. Hypert. – 2013. – Vol. 31 (6). – P. 30–1124.
 103. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension / B. Kauss, M. N. Hamburg, J. Rong [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308 (9). – P. 81–875.
 104. Camafort-Babkowski M. Choosing an antihypertensive combination with a more efficient central blood pressure reduction / M. Camafort-Babkowski // Exp. Rev. Cardio. Ther. – 2010. – Vol. 8 (11). – P. 5–1523.
 105. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: Clinical revival of the pulse pressure waveform? / M. Nelson, M. Covalciuc, J. Stepanek [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85 (5). – P. 72–460.

106. Gurovich A. N. Pulse wave analysis and pulse wave velocity techniques: are they ready for the clinic? / A. N. Gurovich, R. W. Braith // *Hypert. Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 166–199.
107. Validation of the central blood pressure estimation by the SphygmoCor system in Chinese / J. L. Zuo, Y. Li, Z. J. Yan [et al.] // *Blood Press. Monit.* – 2010. – Vol. 15. – P. 268–274.
108. Nichols W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W. W. Nichols // *Am. J. Hypert.* – 2005. – Vol. 18. – P. 3S –10S.
109. Wolinsky H. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals / H. Wolinsky, S. Glagov // *Circ. Res.* – 1976. – Vol. 20. – P. 99–111.
110. Nichols W. W. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform / W. W. Nichols, S. J. Denardo, I. B. Wilkinson [et al.] // *J. Clin. Hypert.* – 2008. – Vol. 10. – P. 295–303.
111. Burke M. A. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. A. Burke, D. H. Katz, L. Beussink [et al.] // *Circ. Heart. Fail.* – 2014. – Vol. 7. – P. 288–299.
112. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction / A. S. Desai, G. F. Mitchell, J. C. Fang [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15. – P. 658–664.
113. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) / J. A. Chirinos, J. G. Kips, J. Jacobs [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 2170–2177.

114. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles / W. Nichols, M. O'Rourke, C. Vlachopoulos. – [6th ed.] – London: Hodder Arnold, 2011. – 768p.
115. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure / B. Ky, B. French, A. M. Khan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 72–1165.
116. Borlaug B. A. Ventricular-vascular interaction in heart failure / B. A. Borlaug, D. A. Kass // Cardiol. Clin. – 2011. – Vol. 29. – P. 447–459.
117. Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise / P. D. Chantler, E. G. Lakatta, S. S. Najjar // J. Appl. Physiol. – 2008. – Vol. 105. – P. 1342–1351.
118. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulat. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.
119. For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
120. Ciobotaru V., Heimburger M. et al. Effect of long-term heart rate reduction by If-current Inhibition on pressure Overload-Induced

- Heart Failure in Rats // Journ of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2007. – Vol. 342. – P. 43-49.
121. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A. J. S. Coats, M. B. Fowler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 58–1651.
 122. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS (II. Лікування) / Воронков Л. Г. // Серц. недостат. – 2012. – № 1. – С. 6–14.
 123. Lopez-Sendon J. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology / J. Lopez-Sendon // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341–1362.
 124. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) / D. Tepper // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 2001–2007.
 125. Schwartz PJ, DeFerrari GM Sympathetic parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure // Heart Fail Rev. - 2011. – Vol. 16. - P.101-107.
 126. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M [et al.] Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. // Eur Heart J. - 2011. – Vol. 32. – P.847-855.
 127. Sabbah HN. Electrical vagus nerve stimulation for the treatment of chronic heart failure // Cleve Clin J Med. - 2011. – Vol. 78. - Suppl 1. - S24–S29.

128. Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C [et al.] Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. // *Eur J Heart Fail.* - 2013. – Vol. 15(12). – P. 1319-1326.
129. CIBIS-ELD Investigators . Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial / H. D. Düngen, S. Apostolović, S. Inkrot [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 578–586.
130. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study / M. Packer, M. B. Fowler, E. B. Roecker [et al.] // *Circul.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2194–2199.
131. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England / D. J. Malenka, B. J. Leavitt, M. J. Hearne [et al.] // *Circul.* – 2005. – Vol. 112 (I). – P. 376–371.
132. On behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 21–817.
133. Camm A.J. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S16257) in adult patient with normal electrophysiology / A. J. Camm, C. P. Lau // *Drug. R. D.* – 2003. – Vol. 4. – P. 9–83.
134. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Bohm [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.

135. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial / J. C. Tardif, P. Ponikowski, T. Kahan // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 540–548.
136. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs / L. Simon, B. Ghaleh, L. Puybasset [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 275 (2). – P. 659–666.
137. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node If channel by ivabradin / A. Bucchi, M. Baruscotti, D. DiFrancesco // *J. Gen. Physiol.* – 2002. – Vol. 120. – P. 1–13.
138. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs / J. P. Vilaine, J. P. Bidouard, L. Lesage [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 96–688.
139. On behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebocontrolled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Bohm [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 85–875.
140. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study / I. Ekman, O. Chassany, M. Komajda [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2395–2404.
141. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study / M. Bohm, J. Borer, I. Ford [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 102. – P. 11–22.

142. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina / E. Amosova, E. Andrejev, I. Zaderey [et al.] // *Cardiovasc. Dr. Ther.* – 2011. – Vol. 25. – P. 531–537.
143. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial / W. Ruzyllo, M. Tendera, I. Ford [et al.] // *Drugs.* – 2007. – Vol. 67. – P. 393–405.
144. Impact of “off-label” use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure / F.M. Sarullo, G. Fazio, D. Puccio [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 15. – P. 349–355.
145. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings / S. Fasullo, S. Cannizzaro, G. Maringhini [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15. – P. 856–863.
146. Parakh N. Rate control with Ivabradine / N. Parakh, B. Bhargara // *Am. J. Card. Drugs.* – 2011. – Vol. 11 (1). – P. 1–12.
147. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.
148. BEAUTIFUL Investigators. Safety of ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (from the BEAUTIFUL Holter Substudy) / M. Tendera, M. Talajic,

- M. Robertson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107 (6). – P. 805–811.
149. Teerlink J. R. Ivabradine in heart failure – no paradigm SHIFT... yet / J. R. Teerlink // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 847–849.
 150. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systole heart failure: the SHIFT Study / J.S. Borer, M. Bohm, I. Ford [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33 (22). – P. 20–2813.
 151. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure analysis from the SHIFT study / M. Bohm, J.S. Borer, I. Ford [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 102 (1). – P. 11–22.
 152. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study) / J.S. Borer, M. Bohm, I. Ford [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 13 (3). – P. 469–503.
 153. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49 / C. Thollon, C. Cambarrat, J. Vian [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 112 (1). – P. 37–42.
 154. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells / P. Bois, J. Bescond, B. Renaudon [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 118 (4). – P. 1051–1057.
 155. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I_f channels by ivabradine / A. Bucci, M. Baruscotti, D. Di Francesco // *J. Gen. Physiol.* – 2002. – Vol. 120 (1). – P. 1–13.
 156. Savelieva I. I_f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety / I. Savelieva, A. J. Camm // *Drug Saf.* – 2008. – Vol. 31 (2). – P. 95–107.

157. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial / J. S. Borer, K. Fox, P. Jaillon [et al.] // *Circ.* – 2003. – Vol. 107. – P. 817–823.
158. On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina / J. C. Tardif, I. Ford, M. Tendera [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 186.
159. Оцінка клінічної ефективності івабрадину у пацієнтів зі стабільною стенокардією (дослідження Cross-Clinical efficacy of coraxan evaluation in stable angina patients) / М.І. Лутай, А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2008. – № 2. – С. 16–27.
160. Воронков Л. Г. Ивабрадин в амбулаторной практике ведения пациентов с ХСН: результаты украинского кооперативного исследования ФАКТ7СН / Л. Г. Воронков // *Серц. недостат.* – 2013. – № 2. – С. 21–27.
161. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 803–869.
162. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої діагностики / Л. Г. Воронков, К.

- М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Дод. 1. – С. 67–44.
163. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // J. ASE. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1459.
164. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» / В. М. Коваленко, Ю. А. Іванів, М. М. Долженко [та ін.] // Нов. мед. фармац. – 2011. – № 359. – 34 с.
165. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – [3-е изд.]. – М.: «МЕДпресс-информ», 2007. – С. 326.
166. AHA Scientific Statement. Exercise standart for testing and training / G. F. Fletcher, G. J. Balady, A. Ezra // Cir. – 2001. – Vol. 4. – P. 1694–1740.
167. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? / M. Nelson, M. Covalciuc, J. Stepanek [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2010. – Vol. 85 (5). – P. 460–472.
168. Cardioprotection by ivabradine through heart rate reduction and beyond / G. Heusch , A. Skyschally , R. Schulz // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 16 (3–4). – P. 4–281.

169. Nishimura R. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone / R. Nishimura, A. J. Tajik // J. Am. Col. Card. – 1997. – Vol. 30 (1). – P. 8–18.
170. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism / M. Bohm, R. H. Schwinger, A. Koch [et al.] // Circ. Res. – 1994. – Vol. 74. – P. 69–959.
171. Don-Wauchope A. C. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure / A. C. Don-Wauchope, R. S. McKelvie / Clin. Biochem. – 2015. – Vol. 48 (4–5). – P. 236–246.
172. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care / K. Thygesen, J. Mair, C. Mueller [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33 (16). – P. 2001–2006.
173. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalization on patients with heart failure / M. V. Habal, P. P. Liu, P. C. Austin [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 12–20.
174. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62 (16). – P. e147–e239.
175. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score / K. Salah, W. E.

- Kok, L. W. Eurlings [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100 (2). – P. 115–125.
- 176.Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure / G. Savarese, F. Musella, C. D'Amore [et al.] // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 148–158.
- 177.Januzzi J. L. Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use / J. L. Jr. Januzzi // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2014. – Vol. 105 (1). – P. 40–50.
- 178.Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis / R. W. Troughton, C. M.Frampton, H. P. Brunner-LaRocca [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (23). – P. 1559–1567.